

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАБЕТУ, ПРЕДИАБЕТУ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ. EASD/ESC

Рабочая группа по диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям Европейского общества кардиологов (ESC) в сотрудничестве с Европейской ассоциацией по изучению диабета (EASD).

Авторы/члены рабочей группы: Lars Rydén* (Председатель от ESC) (Швеция), Peter J. Grant* (Председатель от EASD) (Соединённое Королевство), Stefan D. Anker (Германия), Christian Berne (Швеция), Francesco Cosentino (Италия), Nicolas Danchin (Франция), Christi Deaton (Соединённое Королевство), Javier Escaned (Испания), Hans-Peter Hammes (Германия), Heikki Huikuri (Финляндия), Michel Marre (Франция), Nikolaus Marx (Германия), Linda Mellbin (Швеция), Jan Ostergren (Швеция), Carlo Patrono (Италия), Petar Seferovic (Сербия), Miguel Sousa Uva (Португалия), Marja-Riita Taskinen (Финляндия), Michal Tendera (Польша), Jaakko Tuomilehto (Финляндия), Paul Valensi (Франция), Jose Luis Zamorano (Испания).

Комитет ESC по подготовке рекомендаций: Jose Luis Zamorano (Председатель) (Испания), Stephan Achenbach (Германия), Helmut Baumgartner (Германия), Jeroen J. Vax (Голландия), Héctor Bueno (Испания), Veronica Dean (Франция), Christi Deaton (Соединённое Королевство), Çetin Erol (Турция), Robert Fagard (Бельгия), Roberto Ferrari (Италия), David Hasdai (Израиль), Arno W. Hoes (Голландия), Paulus Kirchhof (Германия, Соединённое Королевство), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Ales Linhart (Чехия), Petros Nihoyannopoulos (Соединённое Королевство), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Per Anton Sirnes (Норвегия), Juan Luis Tamargo (Испания), Michal Tendera (Польша), Adam Torbicki (Польша), William Wijns (Бельгия), Stephan Windecker (Швейцария).

Рецензенты: Guy De Backer (Координатор рецензирования) (Бельгия), Per Anton Sirnes (Координатор от Комитета) (Норвегия), Eduardo Alegria Ezquerro (Испания), Angelo Avogaro (Италия), Lina Badimon (Испания), Elena Baranova (Россия), Helmut Baumgartner (Германия), John Betteridge (Соединённое Королевство), Antonio Ceriello (Испания), Robert Fagard (Бельгия), Christian Funck-Brentano (Франция), Dietrich C. Gulba (Германия), David Hasdai (Израиль), Arno W. Hoes (Голландия), John K. Kjekshus (Норвегия), Juhani Knuuti (Финляндия), Philippe Kolh (Бельгия), Eli Lev (Израиль), Christian Mueller (Швейцария), Ludwig Neyses (Люксембург), Peter M. Nilsson (Швеция), Joer Perk (Швеция), Piotr Ponikowski (Польша), Željko Reiner (Хорватия), Naveed Sattar (Соединённое Королевство), Volker Schächinger (Германия), André Scheen (Бельгия), Henrik Schirmer (Норвегия), Anna Strömberg (Швеция), Svetlana Sudzhaeva (Беларусь), Juan Luis Tamargo (Испания), Margus Viigimaa (Эстония), Charalambos Vlachopoulos (Греция), Robert G. Xuereb (Мальта).

Формы конфликта интересов авторов и рецензентов доступны на сайте ESC www.escardio.org/guidelines

*Оба сопредседателя приняли равное участие в подготовке документа.

Адрес для переписки: Chairperson ESC: Professor Lars Rydén, Cardiology Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institute, Solna SE-171, 76 Stockholm, Sweden, Tel: +46 8 5177 2171, Fax: +46 8 34 49 64, E-mail: lars.ryden@ki.se; Chairperson EASD: Professor Peter J. Grant, Division Of Cardiovascular & Diabetes Research, University Of Leeds, ClarendonWay, Leeds LS29JT, United Kingdom. Tel: +44 113 343 7721, Fax: +44 113 343 7738, E-mail: p.j.grant@leeds.ac.uk

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциации ESC: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Рабочие группы ESC: Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Thrombosis, Cardiovascular Surgery

Совет ESC: Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Council for Cardiology Practice, Council on Cardiovascular Primary Care, Cardiovascular Imaging

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допускается коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC отражают взгляды ESH и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC). Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com.

Российский кардиологический журнал 2014, 3 (107):

Ключевые слова: рекомендации, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, нарушение толерантности к глюкозе, ведение пациента, профилактика, эпидемиология, прогноз, диагностика, факторы риска, фармакологическое лечение, коронарные вмешательства.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2013) 34, 3035–3087, doi:10.1093/eurheartj/eh108, Online publish-ahead-of-print 30 August 2013

Перевод на русский язык: к. м. н. Таратухин Е. О.

Научное редактирование перевода выполнено руководителем лаборатории прогнозирования и коррекции риска хронических неинфекционных заболеваний отдела эпидемиологии неинфекционных заболеваний ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздравсоцразвития РФ, профессором, д. м. н. Мамедовым М. Н.

ESC GUIDELINES ON DIABETES, PRE-DIABETES, AND CARDIOVASCULAR DISEASES DEVELOPED IN COLLABORATION WITH THE EASD

The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

Russ J Cardiol 2014, 3 (107):

Keywords: Guidelines, Diabetes mellitus, Cardiovascular disease, Impaired glucose tolerance, Patient management, Prevention, Epidemiology, Prognosis, Diagnostics, Risk factors, Pharmacological treatment, Coronary Interventions

Оглавление

Сокращения и условные обозначения.....	
1. Преамбула	
2. Введение	
3. Нарушения метаболизма глюкозы и сердечно-сосудистые заболевания.....	
3.1. Определения, классификация и диагноз.....	
3.2. Эпидемиология	
3.3. Скрининг расстройств обмена глюкозы.....	
3.4. Расстройства метаболизма глюкозы и сердечно-сосудистые заболевания.....	
3.5. Запоздывающий переход в диабет 2 типа	
3.6. Рекомендации по диагностике расстройств обмена глюкозы	
4. Молекулярные основы сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете.....	
4.1. Сердечно-сосудистый континуум при сахарном диабете.....	
4.2. Патофизиология резистентности к инсулину при сахарном диабете 2 типа.....	
4.3. Дисфункция эндотелия, оксидативный стресс и сосудистое воспаление	
4.4. Дисфункция макрофагов.....	
4.5. Атерогенная дислипидемия.....	
4.6. Свёртывание крови и функция тромбоцитов.....	
4.7. Диабетическая ретинопатия.....	
4.8. Метаболический синдром	
4.9. Прогениторные клетки эндотелия и восстановление сосудов	
4.10. Заключение.....	
5. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных с дизгликемией	
5.1. Шкалы риска для больных без диабета.....	
5.2. Оценка сердечно-сосудистого риска у лиц с предиабетом.....	
5.3. Шкалы оценки, разработанные специально для диабета.....	
5.4. Оценка риска на основании биомаркёров.....	
5.5. Пробелы в знании	
5.6. Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска у больных диабетом	
6. Предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом	
6.1. Образ жизни	
6.1.1. Диета.....	
6.1.2. Физическая активность.....	
6.1.3. Курение	
6.1.4. Пробелы в знании.....	
6.1.5. Рекомендации по модификации образа жизни при диабете.....	
6.2. Контроль глюкозы	
6.2.1. Микрососудистые заболевания (ретинопатия, нефропатия и нейропатия).....	
6.2.2. Макрососудистые заболевания (церебральных, коронарных и периферических артерий)	
6.2.3. Среднесрочные эффекты контроля гликемии	
6.2.4. Долгосрочные эффекты контроля гликемии	
6.2.5. Цели гликемии.....	
6.2.6. Глюкозоснижающие препараты	
6.2.7. Важные уточнения.....	

6.2.8. Пробелы в знании.....	
6.2.9. Рекомендации по контролю гликемии при диабете	
6.3. Артериальное давление.....	
6.3.1. Цели лечения	
6.3.2. Организация гипотензивного лечения.....	
6.3.3. Заключение	
6.3.4. Пробелы в знании.....	
6.3.5. Рекомендации по контролю артериального давления при диабете	
6.4. Дислипидемия.....	
6.4.1. Патофизиология	
6.4.2. Эпидемиология	
6.4.3. Лечение дислипидемии	
6.4.4. Пробелы в знании.....	
6.4.5. Рекомендации по лечению дислипидемии при диабете.....	
6.5. Функция тромбоцитов.....	
6.5.1. Аспирин.....	
6.5.2. Блокаторы рецепторов АДФ	
6.5.3. Пробелы в знании.....	
6.5.4. Рекомендации по антитромбоцитарной терапии у пациентов с диабетом	
6.6. Многофакторный подход	
6.6.1. Принципы многофакторного подхода	
6.6.2. Пробелы в знании.....	
6.6.3. Рекомендации по многофакторному воздействию на риски при диабете	
7. Организация помощи при стабильной и нестабильной ишемической болезни сердца при сахарном диабете	
7.1. Оптимальное медикаментозное лечение при хронической ишемической болезни сердца и диабете	
7.1.1. Бета-адреноблокаторы	
7.1.2. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы	
7.1.3. Липидснижающие средства	
7.1.4. Нитраты и антагонисты кальция	
7.1.5. Ивабрадин	
7.1.6. Антитромбоцитарные и антитромботические средства (см. также 6.5 и 7.2).....	
7.1.7. Контроль глюкозы при остром коронарном синдроме	
7.1.8. Пробелы в знании.....	
7.1.9. Рекомендации по ведению пациентов со стабильной и нестабильной ишемической болезнью сердца.....	
7.2. Реваскуляризация	
7.2.1. Реваскуляризация миокарда при стабильной и нестабильной ишемической болезни сердца	
7.2.2. Вид вмешательства: коронарное шунтирование и чрескожное вмешательство.....	
7.2.3. Специальные аспекты чрескожного и хирургического способа реваскуляризации при сахарном диабете	
7.2.4. Реваскуляризация миокарда и сахароснижающая терапия.....	
7.2.5. Пробелы в знании.....	
7.2.6. Рекомендации по коронарной реваскуляризации при сахарном диабете	
8. Сердечная недостаточность и диабет	
8.1. Распространённость и встречаемость сердечной недостаточности при диабете 2 типа, а также диабет 2 типа при сердечной недостаточности.....	
8.2. Диабет и сердечная недостаточность: смертность и заболеваемость	
8.3. Фармакологическое лечение сердечной недостаточности при диабете 2 типа	
8.4. Нефармакологическая терапия сердечной недостаточности при диабете.....	
8.5. Сахароснижающее лечение при сердечной недостаточности	
8.6. Пробелы в знании.....	
8.7. Рекомендации по лечению сердечной недостаточности при сахарном диабете	
9. Аритмии: мерцательная аритмия и внезапная сердечная смерть	
9.1. Диабет и мерцательная аритмия	
9.2. Внезапная сердечная смерть	
9.3. Пробелы в знании.....	
9.4. Рекомендации по ведению пациентов с аритмиями при сахарном диабете.....	
10. Заболевания периферических артерий и цереброваскулярная болезнь	
10.1. Заболевания периферических артерий	
10.2. Заболевания артерий нижних конечностей.....	
10.3. Цереброваскулярная болезнь	
10.4. Пробелы в знании	
10.5. Рекомендации по ведению заболеваний периферических артерий при диабете	
11. Микрососудистые заболевания глаз и почек	
11.1. Патофизиология микрососудистых заболеваний.....	
11.2. Лечение и его цели.....	
11.3. Пробелы в знании	
11.4. Рекомендации по ведению микрососудистых поражений при диабете.....	
12. Пациент-ориентированная медицинская помощь.....	

12.1. Основные аспекты
 12.2. Пробелы в знании
 12.3. Рекомендации по пациент-ориентированной помощи при диабете
 13. Литература

Сокращения и условные обозначения

Сокращения

CHA2DS2-VASc — шкала оценки риска тромбоэмболии при МА, дополненная
 CHADS2 — шкала оценки риска тромбоэмболии при МА
 eNOS — эндотелиальная NO-синтаза
 FDA — Американская служба по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов
 GLP-1 — глюкагоно-подобный пептид 1 типа
 GLUT-4 — транспортер глюкозы 4 типа
 HAS-BLED — шкала оценки риска кровотечений
 HbA1c — гликозилированный гемоглобин
 HOMA-IR — гомеостатическая модель оценки резистентности к инсулину
 NO — оксид азота (II)
 NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердечно-сосудистых заболеваний
 PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена 1 типа
 PPARα — пероксисомный активируемый пролиферацией рецептор альфа
 PPARγ — пероксисомный активируемый пролиферацией рецептор гамма
 STEMI — инфаркт миокарда с подъёмом сегмента ST на ЭКГ
 tPA — тканевой активатор плазминогена
 VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста
 2ч-ГП — глюкоза плазмы через 2 часа после нагрузки
 АВК — антагонисты витамина К
 АД — артериальное давление
 АДА — Американская ассоциация диабета
 АДФ — аденозиндифосфат
 АКШ — шунтирование коронарных артерий
 АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов
 АНПС — сердечная автономная нейропатия
 АполЛП — аполипопротеин
 АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина II
 АФК — активные формы кислорода
 БИМ — безболевого ишемия миокарда
 БПХ — белок, переносящий эфиры холестерина
 ВГА — внутренняя грудная артерия
 ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ГАП — гексоаминовый путь
 ГИК — глюкоза-калий-инсулиновая смесь
 ГП — глюкоза плазмы
 ГПН — глюкоза плазмы натощак
 ГС — голометаллический стент
 ГТТ — тест толерантности к глюкозе пероральный
 ДИ — доверительный интервал
 ДПП-4 — дипептидилпептидаза-4 (DPP-4)
 ЗПА — заболевания периферических артерий
 иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 КИНК — критическая ишемия нижних конечностей
 ККА — кальциноз коронарных артерий
 КНЛ — количество, необходимое для лечения
 КПП — конечные продукты гликозилирования
 ЛВП — липопротеиды высокой плотности
 ЛВП-ХС — холестерин липопротеидов высокой плотности
 ЛЖ — левый желудочек

ЛНП — липопротеиды низкой плотности
 ЛНП-ХС — холестерин липопротеидов низкой плотности
 ЛП (a) — липопротеин (a)
 ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс
 ЛПОНП — липопротеиды очень низкой плотности
 МА — мерцательная аритмия
 МНО — международное нормализованное отношение
 МС — метаболический синдром
 НАДФН — никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
 НИКЭ — Национальный институт клинической эффективности (Соединённое Королевство)
 НОАК — новые оральные антикоагулянты
 НРД — Национальный регистр диабета
 НТГ — нарушение толерантности к глюкозе
 ОИМ — острый инфаркт миокарда
 ОИФР — Коллаборация по изучению факторов риска
 ОКС — острый коронарный синдром
 ОМЛ — оптимальное медикаментозное лечение
 ОР — отношение рисков
 ПГТ — повышение глюкозы натощак
 ПГТ-2 — натрий-глюкоза ко-транспортер 2 типа (SGLT2)
 ПК С — протеинкиназа С
 ПС — покрытый (“выделяющий препарат”) стент
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 РГИД — Рабочая группа исследования сердечных гликозидов
 РИ — резистентность к инсулину
 РКИ — рандомизированные контролируемые исследования
 РКПГ — рецептор конечных продуктов гликозилирования
 СД — сахарный диабет
 СД1Т — сахарный диабет 1 типа
 СД2Т — сахарный диабет 2 типа
 СЖК — свободные жирные кислоты
 СКФ — скорость клубочковой фильтрации
 СКЦС — серьёзные сердечно-сосудистые и церебральные неблагоприятные явления
 СОР — снижение относительного риска
 СР-В — скавенжер-рецептор типа В
 СРИ-1 — субстрат рецептора к инсулину 1 типа
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ТГ — триглицериды
 ТГП — белок, богатый триглицеридами
 ТИА — транзиторная ишемическая атака
 ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка
 ФИК — фосфатидилинозитол-3-киназа
 ФР — факторы риска
 ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей
 ЦОГ-1 и 2 — циклооксигеназа 1 и 2 типа
 ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство
 ЧСС — частота сокращений сердца
 ЭКГ — электрокардиограмма
 ЭКП — эндотелиальные клетки-предшественницы

Клинические исследования

ACCOMPLISH — исследование по предотвращению сердечно-сосудистых событий при помощи комбинированной терапии у больных с систолической гипертензией

ACCORD — исследование по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете
ACTIVE — исследование клопидогрела и ирбесартана для предотвращения сосудистых событий при мерцательной аритмии
ACTIVE A — исследование клопидогрела и ирбесартана для предотвращения сосудистых событий при мерцательной аритмии (с аспирином)
ACTIVE W — исследование клопидогрела и ирбесартана для предотвращения сосудистых событий при мерцательной аритмии (с варфарином)
ADDITION — Англо-Датско-Голландское исследование по интенсивному лечению лиц с установленным диабетом при скрининге в первичной практике
ADVANCE — исследование препаратов претеракс и диамикрон модифицированного высвобождения при диабете и сердечно-сосудистых событиях
AIM-HIGH — исследование по влиянию на атеротромботические события при метаболическом синдроме с низкими ЛВП и высокими триглицеридами
ALTITUDE — исследование алискирена у больных диабетом 2 типа с учётом сердечно-сосудистых и почечных конечных точек
ARIC — исследование риска атеросклероза в сообществах
ARISTOTLE — исследование апиксабана по снижению риска инсульта и системной эмболии при мерцательной аритмии
ASCOT — Англо-Скандинавское исследование сердечно-сосудистых исходов
ATLAS — исследование лизиноприла и выживаемость
AVERROES — исследование апиксабана и аспирина в предотвращении инсульта
AWESOME — исследование хирургического лечения стенокардии с акцентом на летальности
BARI 2D — исследование шунтирования при диабете 2 типа
BEST — исследование бета-блокаторов и инсульта
CAPRIE — исследование клопидогрела и аспирина у пациентов с высоким риском ишемических событий
CARDia — исследование реваскуляризации сердца при диабете
CARDS — совместное исследование аторвастатина
CHARISMA — исследование клопидогрела при высоком атеротромботическом риске для стабилизации состояния при ишемии
CHARM — исследование кандесартана при сердечной недостаточности в снижении смертности и заболеваемости
CIBIS — исследование биспролола при сердечной недостаточности
COMET — исследование карведилола и метопролола
COMERNICUS — проспективное исследование карведилола в отношении кумулятивной выживаемости
CTT — исследования по снижению холестеринемии
DCCT — исследование диабета
DECODE — исследование эпидемиологии диабета: анализ диагностических критериев в Европе
DETECT-2 — исследование скрининга и ранней диагностики диабета и HTГ
DIABHYCAR — исследование рамиприла в отношении гипертензии, микроальбинурии и протеинурии, сердечно-сосудистых событий
DIAMOND — датское исследование аритмии и дофетилида
DIGAMI — исследование инсулино-глюкозовой инфузии при диабете и ОИМ
DIRECT — исследование кандесартана в отношении диабетической ретинопатии
EDIC — эпидемиологическое исследование осложнений диабета и его способов лечения
EUROASPIRE — Европейская программа по вторичной профилактике через уменьшение количества событий
EUROPA — Европейское исследование периндоприла по уменьшению сердечно-сосудистых событий

FIELD — исследование фибратов по снижению событий при диабете
FINDRISC — Финский регистр риска диабета
FREEDOM — исследование реваскуляризации у пациентов с диабетом в отношении оптимальной тактики при многососудистом поражении
HI-5 — исследование гипергликемии при инфаркте — инфузия инсулина
HOPE — исследование по уменьшению сердечно-сосудистых исходов
HOT — исследование по оптимальному лечению гипертензии
HPS — исследование по профилактике сердечно-сосудистых событий (“защите сердца”)
HPS-2-THRIVE — второе исследование ЛВП для снижения частоты сердечно-сосудистых событий
IMMEDIATE — исследование по немедленному улучшению метаболизма миокарда в период раннего неотложного лечения
IMPROVE-IT — исследование по уменьшению исходов комбинацией эзетимиба и симвастатина (Vytorin)
ISAR-REACT — исследование антитромботического режима терапии при экстренном стентировании коронарных артерий
MAIN COMPARE — исследование реваскуляризации ствола левой коронарной артерии
MERIT-HF — исследование метопролола замедленного высвобождения при ХСН
NHANES — национальное исследование здоровья и питания
OAT — исследование окклюзированной артерии
ONTARGET — исследование телмисартана и рамиприла, включая комбинацию, в отношении конечных точек
ORIGIN — исследование по снижению исходов первичного использования гларгина
PLATO — исследование блокаторов тромбоцитов в отношении исходов
PREDIMED — исследование Средиземноморской диеты для предотвращения сердечно-сосудистых заболеваний
PROActive — проспективное исследование пиоглитазона в отношении макрососудистых событий
PROCAM — Мюнстерское исследование сердечно-сосудистых событий
RE-LY — исследование длительной терапии дабигатраном
REGICOR — популяционный регистр Жироны по инфаркту миокарда
RESOLVE — исследование ранибизумаба при диабетическом отёке макулы
RESTORE — исследование ранибизумаба в монотерапии и в комбинации с лазером при диабетическом отёке макулы
RIDE — исследование ранибизумаба с клинически выраженным отёком макулы с вовлечением центральной части, связанным с сахарным диабетом
RISE — исследование ранибизумаба с клинически выраженным отёком макулы с вовлечением центральной части, связанным с сахарным диабетом
ROCKET — исследование ривароксабана однократно в день в сравнении с антагонистами витамина К для профилактики инсульта и системной эмболии при мерцательной аритмии
SCORE — систематическое исследование коронарного риска в Европе
SHARP — исследование защиты сердца и почек
SOLVD — исследования дисфункции левого желудочка
SYNTAX — исследование отношений между чрескожным вмешательством с TAXUS и шунтированием
TACTICS-TIMI 18 — исследование аггратата для оценки стоимости терапии инвазивной и консервативной стратегий (тромболитика) при ОИМ
UKPDS — исследование сахарного диабета в Соединённом Королевстве
VADT — исследование диабета у ветеранов

1. Преамбула

Перед Вами вторая редакция Объединённых Рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейской Ассоциации по изучению диабета (EASD) по ведению пациентов с сахарным диабетом (СД), предиабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), разработанных, чтобы помочь практикующим врачам и другим работникам здравоохранения принимать решения на основании данных доказательной медицины. Растущая настороженность по поводу тесной взаимосвязи между СД и ССЗ заставила провести совместную работу двух крупных научных организаций в целях создания Рекомендаций, отвечающих их объединённым целям, первая редакция которых вышла в 2007 году. Существует мнение, что создаётся слишком много различных рекомендаций, однако на данном быстроразвивающемся поле пять лет работы фундаментальной и клинической науки, а также целый ряд проведённых исследований, заставили внести дополнения и поправки в имеющиеся Рекомендации.

Процессы, вовлечённые в создание данных Рекомендаций, были описаны ранее и доступны на интернет-ресурсе <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>. Вкратце, можно сказать, что руководители ESC и EASD внесли свой вклад в создание и управление Рабочей группой. Члены этих организаций были выбраны для участия в зависимости от их основного научного интереса и авторитета в той или иной области, чтобы представить присущие современной Европе разнообразие и солидарность. Каждый участник согласился предоставить и регулярно обновлять подтверждение отсутствия конфликта интересов, детали которого доступны в интернет-ресурсе <http://www.escardio.org/guidelines>. Участники Рабочей группы обычно рабо-

тали попарно, пользуясь стандартной градацией доказательности рекомендаций (табл. 1, 2).

Исходное редактирование и рецензирование рукописи проводилось на заседаниях Рабочей группы с систематическим пересмотром Комитетом ESC по Практическим рекомендациям и Отделом EASD по оценке Рекомендаций и Положений.

Эти Рекомендации — результат бессчётного количества часов тяжёлой работы, времени, безвозмездно и безропотно отданного членами Рабочей группы, административным персоналом, рецензентами и наблюдателями обеих организаций. Мы надеемся, что наши усилия позволили создать рекомендации, которые помогут лучше понять и сориентироваться во взаимодействии таких двух патологических состояний, как СД и ССЗ, и станут доступным и полезным инструментом принятия клинических решений, а значит, позволят улучшить оказание медицинской помощи.

Целью создания Рекомендаций является не только объединение самых современных научных данных, но и создание обучающих инструментов для освоения рекомендаций. Для облегчения освоения и применения Рекомендаций разработаны их карманные версии, электронные версии для смартфонов и компьютеров. Эти версии сокращённые; полный текст всегда доступен на сайте ESC.

2. Введение

Растущая заболеваемость СД по всему миру привела к тому, что на 2011 год примерно у 360 миллионов человек было выявлено это заболевание, среди которых 95% — СД 2 типа (СД2Т). Это число растёт, и к 2030 году угрожает достичь 552 миллионов человек. Более того, предполагается, что более чем половина больных будут недиагностированными. В дополнение ко всему, ещё у 300 миллионов

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	<i>Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.</i>	Целесообразно применять
Класс IIb	<i>Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.</i>	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или процедура не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.



Рис. 1. Исследовательский алгоритм ключевых аспектов диагностики и лечения ССЗ при СД с первичным диагнозом СД или ССЗ. Рекомендуемые исследования должны рассматриваться в соответствии с клиническими нуждами и клинической ситуацией, и не являются принципиальной рекомендацией для каждого пациента.

Сокращения: ОКС — острый коронарный синдром, ЭКГ — электрокардиограмма, ГПН — глюкоза плазмы натощак, HbA1c — гликозилированный гемоглобин, ГТТ — тест толерантности к глюкозе, ГПН — глюкоза плазмы натощак, ИМ — инфаркт миокарда.

человек будут иметь те или иные состояния, предшествующие СД2Т, как, например, гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), диабет беременных и эугликемическая резистентность к инсулину (РИ) [1]. Большинство новых случаев СД обнаруживается в контексте вестернизованного образа жизни, высокожировой диеты и гиподинамии, ведущим к повышению риска ожирения, РИ, компенсаторной гиперинсулинемии и, в итоге, к нарушению работы бета-клеток и СД2Т. Форма риска сердечно-сосудистых осложнений, имеющего непосредственную связь с РИ, относится к категории метаболического синдрома (МС), изучение которого привело к мнению о более раннем появлении сердечно-сосудистого риска — ещё до развития СД2Т. С другой стороны, взаимосвязь между гипергликемией и микроангиопатией (ретино-, нефро-, нейропатией) свидетельствует, что такой риск незаметен до развития стойкой гипергликемии. Два эти концепта позволяют отметить прогрессирующую природу СД2Т и связанного с ним сердечно-сосудистого риска, угрожающего здоровью человека в разные периоды его жизни. Влияние возраста, сопутствующих заболеваний и других проблем, специфических для той или иной группы популяции, требуют индивидуализированного подхода к пациенту, включая непосредственное участие самого пациента в работе с его патологическим состоянием.

Поскольку мир в целом — и Европа в частности — изменяется в ответ на демографические и культурные изменения общества, меняются и некоторые характеристики заболеваний. За последние 20 лет выросла

распространённость СД в странах Средней Азии, Тихоокеанского региона, Северной и Южной Америки; выросла она и в Европе. Важную роль в ведении пациентов приобретают факторы, связанные с полом и расой, в частности, влияние СД на женщин, — включая эпигенетику и влияние неинфекционных заболеваний *in utero*. В 2011 году предполагалось, что 60 миллионов европейцев страдает СД, у половины из них он был диагностирован, и влияние этого состояния на сердечно-сосудистую систему человека и его потомство требует серьёзного внимания со стороны системы здравоохранения во всём мире.

СД и ССЗ развиваются параллельно, показывая и вызывая изменения сосудистой системы. Более половины связанной с СД смертности и большая доля заболеваемости и инвалидизации от этого заболевания опосредованы сердечно-сосудистой патологией, что и требует от врачей эндокринологов и кардиологов совместной работы (рис. 1). Это же обстоятельство заставило ESC и EASD объединить усилия в работе над данными Рекомендациями.

Основной акцент данных Рекомендаций состоит в том, чтобы предоставить самую современную информацию по предотвращению и лечению влияний СД на сердце и сосуды в целом. При описании механизмов заболеваний мы пытались предоставить ресурс для образования и улучшения понимания, а при представлении оптимальных подходов к лечению — алгоритм для достижения высших стандартов оказания медицинской помощи при лечении комбинации ССЗ (или риска ССЗ) и СД, а не отдельное руководство для того и другого забо-

левания. Это очень важно для тех, кто в каждодневной практике сталкивается как с СД, так и с ССЗ. В случае необходимости более детальных сведений по тому или иному вопросу, можно обратиться к рекомендациям и руководствам, выпускаемым различными профессиональными организациями, в частности, ESC, EASD и Европейское общество атеросклероза. Таковыми являются руководства по ОКС, коронарным вмешательствам, гиперлипидемии или глюкозоснижающей терапии, и множество других.

Для руководителей Рабочей группы было почтением доверие координации разработки данных Рекомендаций, а в частности, работа с ведущими специалистами в той или иной области. Мы хотели бы поблагодарить всех членов Рабочей группы, отдавших столь много времени и сил, а также членов ESC и EASD, рецензировавших этот документ. Мы также благодарим Европейский Дом сердца, особенно, Катерину Деспре, Веронику Диан и Натали Камерон за их поддержку в планомерном развитии данного проекта.

Стокгольм и Лидс, апрель 2014

Ларс Риден
Петер Грант

3. Нарушения метаболизма глюкозы и сердечно-сосудистые заболевания

3.1. Определения, классификация и диагноз

СД — состояние, определяемое как повышение уровня глюкозы крови. Классификация СД основана на Рекомендациях ВОЗ и Американской диабетической ассоциации (АДА) [2–6]. Гликированный гемоглобин А1с (HbA1c) рекомендуется как диагностический тест для СД [7, 8], однако существуют некоторые разночтения относительно его предсказательной чувствительности для СД, а значения HbA1c ниже 6,5% не исключают СД, который может быть обнаружен измерением уровня глюкозы крови [7–10], как будет обсуждаться ниже в разделе 3.3. Определены четыре главные этиологические категории для СД: СД1Т, СД2Т, “другие специфические типы” СД и “гестационный СД” (табл. 3).

Таблица 3

Сравнение диагностических критериев диабета Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2006/2011гг и Американской диабетической ассоциации (АДА) 2003/2012гг

Диагноз / параметр	ВОЗ 2006/2011 [3, 7]	АДА 2003 и 2012 [5, 6]
Диабет HbA _{1c}	Может использоваться Если измеренный $\geq 6,5\%$ Рекомендуется	Рекомендуется $\geq 6,5\%$
ГП натощак	$\geq 7,0\%$ или	$\geq 7,0\%$ или
2чГП	$\geq 11,1$ ммоль/л	$\geq 11,1$ ммоль/л

НТГ		$< 7,0$ ммоль/л
ГП натощак	$< 7,0$ ммоль/л	Не требуется
2чГП	$\geq 7,8$ — $< 11,1$ ммоль/л	Если измеренный 7,8–11,0 ммоль/л
Повышение глюкозы натощак		
ГП натощак	6,1–6,9 ммоль/л	5,6–6,9 ммоль/л
2чГП	Если измеренный $< 7,8$ ммоль/л	-

Сокращения: HbA1c — гликозилированный гемоглобин, ГП — глюкоза плазмы, 2чГП — глюкоза плазмы через 2 часа после приёма 75 г, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе

Диабет 1 типа характеризуется дефицитом инсулина ввиду разрушения бета-клеток поджелудочной железы, приводящим к абсолютному дефициту инсулина. Обычно СД1Т развивается у молодых худых людей и проявляется полиурией, жаждой, потерей массы тела и постепенным проявлением кетоза. Но СД1Т может развиваться в любом возрасте [11] и иногда прогрессирует медленно. В последнем случае, латентном аутоиммунном СД взрослых, недостаточность инсулина развивается годами. У лиц, в организме которых вырабатываются аутоантитела к белкам панкреатических бета-клеток (например, декарбоксилазе глутамата, протеин-тирозин фосфатазе, транспортёру цинка и инсулина), равновозможна как острая манифестация СД, так и его медленное проявление [12, 13]. Аутоантитела к островковым клеткам — маркёр СД1Т, хотя они и не определяются у всех пациентов, а кроме того, уменьшаются с возрастом. СД1Т более характерен для европеоидной расы [14].

Диабет 2 типа характеризуется комбинацией РИ и недостаточностью бета-клеток, связанных с ожирением (наиболее часто — по абдоминальному типу) и сидячим образом жизни — главными ФР для СД2Т. В раннюю стадию СД2Т развивается РИ и нарушается первая фаза — секреции инсулина, что приводит к постпрандиальной гипергликемии. Следом нарушается вторая фаза — ответа на инсулин, что приводит к фиксации гипергликемии и натощак [15, 16]. СД2Т обычно развивается в старшем возрасте; его доля составляет 90% всех взрослых больных диабетом. Однако с ростом распространённости ожирения среди европейской молодёжи и не-европеоидной популяции, сформировался тренд к более молодому возрасту начала диабета.

Гестационный диабет развивается во время беременности. После родов обычно возвращается эугликемия, но такие женщины имеют в будущем более высокий риск СД2Т. Мета-анализ [17] позволил установить, что постепенное развитие СД характерно для женщин, имевший гестационный диабет. По данным крупного канадского исследования, риск развития СД2Т после гестационного был равен 4% в течение 9 месяцев после родов и 19% — в течение 9 лет [18].

Таблица 4

Пороговые значения для диагностики СД, нарушенной толерантности к глюкозе и повышению глюкозы натощак, основанные на образцах крови не являющих стандартом (венозная плазма)

Диагноз	Венозная плазма, ммоль/л (мг/дл)	Венозная кровь, ммоль/л (мг/дл)	Капиллярная кровь, ммоль/л (мг/дл)
Нарушение глюкозы натощак — тощаковый анализ	6,1 (110)	5,0 (90)	5,6 (101)
НТГ — 2ч-ГП	7,8 (140)	6,5 (117)	7,2 (130)
Диабет — тощаковый анализ	7,0 (126)	5,8 (104)	6,5 (117)
Диабет — 2ч-ГП	11,1 (200)	9,4 (169)	10,3 (185)

Сокращения: СД — сахарный диабет, 2чГП — глюкоза плазмы через 2 часа после приёма 75 г, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

Другие специфические типы диабета включают: (1) единичные мутации генов, ведущие в редким формам СД, таким как диабет взросления у молодых людей; (2) вторичный СД после ряда заболеваний (например, панкреатит, травма или операция на поджелудочной железе); (3) лекарственный или химически индуцированный СД.

Нарушения обмена глюкозы, гипергликемия натощак (ПГТ) и нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) обычно обозначаются как “предиабет”, что отражает естественное прогрессирование от нормогликемии к СД2Т. Для этого состояния характерно колебание между уровнями гликемии. НТГ возможно выявить только по данным перорального теста толерантности к глюкозе (ГТТ): глюкоза через 2 часа после нагрузки (2ч-ГП) $\geq 7,8$ ммоль/л и $< 11,1$ ммоль/л. Стандартизованный ГТТ проводится утром после 8–14-часового голодания. Взятие крови производится до теста и через 120 минут после приёма в течение 5 минут 75 г глюкозы, растворённой в 250–300 мл воды (началом теста считается первый глоток).

Текущие клинические критерии ВОЗ и АДА [3, 8]. Критерии ВОЗ основаны на уровне глюкозы плазмы натощак (ГПН) или 2ч-ГП. В случае отсутствия выраженной гипергликемии, в них рекомендуется использовать ГТТ [3]. Критерии АДА основаны на уровне HbA1c, гликемии натощак и ГТТ, с предпочтением HbA1c [8]. Аргумент в пользу ГПН и HbA1c перед 2ч-ГП связан, главным образом, с удобством исследования. Плюсы и минусы тестов глюкозы и HbA1c объединены в отчёте ВОЗ от 2011 года [7] и до сих пор являются предметом дискуссии (см. раздел 3.3). Диагностические критерии, принятые ВОЗ и АДА (табл. 3) для средних уровней гликемии одинаковы по НТГ, но отличаются по ГПН. Нижний порог ГПН по АДА равен 5,6 ммоль/л [8], тогда как ВОЗ рекомендует значение 6,1 ммоль/л [3].

Чтобы получить стандартизованные значения глюкозы, рекомендуется для анализа венозная плазма [3, 8]. Исследования цельной венозной крови имеют тенденцию к занижению значений на 0,5 ммоль/л. Капиллярная кровь часто применяется для экспресс-тестирования, поэтому важно подчеркнуть, что получаемые значения менее точны после нагрузки глюко-

зой, нежели натощак. Поэтому недавнее сравнительное исследование [19] предлагает следующие значения гликемии в качестве пороговых (табл. 4).

Классификация гликемии зависит от того, была ли исследована только глюкоза натощак или в сочетании с 2ч-ГП. Пациент с ПГТ может страдать как НТГ, так и СД, если его диагностировать ГТТ. Нормальная ГПН отражает способность поддерживать базальный уровень инсулина, и в комбинации с чувствительностью печени к инсулину — контролировать выход глюкозы из печёночных депо. Глюкоза после нагрузки в пределах нормального уровня требует адекватного ответа на инсулин и адекватную чувствительность к инсулину со стороны периферических тканей. Очень важно обращать внимание на метод диагностики, когда интерпретируются данные гликемии. Это относится как к глюкозе, так и к HbA1c.

3.2. Эпидемиология

По оценке Международной федерации диабета на 2011 год (табл. 5), у 52 миллионов европейцев в возрасте 20–79 лет есть СД; это число вырастет до 64 млн. к 2030 году [1]. В 2011 году у 63 млн. европейцев отмечалось НТГ. Всего в мире 281 млн. мужчин и 317 млн. женщин умерло от связанных с диабетом причин в 2011 году, в основном от ССЗ. Расходы на здравоохранение в Европе, связанные с СД, в 2011 году достигли 75 млрд. евро, а к 2030 году прогнозируется их увеличение до 90 млрд.

Проблема в диагностике СД2Т — отсутствие прямого биологического маркера, не считая постпрандиального уровня глюкозы плазмы, который мог бы позволить различить СД2Т как таковой с НТГ и ПГТ, а также с нормальным обменом глюкозы. СД2Т развивается после длительного периода эугликемической РИ, которая постепенно переходит в дефицит бета-клеток с выраженным СД и повышением риска сосудистых осложнений. Текущее определение СД основано на уровне глюкозы, при котором появляется ретинопатия, но микроваскулярные осложнения, включая коронарные, цереброваскулярные и периферические, возникают раньше, и, если используются стандартные гликемические критерии, уже имеются у пациента, когда ему, наконец, устанавли-

Таблица 5

Распространённость СД в Европе в 2011 году и прогноз на 2030г [1]

Показатель	2011	2030
Общая популяция (млн.)	896	927
Взрослые (20–79 лет, млн.)	651	670
СД (20–79 лет)		
Распространённость в Европе (%)	8,1	9,5
Число с СД, млн.	52,6	64,0
НТГ (20–79 лет)		
Распространённость в Европе (%)	9,6	10,6
Число с НТГ (млн.)	62,8	71,3
Диабет 1 типа у детей (0–14 лет)		
Число с СД 1 типа (тысяч)	115,7	-
Число вновь выявленного в год (тысяч)	17,8	-
Смертность от СД (20–79 лет)		
Число смертей, мужчины (тысяч)	281,3	-
Число смертей, женщины (тысяч)	316,5	-
Расходы на здравоохранение в связи с СД (20–79 лет, Европа)		
Общие расходы (млрд. евро)	75,1	90,2

Сокращения: СД — сахарный диабет; НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

ливается диагноз СД. Более 60% пациентов с СД2Т имеют ССЗ — более опасное и дорогое осложнение, нежели ретинопатия. Поэтому риск ССЗ должен иметь больший приоритет при определении порогов гипергликемии.

Исследование DECODE, связанное с оценкой эпидемиологических особенностей диабета в Европе (рис. 2), представило данные по расстройствам обмена глюкозы в европейских популяциях [20]. Ограниченные данные по HbA1c в этих популяциях отражают серьёзные разночтения в сравнении с данными по ГТТ [21], хотя это не подтвердилось в исследовании DETECT-2 (см. далее раздел 3.3) [22]. Среди европейцев распространённость СД растёт с возрастом независимо от пола. Она составляет <10% у лиц моложе 60 лет, 10–20% среди лиц 60–69 лет, 15–20% — старше 70 лет. Примерно столько же людей обнаружили асимптомное течение СД при диспансеризации [20]. Это означает, что в течение жизни риск “получить” СД у европейца составляет 30–40%. Подобно этому, распространённость НТГ возрастает линейно с примерно 15% в среднем возрасте до 35–40% в пожилом. Даже уровень HbA1c растёт с возрастом, одинаково у обоих полов [23].

3.3. Скрининг расстройств обмена глюкозы

Диабет 2 типа не вызывает каких-либо специфических симптомов многие годы, что объясняет более чем половину случаев недиагностированного диабета [20, 23]. Широкомасштабное популяционное исследование уровня глюкозы не оправданно для оценки сердечно-сосудистого риска, поскольку нет достаточных оснований предполагать, что раннее выявление СД2Т достаточно для улучшения прогноза по ССЗ [24, 25]. Соответственно, скрининг повышенных уровней глюкозы должен быть направлен на лиц высокого риска. Англо-Датско-Голландское исследование (ADDITION) позволило собрать доказательства того, что риск ССЗ низкий у лиц с выявленным диабетом при помощи скрининга. Но скрининг может способствовать снижению риска и раннему выявлению микрососудистых осложнений, что, в результате, делает скрининг СД предпочтительным [26]. Кроме того, важно выявлять лиц с НТГ, поскольку у большинства из них постепенно развивается СД, который можно предотвратить модификацией образа жизни [27–31]. Диагноз СД традиционно основывается на уровне глюкозы крови, взаимосвязанным с риском развития микрососудистых осложнений, нежели макро-. В исследовании DETECT-2 были проанализированы данные 44000 человек, участвовавших в 9 субисследованиях в пяти странах [22]. Был сделан вывод, что величина HbA1c >6,5% (48 ммоль/л) и уровень глюкозы плазмы >6,5 ммоль/л (117 мг/дл) взятые вместе имеют большие преимущества по выявлению заболевания, нежели принятое

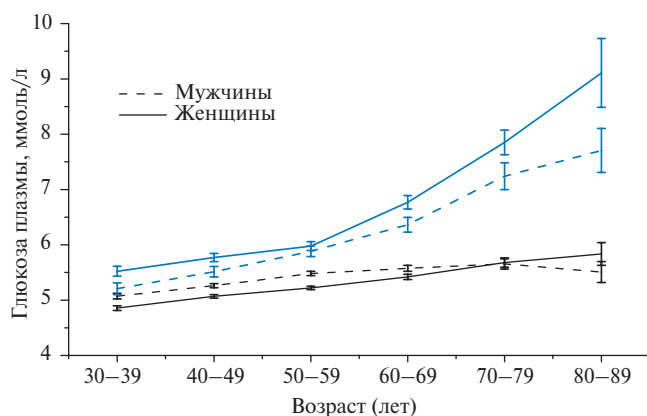


Рис. 2. Средняя плазма глюкозы натощак (две нижние линии) и 2ч-ГП (две верхние линии) (95% ДИ показан вертикальными полосами) в 13 европейских когортах, включённых в исследование DECODE [20]. Средняя 2ч-ГП повышается особенно сильно после 50 лет. У женщин она существенно выше, и различие становится особенно выраженным после 70 лет. Средняя тощаковая ГП повышается с возрастом только слегка. 2ч-ГП — глюкоза плазмы через 2 часа после приёма 75 г; ГП — глюкоза плазмы.

АДА [6] и ВОЗ [7] мнение о том, что для установки СД имеет значение скрининговый уровень HbA1c >6,5%, а при значениях 6,0–6,5% для подтверждения диагноза необходимо измерить уровень глюкозы натощак. По отношению к такой позиции существует ряд оговорок, как было доложено Nare et al. [32]. Сложности возникают в отношении беременности, поликистоза яичников [33], гемоглинопатий и острых заболеваний, всё это снижает применимость такого критерия. Более того, вероятность ложноотрицательного результата выявления СД при помощи ПГТ и/

Форма оценки риска диабета 2 типа

Обведите наиболее характерный для вас показатель, сложите очки

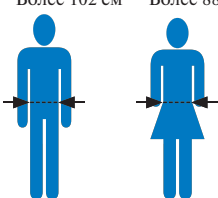
1. Возраст		6. Приходилось ли принимать антигипертензивные препараты на регулярной основе?	
0 р.	Меньше 45 лет	0 р.	Нет
2 р.	45–54 года	2 р.	Да
3 р.	55–64 года	7. Находили ли у вас когда-нибудь повышение глюкозы крови (при профосмотре, во время болезни, при беременности)?	
4 р.	Более 65 лет	0 р.	Нет
2. Индекс массы тела		5 р.	Да
0 р.	Меньше 25 кг/м ²	8. Был ли сахарный диабет у кого-то из вашей семьи?	
1 р.	25–30 кг/м ²	0 р.	Нет
3 р.	Более 30 кг/м ²	3 р.	Был: у деда/бабки, тёти, дяди, двоюродного брата/сестры (но не у своего родителя, брата/сестры или ребёнка)
3. Окружность талии, измеренная под рёбрами (обычно на уровне пупка)		5 р.	Был: у своего родителя, брата/сестры или ребёнка
Мужчины	Женщины	Общий риск:	
0 р.	Меньше 94 см	Риск развития диабета 2 типа в течение ближайших 10 лет	
3 р.	94–102 см	Ниже 7 —	Низкий: примерно у 1 человека из 100 будет диабет
4 р.	Более 102 см	7–11 —	Немного повышен: примерно у 1 из 25 будет диабет
		12–14 —	Умеренный: примерно у 1 из 6 будет диабет
4. Есть ли у вас в день хотя бы 30 минут физической активности (на работе или дома)?		15–20 —	Высокий: примерно у 1 из 3 будет диабет
0 р.	Да	Выше 20 —	Очень высокий: примерно у 1 из 2 будет диабет
2 р.	Нет		
5. Как часто вы едите овощи?			
0 р.	Каждый день		
1 р.	Не каждый день		

Рис. 3. Шкала риска диабета FINDRISC для оценки 10-летнего риска диабета 2 типа у взрослых (из Lindstrom et al. [36] с изменениями; доступно на www.diabetes.fi/english)

или HbA1c, в сравнении с ГТТ, особенно ощутима в азиатской популяции [34]. Исследование испанцев с высоким риском СД (т.е. >12 из 26 баллов по шкале FINDRISC) показало, что у 8,6% не диагностирован СД2Т при помощи ГТТ, хотя только у 1,4% был HbA1c >6,5%, что указывает на целесообразность дальнейшей оценки HbA1c как первичного диагностического теста, особенно, в некоторых популяциях [9]. Существует также противоречие относительно попыток использования HbA1c для обнаружения СД в контексте ИБС и оценки сердечно-сосудистого риска [7–10, 32], хотя сторонники этого показателя приводят аргумент о достаточности модификации образа жизни и индивидуальных факторов риска при HbA1c в диапазоне 6,0–6,5%, последующие данные 2ч-ПГ не меняют такой тактики.

Подходы к раннему выявлению СД2Т и других расстройств обмена глюкозы включают: 1) измерение ГП или HbA1c для установления распространённости СД и нарушений регуляции обмена глюкозы; 2) использование демографических и клинических характеристик и прежних лабораторных находок у пациента для оценки вероятности наличия этиологических факторов СД2Т; 3) применение опросников

для выявления факторов риска СД2Т. Последние два подхода не позволяют оценить текущий уровень гликемии, поэтому данный тест необходим во всех трёх перечисленных случаях: это важно для установления наличия СД2Т и других расстройств обмена глюкозы. Тем не менее, результаты подобного поверхностного скрининга позволят уменьшить число лиц, которым проводится более детальное исследование обмена глюкозы, а также оценка других ФР ССЗ. Второй подход, в частности, целесообразен для лиц с уже имеющимися ССЗ и для женщин с анамнезом гестационного диабета, тогда как третий подход может быть предпочтителен для общей популяции и для лиц с избыточной массой тела или ожирением.

Существует ряд шкал для оценки СД. Большинство вполне эффективно, и в недавнем обзоре подчёркивается, что не важно, какая из них используется [35]. FINDRISC (www.diabetes.fi/english) используется наиболее часто в Европе (рис. 3).

Этот способ, доступный на большинстве европейских языков, позволяет оценить 10-летний риск СД2Т, включая бессимптомный СД и НТГ, с 85%-ной точностью [36, 37]. Он был апробирован в большинстве европейских популяций. Важно разделять людей по трём различным сценариям: 1) общая популяция; 2) лица с предполагаемыми нарушениями (ожирение, гипертензия, семейная история СД) и 3) пациенты с преобладанием ССЗ. В общей популяции и у лиц с предполагаемыми нарушениями предпочтительной стратегией скрининга будет начинать со шкалы оценки СД и затем более детально исследовать лиц с высоким баллом при помощи ГТТ или комбинации HbA1c и ГП натощак [36, 37]. У лиц с ССЗ нет нужды применять шкалы оценки, им необходимо провести ГТТ, если данные по HbA1c и ГП натощак не дают достаточных данных, так как у лиц, относящиеся к данной группе, нередко диабет выявляется только по наличию повышенной 2ч-ГП [38–41].

3.4. Расстройства метаболизма глюкозы и сердечно-сосудистые заболевания

Как недиагностированный СД2Т, так и другие нарушения обмена глюкозы, являются ФР ССЗ. Наиболее убедительные данные такой связи получены в исследовании DECODE, включившем анализ ряда когортных европейских исследований с применением ГТТ [42–44]. Повышенная смертность была выявлена у лиц с СД и НТГ, обнаруженных по данным 2ч-ГП, но не у лиц с увеличенной ГП натощак. Высокий уровень 2ч-ГП коррелировал со всеми формами сердечно-сосудистой смерти после коррекции данных по остальным ключевым ФР, тогда как повышение лишь ГП натощак не влияло на прогноз, если не брался в расчёт уровень 2ч-ГП. Наиболее высокая смертность была обнаружена у лиц с НТГ, но при этом нормальной ГП натощак [44]. Взаимосвязь

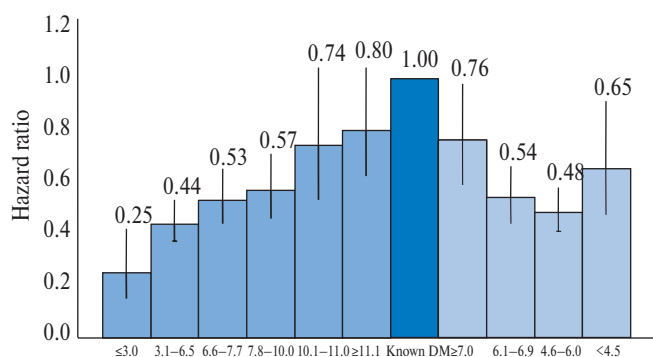


Рис. 4. Отношения рисков и 95% ДИ (вертикальные линии) по сердечно-сосудистой смертности для ГП натощак (штрихованные столбцы) и 2ч-ГП (точечные столбцы) с использованием уже диагностированного СД (тёмный столбец) как референтной категории. Данные скорректированы по возрасту, полу, когорте, индексу массы тела, систолическому АД, общему холестерину, курению (по данным [42, 43]).

Сокращения: ГП — глюкоза плазмы, 2ч-ГП — глюкоза плазмы через 2 часа после приёма 75 г, АД — артериальное давление, СД — сахарный диабет.

между 2ч-ГП и смертностью была линейной, и её не было в отношении ГП натощак (рис. 4).

Ряд исследований показал, что повышенный HbA1c также связан с риском ССЗ [45–47]. Исследования, в которых сравнивались сразу три показателя гликемии ГП натощак, 2ч-ГП и HbA1c, обнаружили, что самая тесная ассоциация у смертности с 2ч-ГП, и связь смертности с ГП натощак и HbA1c незначительна, если удастся достичь контроля над 2ч-ГП [48, 49].

У женщин с впервые диагностированным СД2Т более высокий риск сердечно-сосудистой смертности, чем у мужчин [20, 50–52]. Обзор влияния пола на смертность от ИБС показал, что отношение рисков женщин к мужчинам равно 1,46 (95% ДИ 1,21–1,95) при наличии диабета и 2,29 (95% ДИ 2,05–2,55) без него, что позволяет предположить уменьшение половых различий по ИБС при наличии СД [53]. Заостривший внимание на смертности от ИБС мета-анализ 37 проспективных когортных исследований (n=447064 больных СД) показал более высокую смертность при наличии СД, чем без него (5,4 и 1,6%, соответственно) [54]. Относительный риск, или отношение рисков (ОР), при наличии или отсутствии СД был существенно выше у женщин (ОР 3,50; 95% ДИ 2,70–4,53), чем у мужчин (ОР 2,06; 95% ДИ 1,81–2,34). Таким образом, половые различия в течении ССЗ, наблюдающиеся в общей популяции, намного меньше у лиц с СД, и причина этому пока неясна. Недавнее британское исследование открыло большее неблагоприятное влияние СД per se на количество жировой ткани, гомеостатическую модель инсулинорезистентности (НОМА-IR), а также АД, липиды, дисфункцию эндотелия и системное воспаление у женщин, в сравнении с мужчинами, что и может вносить вклад в их более высокий относительный риск ИБС [55]. Кроме того, похоже, что женщины более склонны к полноте, а значит, к изменению из набора ФР и повышению шансов развития СД [56].

Таблица 6

Доказательная база по предотвращению СД 2 типа модификацией образа жизни

Исследование (страна)	Вмешательство	Выборка (n)	Наблюдение, лет	СОР ^a , %	
Исследование Да-Квин, Китай [62]	Диета	130		31	
	Упражнения	141		46	
	Диета+упражнения	126		42	
	Контроль	133			
Финляндия [27]	Диета+упражнения	265	3,2	58	
	Контроль	257			
США [28]	Диета+упражнения	1079	2,8	58	
	Метформин	1073			31
	Плацебо	1082			
Индия [31]	Образ жизни	133	2,5	29	
	Метформин	133		26	
	Образ жизни+метформин	129		28	
	Контроль	136			
Япония [66]	Диета+упражнения	102	4	67	
	Контроль	356			
Нидерланды [29]	Диета+упражнения	74	3	58	
	Контроль	73			
Великобритания [30]	Диета+упражнения	51	3.1	55	
	Контроль	51			
Япония [31]	Диета+упражнения	330	3	44	
	Контроль	311			

Примечание: а — снижение абсолютного риска могли бы добавить информации, но не приводятся, так как отсутствуют в некоторых исследованиях.

3.5. Запаздывающий переход в диабет 2 типа

Важнейшее значение в развитии СД2Т имеют неправильное питание и сидячий образ жизни [57, 58]. Как было показано в основанном на доказательственной базе европейском руководстве по предотвращению СД2Т [59], рандомизированные исследования демонстрируют, что модификация образа жизни, заключающаяся только лишь в уменьшении массы тела и повышении физической активности, предотвращает или замедляет прогрессирование нарушений обмена глюкозы у лиц с НТГ. Поэтому лицам с высоким риском СД2Т и с имеющейся НТГ должно быть проведено разъяснение необходимости модификации образа жизни и помощь в её реализации (табл. 6). Недавно в этих целях был разработан набор для работников здравоохранения [60]. Внешне меньшая степень снижения риска в индийском и китайском протоколах была связана с большей распространённостью СД2Т в этих популяциях, и абсолютное снижение рисков было одинаковым в 15–20 случаях на 100 человеко-лет. Установлено, что вмешательство в образ жизни должно осуществляться в отношении 6,4 лиц высокого риска на протяжении 3 лет, чтобы предотвратить 1 случай СД. Ясно, что это весьма эффективно [31]. Наблюдение в течение 12 лет за мужчинами с НТГ, участвовавшими в исследовании в Мальмё [61] показало, что совокупная смертность от всех причин среди мужчин, которым когда-либо раньше проводилась модификация образа жизни, была ниже, чем в отсутствие таковой, и равна смертности мужчин с нормальной толерантностью к глюкозе (6,5 против 14,0 на 1000 человеко-лет; $p=0,009$). Участники с НТГ в китайском исследовании 6-летней модификации образа жизни даже спустя 20 лет имели меньшую встречаемость СД2Т и на 17% меньшую смертность от сердечно-сосудистых причин, по сравнению с контролем [62]. Более того, средневзвешенная частота тяжёлой ретинопатии была на 47% ниже, чем в группе контроля, что было объяснено меньшей частотой СД2Т как такового [63]. В течение 7-летнего периода наблюдения

в финском исследовании DPS [27] было показано значимое и устойчивое снижение частоты СД2Т у людей, ранее принимавших участие в программах модификации образа жизни (средней длительностью 4 года). В 10-летнем периоде наблюдения общая смертность и частота ССЗ не отличались между контролем и группой вмешательства, но те участники DPS, которые исходно имели НТГ, показали меньшую смертность от всех причин и меньшую встречаемость ССЗ, если сравнивать с подобной когортой НТГ финского исследования [64]. В течение 10-летнего периода наблюдения в программе по предотвращению исходов СД в США частота СД2Т в группе, исходно подвергавшейся изменениям образа жизни, оставалась ниже, чем в контроле [65].

3.6. Рекомендации по диагностике расстройств обмена глюкозы

Диагностика расстройств обмена глюкозы

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Рекомендуется основывать диагноз СД на данных HbA _{1c} и глюкозы плазмы натощак, применяя ГТТ в случае сомнений.	I	B	2–5, 8, 10
Для диагностики НТГ следует использовать ГТТ.	I	B	2–5, 8, 10
Скрининг лиц с возможным СД 2 типа среди больных сердечно-сосудистыми заболеваниями следует начинать с HbA _{1c} и глюкозы плазмы натощак, добавляя ГТТ при сомнении.	I	A	36–41
Особое внимание следует уделять женщинам с нарушением обмена глюкозы.	IIa	C	-
Лицам с высоким риском СД 2 типа следует проводить консультирование по модификации образа жизни.	I	A	59, 60

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин, ГТТ — глюкозотолерантный тест, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

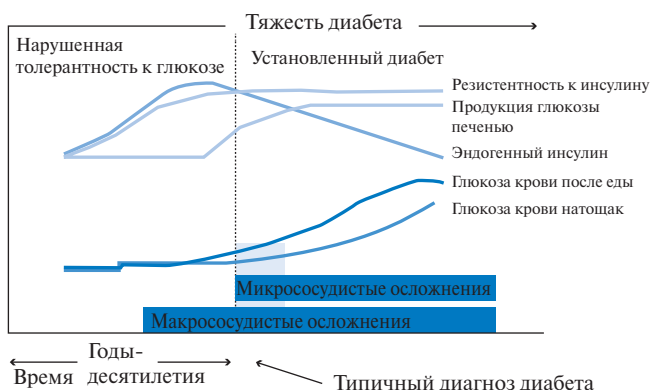


Рис. 5. Гликемический континуум и сердечно-сосудистые заболевания.

4. Молекулярные основы сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете

4.1. Сердечно-сосудистый континуум при сахарном диабете

Диабет 2 типа характеризуется длительным состоянием РИ, компенсаторной гиперинсулинемией и повышением глюкозы плазмы различной степени, связанными с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений и развитием микрососудистых нарушений ещё до установления диагноза (рис. 5). Ранее нарушение метаболизма глюкозы, главным образом, сочетается с понижением чувствительности

к инсулину и ростом уровня глюкозы до значений, не позволяющих поставить диагноз СД2Т, состояние, именуемое НТГ.

Патофизиологические механизмы, поддерживающие концепцию «гликемического континуума» в ряду ПГТ, НТГ, СД в сочетании с ССЗ, будут описаны в следующих разделах. Развитие ССЗ у лиц с РИ — процесс прогрессирующий, характеризующийся ранней дисфункцией эндотелия и сосудистым воспалением, ведущим к вовлечению моноцитов, трансформацией их в пенистые клетки с образованием жировых полосок. Спустя многие годы, это ведёт к росту атеросклеротических бляшек, что, при наличии общего провоспалительного фона, выражается в нестабильности и разрыве бляшки с окклюдующим тромбозом. Атеромы у лиц с СД имеют большее содержание жира, в большей степени воспалительно изменены и демонстрируют более высокий риск тромбообразования, чем у лиц без СД. Эти изменения происходят в течение 20–30 лет и получают своё отражение, в том числе, в патологических изменениях не леченной РИ и СД2Т.

4.2. Патофизиология резистентности к инсулину при сахарном диабете 2 типа

Резистентность к инсулину играет важную роль в патофизиологии СД2Т и ССЗ; как генетические, так и факторы внешней среды вносят вклад в её формирование. Более 90% лиц с СД2Т имеют ожирение [67], а выделяемые жировой тканью цитокины и свободные жирные кислоты (СЖК) напрямую нарушают чувствительность к инсулину (рис. 6). В скелетных мышцах и жировой ткани СЖК вызывают продукцию активных форм кислорода (АФК), которые блокируют работу субстрата IRS-1 и сигнального пути PI3K-Akt рецепторов к инсулину, ведя к понижению работоспособности транспортера глюкозы GLUT-4 [68,69].

4.3. Дисфункция эндотелия, оксидативный стресс и сосудистое воспаление

Индукцированное СЖК нарушение работы PI3K-пути приводит к блокированию активности эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) по аминокислотному остатку Ser1177, ведя далее к понижению продукции оксида азота (NO), эндотелиальной дисфункции [70] и сосудистому ремоделированию (утолщение комплекса интима-медиа). Это является важным предиктором сердечно-сосудистой патологии (рис. 6) [71, 72]. Далее, накопление АФК активирует транскрипцию фактора НК-кВ, провоцируя повышенную продукцию воспалительных молекул адгезии и цитокинов [69]. Хроническая РИ стимулирует продукцию инсулина поджелудочной железой, вызывая формирование особого фенотипа, включающего прогрессирующую дисфункцию бета-клеток [68], сни-

женный уровень инсулина и повышенный уровень глюкозы плазмы. Данные исследований подтверждают представление о том, что гипергликемия, в свою очередь, сокращает способность эндотелия к синтезу NO и влияет на функционирование сосудов целым рядом механизмов, главным образом, в связи с гиперпродукцией АФК (рис. 6) [73]. Одна из первых мишеней гипергликемии — дыхательная цепь митохондрий, в которой происходит выработка избыточных количеств супероксид-аниона (O₂⁻) Дальнейшее повышение АФК далее обусловлено замыканием порочного круга, включающего индукцию АФК протеинкиназы С (ПК С) [74]. Активация ПК С глюкозой ведёт к стимуляции НАДФН-оксидазы, адапторного митохондриального p66Shc и ЦОГ-2, то есть и к увеличению продукции тромбоксана, и к снижению выработки NO (рис. 6) [75–77]. Митохондриальные АФК, далее, активируют сигнальные каскады, вовлечённые в патогенез сердечно-сосудистых осложнений, включая поток полиолов, образование продуктов гликозилирования и рецепторов к ним, протеинкиназу С и гексозаминовый путь (рис. 6). Недавно установлено, что вызванное гипергликемией образование АФК вовлечено в прогрессирующие сосудистой дисфункции, даже если уровень глюкозы нормализован. Этот феномен был назван «памятью метаболизма» и может объяснять развитие макро- и микрососудистых осложнений у больных СД, несмотря на контроль уровня глюкозы. Отчасти в этот процесс вовлечены и связанные с АФК эпигенетические изменения [74, 78].

4.4. Дисфункция макрофагов

Одним из ключевых процессов, способствующих воспалению и РИ, является накопление в жировой ткани макрофагов [79]. Кроме того, нечувствительные к инсулину макрофаги увеличивают экспрессию сквенджер-рецепторов В к окисленным ЛНП, провоцируя образование пенистых клеток и атеросклероз. Эти изменения могут быть уменьшены благодаря пероксисомному рецептору-гамма (PPAR γ), который улучшает ответ макрофага на инсулин (рис. 6). С этой точки зрения, кажется, что макрофаг является тем звеном, которое соединяет СД и ССЗ, увеличивая степень РИ, способствуя повреждению сосудов и образованию жировых полосок.

4.5. Атерогенная дислипидемия

Резистентность к инсулину ведёт к повышению высвобождения печенью свободных жирных кислот (СЖК) ввиду липолиза. Далее происходит повышение ЛПОНП из-за доступности их основного субстрата, а также сниженной деградации аполипопротеина В-100 (АпоВ) и повышенного липогенеза. При СД2Т и МС эти изменения ведут к особенностям липидного профиля с увеличенным уровнем триглицеридов (ТГ),

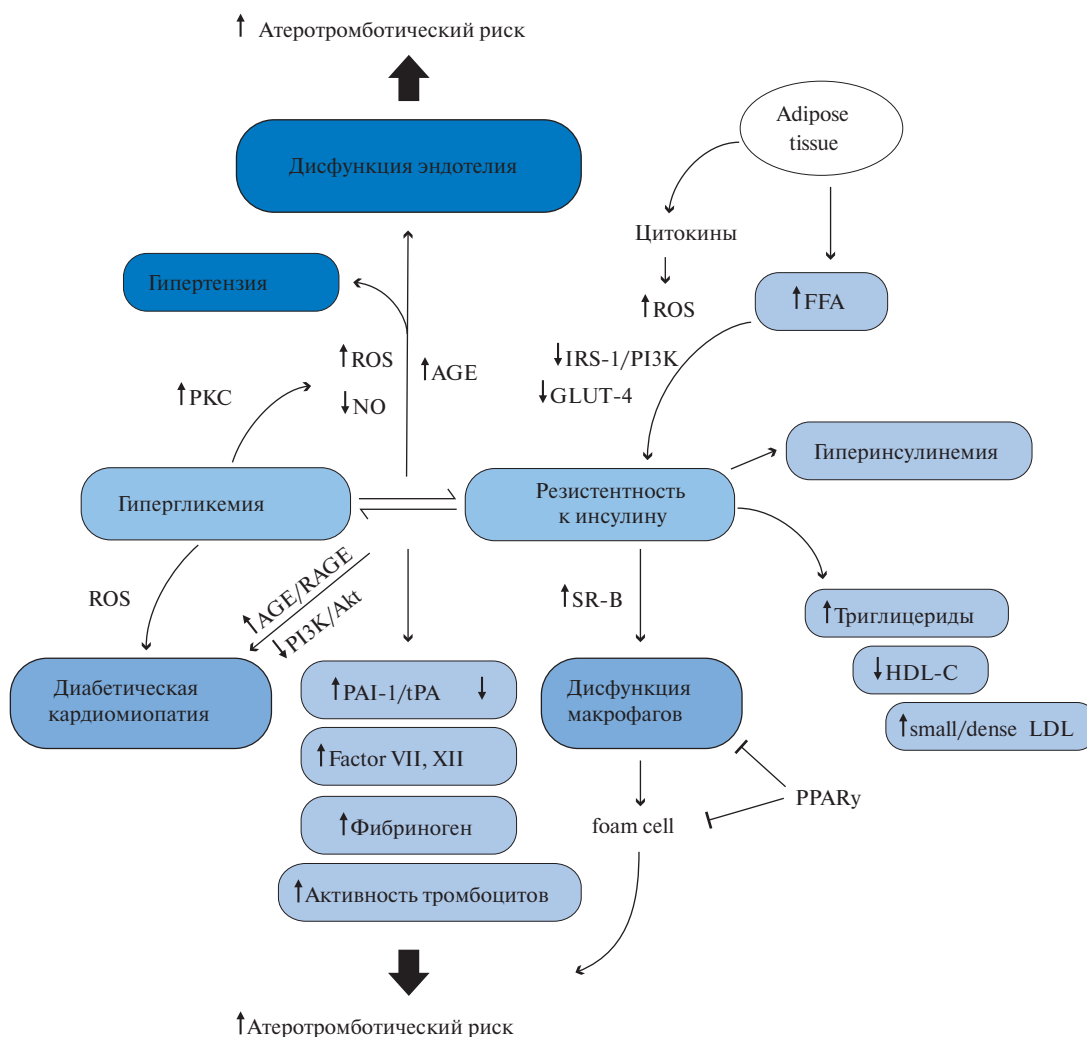


Рис. 6. Гипергликемия, резистентность к инсулину и сердечно-сосудистые заболевания.

Сокращения: AGE — конечные продукты гликозилирования, FFA — свободные жирные кислоты, GLUT-4 — транспортер глюкозы 4, HDL-C — холестерин липопротеидов высокой плотности, LDL — липопротеиды низкой плотности, NO — оксид азота, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена, PKC — протеинкиназа C, PPARγ — пероксисомный пролифератор-активируемый рецептор-гамма, PI3K — фосфатидилинозитол-3-киназа, RAGE — рецептор AGE, ROS — активные формы кислорода, SR-B — сквенджер рецептор B, tPA — тканевой активатор плазминогена.

холестерина ЛПОНП, увеличением ремнантов липопротеинов, синтеза аполипопротеина B и малых плотных частиц ЛНП (рис. 6) [80]. Этот подтип ЛНП играет важную роль в атерогенезе, будучи более подверженным окислению. С другой стороны, недавние исследования показали, что у больных СД может быть утеряна протективная функция ЛВП в связи с нарушением структуры входящих в них белков на фоне прооксидантного и провоспалительного фенотипа [81]. У больных СД2Т атерогенная дислипидемия — независимый предиктор сердечно-сосудистого риска, более сильный, чем изолированно триглицеридемия или снижение холестерина ЛВП [80].

4.6. Свёртывание крови и функция тромбоцитов

У больных СД2Т РИ и гипергликемия участвуют в патогенезе протромботического состояния, которое

состоит в увеличении уровня ингибитора активатора плазминогена-1, факторов VII и XII, фибриногена, в снижении уровня тканевого активатора плазминогена (рис. 6) [82]. Среди факторов, вносящих наибольший вклад в степень риска сердечно-сосудистых осложнений СД, наибольшее значение имеет гиперреактивность тромбоцитов [83]. Целый ряд механизмов связан с дисфункцией тромбоцитов, включающей дефекты адгезии, активации и агрегации, — все фазы тромбоцитарного тромбоза. Гипергликемия нарушает тромбоцитарный гомеостаз кальция, ведя к изменениям цитоскелета и повышенной секреции проагрегантных факторов. Более того, вызванное гипергликемией повышение количества гликопротеидов (Ib и IIb/IIIa) и P-селектина, усиленная работа сигнального пути P2Y12 являются ключевыми элементами высокого риска атеротромбоза при диабете и первого, и второго типов (рис. 6).

4.7. Диабетическая ретинопатия

У больных СД2Т сниженная чувствительность к инсулину предрасполагает к нарушению структуры и функции миокарда, что отчасти объясняет более высокую распространённость сердечной недостаточности (СН) в этой популяции. Диабетическая кардиомиопатия — клиническое состояние, диагностируемое, когда дисфункция желудочка развивается в отсутствие данных за атеросклероз и гипертензию. У пациентов с необъяснимой дилатацией ЛЖ вероятность наличия диабета оказывается на 75% выше, чем в контроле того же возраста [84]. Резистентность к инсулину нарушает сократимость миокарда через снижение потока кальция внутрь клетки через медленные L-типа кальциевые каналы и приводит к реверсии работы Na^+ / Ca^{2+} -обменника. Отказ сигнального пути фосфоинозитола, обусловленный хронической гиперинсулинемией, имеет ключевую роль в дисфункции миокарда при СД2Т [85].

Вместе с РИ гликемия вносит вклад в аномалии структуры и функции миокарда в связи с накоплением АФК, сигнальной активностью AGE/RAGE и активацией гексозаминового пути [84, 86]. Активация запускаемых АФК механизмов ухудшает коронарную циркуляцию, способствует гипертрофии миокарда и фиброзу с нарушением наполнения и подвижности стенок желудочков (рис. 6) [86].

4.8. Метаболический синдром

Метаболический синдром определяется как совокупность факторов риска ССЗ и СД2Т, включающих повышенное АД, дислипидемию (высокие триглицериды и низкий холестерин ЛВП), повышение глюкозы плазмы и центральное ожирение. Несмотря на всеобщее согласие с необходимостью уделять внимание МС, существует ряд разночтений в критериях его диагностики [87]. Тем не менее, медицинское сообщество единодушно в том, что термин «МС» вполне адекватен для комбинации ряда факторов риска. Хотя МС не включает наиболее важные факторы риска (как курение, пол, возраст), пациенты с МС подвержены двукратному риску ССЗ и пятикратному риску развития СД2Т.

4.9. Прогениторные клетки эндотелия и восстановление сосудов

Выходящие из костного мозга циркулирующие прогениторные клетки играют важную роль в восстановлении эндотелия. Эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК), субпопуляция стволовых клеток у взрослых, вовлечены в поддержание гомеостаза эндотелия и важны для образования новых сосудов. Хотя механизмы защитного действия ЭПК на сосуды до конца не ясны, исследования показывают, что снижение их количества присуще СД обоих типов.

Поэтому данные клетки могли бы стать объектом терапевтического воздействия при работе с сосудистыми осложнениями СД [88].

4.10. Заключение

Окислительный стресс играет большую роль в развитии микро- и макрососудистых осложнений. Накопление свободных радикалов в сосудах пациентов с СД отвечает за активацию патологических биохимических путей, ответственных за развитие воспаления и образование АФК. Поскольку поражение сердечно-сосудистой системы не нивелируется даже при адекватном контроле гликемии, необходимы комплексные патогенетические стратегии лечения. В частности, многообещающими могут быть затормаживание ключевых белков индуцированного гипергликемией повреждения сосудов или активация путей, повышающих чувствительность к инсулину.

5. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных с дизгликемией

Основная цель оценки — разделить популяцию на пациентов с низким, умеренным, высоким и очень высоким риском ССЗ, чтобы индивидуализировать профилактические меры. В 2012 году в Объединённых Рекомендациях Европейского общества по предотвращению ССЗ было указано, что больных с СД и хотя бы одним ФР ССЗ или поражением органов-мишеней следует рассматривать как группу очень высокого риска, а всех остальных больных СД — как группу высокого риска [89]. Разработка универсальной шкалы риска очень сложна, поскольку этнические и культурные особенности, метаболические и воспалительные маркёры вносят серьёзные различия между пациентами, а кроме того, шкалы для ИБС и инсульта также различны. Всё это заставляет вести больных СД в соответствии с основанными на доказательной базе и направленными на конкретную цель подходами, базирующимися на нуждах конкретного пациента.

5.1. Шкалы риска для больных без диабета

Фремингемская шкала риска, основанная на данных возраста, пола, АД, уровня холестерина (общего и ЛВП) и о курении, и имеющая наличие СД как категоризирующий показатель [90], была изучена в ряде проспективных исследований [91, 92]. У больных СД результаты оказались ненадёжны: риск ССЗ в популяции Великобритании был недооценён, а в Испании — переоценён [93, 94]. Недавние результаты Фремингемского исследования показали, что стандартные факторы риска, включая исходное наличие СД, по-прежнему влияют на развитие ССЗ даже спустя 30 лет наблюдения [95].

Европейская шкала системной оценки риска (SCORE) для смертельных ИБС и ССЗ не разрабатывалась для учёта СД [89, 93].

Исследование DECODE позволило сформулировать стратификацию риска для сердечно-сосудистой смертности, включающую статус толерантности к глюкозе и ГП натощак [96]. Эта шкала показала 11%-ную недооценку сердечно-сосудистого риска [93].

Перспективная Мюнстерская шкала (PROCAM) [97] недостаточно хорошо откалибрована с отношением предполагаемых к реально прогнозированным событиям 2,79 для ССЗ и 2,05 для ИБС [98].

Регистр Жироны по инфаркту миокарда (REGICOR) [99] недооценивает риск ССЗ в применении его к средиземноморской (испанской) популяции [94].

5.2. Оценка сердечно-сосудистого риска у лиц с предиабетом

Данные исследования DECODE показали, что 2ч-ГП, но не ГП натощак, прогнозировали смертность от всех причин, от ССЗ и ИБС, после их коррекции по другим основным факторам риска (см. раздел 3.2) [43, 100].

5.3. Шкалы оценки, разработанные специально для диабета

Британское проспективное исследование диабета (UKPDS) позволило сформулировать шкалу с хорошей чувствительностью (90%) для британской популяции [101, 102], однако преувеличивающую риск для испанской популяции [94] и с умеренной специфичностью для греческой популяции [103]. Кроме того, эта шкала была создана до введения современных стратегий предотвращения ССЗ.

Шведский национальный регистр диабета (NDR) был опробован на шведской популяции и показал хорошую прогностическую ценность [104].

Фремингемское исследование по инсульту было опробовано только на испанской группе 178 пациентов и показало переоценку риска [105, 106].

UKPDS по инсульту недооценивало риск фатального инсульта в популяции США [107].

Исследование ADVANCE — Претеракс и Диамикрон замедленного высвобождения против диабета и сосудистых заболеваний — это современная модель предотвращения сердечно-сосудистого риска, разработанная на основе международной когортной выборки [108]. Эта модель, включающая в себя возраст на момент установки диагноза, известную длительность СД, пол, пульсовое давление, леченную гипертензию, мерцательную аритмию, ретинопатию, гликозилированный гемоглобин, отношение альбумин/креатинин мочи и не-ЛВП-холестерин исходно, показала достаточную способность к выделению степени риска и хорошую калиброванность во время отработки. Практическая применимость шкалы была изучена на независимой когорте лиц с СД2Т и показала сходные высокие качества.

Недавно проведён мета-анализ 17 шкал риска, из них 15 — в основном, популяция белой расы США и Европы и 2 китайские (Гонг-Конг). Основания предполагать, что специализированные шкалы по СД лучше, чем общие шкалы риска ССЗ, небольшие [109]. Шкалы по СД показывали лучшие результаты в популяциях, в которых они были разработаны, в других же — необходима корректировка.

5.4. Оценка риска на основании биомаркёров

В исследование ARIC, посвящённом риску атеросклероза в сообществах, проспективно оценивалась целесообразность добавления С-реактивного белка или другого из 18 современных факторов риска к базовой модели факторов риска для улучшения прогнозируемости ИБС у мужчин и женщин среднего возраста. Ни один из «новых» факторов риска не был добавлен в шкалы [110]. Датское исследование, включавшее 972 пациента с СД, использовало риск, рассчитанный по UKPDS, а также данные о накоплении конечных продуктов гликозилирования (КПГ) в коже при помощи аутофлуоресценции [111]. Добавление КПГ к UKPDS привело к реклассифицированию 27% пациентов из группы низкого в группу высокого риска. 10-летняя частота сердечно-сосудистых событий была выше у пациентов с оценкой UKPDS больше 10%, когда КПГ находились на уровне выше медианы (56 против 39%) [112]. Этот способ может стать полезным при стратификации СД, но требуется дополнительная верификация.

Для пациентов с СД2Т альбуминурия — фактор риска для будущих сердечно-сосудистых событий, ХСН и общей смертности, даже после коррекции по остальным факторам риска [113]. Повышенный уровень NT-проBNP также зачастую сильный предиктор общей и сердечно-сосудистой смертности, вне зависимости от альбуминурии и других классических факторов риска [114].

Субклинически протекающий атеросклероз, определяемый по наличию кальция в коронарных артериях, оказался значительно более информативным по сравнению с другими факторами риска при прогнозировании немой ишемии миокарда и краткосрочных исходов. Кальций и перфузионная сцинтиграфия миокарда были синергичны в краткосрочном прогнозировании сердечно-сосудистых событий [115].

Лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) [116], толщина комплекса интима-медиа сонных артерий и обнаружение бляшек в сонных артериях [117], жёсткость стенки артерии по данным измерения скорости пульсовой волны [118], стандартные тесты по определению кардиальной автономной нейропатии [119] могут рассматриваться как полезные маркеры, добавляющие прогностическую ценность к обычной оценке риска.

ИБС очень часто не вызывает болей у больных СД; до 60% инфарктов миокарда могут быть бессимптомны и диагностированы только при плановой ЭКГ [120]. Безболевая ишемия (БИМ) может быть выявлена при пробах с физической нагрузкой, сцинтиграфии миокарда или стресс-эхокардиографии. Безболевая ишемия встречается у 20–35% больных СД, имеющих дополнительные факторы риска; до 35–70% пациентов с БИМ, по данным ангиографии, имеют значимые стенозы коронарных артерий. У остальных ишемия, по-видимому, связана с нарушением функции эндотелия и изменённой микроциркуляцией. БИМ — значимый сердечно-сосудистый фактор риска, особенно, если ей сопутствует наличие стенозов в артериях. Оценка наличия обеих указанных проблем включена в рутинную практику прогнозирования риска ССЗ при СД [121]. Но следует отметить, что у бессимптомных пациентов рутинный скрининг ИБС противоречив. Он не рекомендуется АДА, поскольку не влияет на исходы заболевания, как только становятся модифицированными сердечно-сосудистые факторы риска [122]. Это мнение по-прежнему обсуждается, поэтому конкретные критерии для включения пациентов в скрининг ИБС должны быть лучше уточнены [123]. Больше данных требуется для обоснования необходимости скрининга БИМ у всех больных СД высокого риска, таких, например, как больные с периферическим атеросклерозом или высоким содержанием кальция коронарных артерий, либо имеющие протеинурию, а также лица, желающие подвергаться серьёзным физическим нагрузкам в рамках модификации ФР [124].

Поражение органов-мишеней, включающее низкий ЛПИ, повышенную толщину комплекса интимамедиа сонных артерий, жёсткость эластических артерий или кальциноз коронарных артерий, автономную нейропатию сердца и БИМ, играют роль в сохранении сердечно-сосудистого риска даже после контроля над общепризнанными ФР. Выявление данных нарушений требует тщательной оценки риска и более интенсивного контроля модифицируемых ФР, включая жёсткие цели по уровню холестерина ЛНП <1,8 ммоль/л [125]. Пациентам с БИМ медикаментозное лечение или реваскуляризация могут быть рекомендованы в индивидуальном порядке. Отношение цена-эффективность данной стратегии требует изучения.

5.5. Пробелы в знании

- Необходимо научиться предотвращать или отсрочивать развитие СД1Т.
- Необходимо разработать стратегии раннего выявления ИБС у бессимптомных пациентов, включая исследование биомаркёров.

- Качество прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных предиабетом по-прежнему недостаточно.

5.6. Рекомендации по оценке сердечно-сосудистого риска у больных диабетом

Оценка сердечно-сосудистого риска при диабете

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Следует рассматривать пациентов с СД как группу высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.	Ia	C	-
Не рекомендуется использовать у больных СД шкалы прогнозирования риска, разработанные для общей популяции.	III	C	-
Рекомендуется оценивать степень альбуминурии при стратификации риска у больных СД.	I	B	113
Скрининг в отношении безболевой ишемии миокарда должен проводиться у больных СД очень высокого риска.	Ia	C	-

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: СД — сахарный диабет.

6. Предотвращение сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом

6.1. Образ жизни

Объединённое Научное решение Американской и Европейской ассоциаций по борьбе с диабетом предполагает модификацию образа жизни (включая диету, физическую активность и отказ от курения) как мероприятие первой линии в профилактике и/или лечении СД2Т, с целевыми значениями массы тела и снижением сердечно-сосудистого риска [126]. Индивидуальный подход к СД2Т рекомендуется также и другими организациями [127]. Недавно опубликованный обзор базы данных Cochrane указывает, что информация по влиянию изменений диеты при СД2Т довольно скудна и имеет невысокое качество [128]. АДА в своём постановлении “*Рекомендации по изменению питания и другим вмешательствам при диабете*” публикует более детальное исследование по этому мнению [129, 130].

Большинство европейцев с СД2Т страдают ожирением, поэтому контроль массы представляется центральным пунктом в изменении образа жизни. Исследование ANHEAD (Действия для здоровья при диабете) было крупным протоколом по изучению долгосрочных результатов изменения массы тела в снижении гликемии и предотвращении сердечно-сосудистых событий при СД2Т. Годовое результат исследования показал, что при интенсивном вмешательстве в образ жизни происходит снижение массы тела 8,6%, существенно снижается HbA1c, уменьшается ряд ФР ССЗ,

и преимущества сохранялись на протяжении 4 лет. В 2012 году исследование было остановлено в связи с дальнейшей бесполезностью, поскольку затем никаких различий по частоте сердечно-сосудистых событий между группами выявлено не было [131, 132]. Снижением веса или хотя бы стабилизацией у лиц с избыточной массой и умеренным ожирением — всё ещё остаётся важной составляющей программы изменения образа жизни и имеет плеiotропный эффект. У болезненно ожиревших людей полезно применение бариатрической хирургии, показавшей длительный эффект по снижению веса и уменьшению частоты СД2Т и смертности [133].

6.1.1. Диета

Рекомендуемые Европейской ассоциацией изменения диеты менее директивны, чем большинство ранее предлагавшихся форм организации питания [57]. В них указывается на ряд возможных стереотипов диеты и подчёркивается, что адекватное потребление общей энергии и достаточное потребление фруктов, овощей, цельнозерновых злаковых продуктов и низкожировых источников белка более важно, нежели точные количества энергии, вносимые тем или иным макронутриентом. Указание на сокращение потребления соли сохраняется.

Было показано, что нет существенной разницы между высокобелковой и высокоуглеводистой диетами при СД2Т [134]. Особые диетические рекомендации включают ограничение алкоголя, насыщенных транс-жирных кислот и жиров, контролируемое потребление углеводов и повышение доли в диете пищевых волокон. Постоянное добавление антиоксидантов, например, витаминов Е, С и каротина, не рекомендуется, так как не показало эффективности и имеет противоречивые данные о долгосрочной безопасности [135]. Для тех, кто предпочитает большее количество жира, возможно следование средиземноморской диете, поскольку в ней жиры потребляются в виде мононенасыщенных масел. Это было показано в исследовании PREDIMED с использованием оливкового масла первого отжима [136].

Рекомендуемое распределение макронутриентов [57]:

Белки: 10–20% общей дневной энергии у пациентов без нефропатии (при наличии нефропатии меньше).

Насыщенные и транс-ненасыщенные жирные кислоты: комбинация <10% общей дневной энергии. Меньшее количество (до 8%), если повышен ХС ЛНП.

Масла, богатые мононенасыщенными жирными кислотами: полезные источники жиров и могут составлять 10–20% общей энергии, с учётом, что общее количество жира не превышает 35%.

Полиненасыщенные жирные кислоты: до 10% общей дневной энергии.

Общее количество жира не должно превышать 35%. При избыточной массе тела потребление <30% жира способствует снижению веса. Рекомендуется потреблять 2–3 порции жирной рыбы в неделю или растительные источники n-3 жирных кислот (рапсовое, соевое масло, орехи и некоторые зелёнолистовые овощи). Ежедневное количество холестерина не должно превышать 300 мг или меньше, если повышен уровень ХС ЛНП. Потребление транс-жирных кислот необходимо снизить до минимума, в том числе, до нуля — искусственного происхождения, и менее 1% дневной энергии — растительного.

Углеводы могут составлять 45–60% общей дневной энергии. Особенности обмена веществ предполагают, что наиболее подходящее количество для страдающих СД находится в этом диапазоне. Оснований для очень низкоуглеводной диеты при СД нет. Количества, источники и распределение углеводов должны обеспечивать долгосрочный контроль нормогликемии. У лиц, получающих лечение инсулином или пероральными средствами, доза и время использования препарата должны соответствовать количеству и природе потребляемых углеводов. Если количество углеводов находится на верхней границе рекомендуемого диапазона, важно обращать внимание на продукты, богатые пищевыми волокнами и с низким гликемическим индексом.

Овощи, бобы, фрукты и цельнозерновые хлопья должны быть включены в диету.

Пищевые волокна должны потребляться в количестве более 40 г в день (или 20 г на 1000 ккал в день), из которых половина должна быть в виде растворимых. Дневное потребление 5 и более порций богатых волокнами овощей и недельное — 4 и более порций бобов покрывает потребности в пищевых волокнах. Применяемые крупы должны быть цельнозерновыми и богатыми волокнами.

Потребление алкоголя в умеренных количествах, не превышающих два бокала или 20 г в день для мужчин или один бокал или 10 г в день для женщин [89], как показано, снижает риск ССЗ, если сравнивать с абсолютно непьющими или со злоупотребляющими, как у лиц с СД, так и без него [137]. Чрезмерное потребление связано с гипертриглицеридемией и гипертензией [89].

Кофе связан с уменьшением риска ССЗ у лиц с СД при потреблении более 4 чашек в день [138], но важно отметить, что нефilterованный сваренный кофе повышает уровень ХС ЛНП и его следует избегать [139].

6.1.2. Физическая активность

Физическая активность важна в предотвращении развития СД2Т у лиц с НТГ и для контроля гликемии

Таблица 7
Стратегия “Пяти С” для отказа от курения

Спрашивать: систематически интересоваться статусом курения при каждой возможности
Советовать: постоянно настраивать всех курильщиков против курения
Сопоставлять: оценить степень зависимости пациента и его готовность бросить
Способствовать: участвовать в разработке стратегии отказа, включая установление точной даты полного отказа, рекомендации по поведению и фармакологической поддержке
Совершенствовать: после полного отказа продолжать наблюдать по расписанию

и связанных сердечно-сосудистых осложнений [140, 141]. Аэробные и силовые тренировки улучшают работу инсулина и уровень глюкозы, липидов плазмы, артериального давления (АД) и снижают сердечно-сосудистый риск [142]. Регулярные упражнения обязательны.

Немного известно о том, каким путём лучше всего повышать физическую активность у пациентов; однако, данные ряда РКИ поддерживают необходимость стимулирования её работниками здравоохранения [143–145]. Систематические обзоры [143, 144] показали, что структурированные аэробные упражнения или силовые тренировки снижали уровень HbA1c примерно на 0,6% при СД2Т. Поскольку снижение HbA1c ассоциировано с понижением частоты сердечно-сосудистых событий и выраженности микрососудистых осложнений [146], долгосрочные режимы тренировки, ведущие к улучшению контроля гликемии, могут способствовать сокращению сосудистых осложнений. Комбинация аэробных и силовых тренировок оказывает более выраженный эффект на HbA1c, чем те или другие по отдельности [147]. В недавнем мета-анализе 23 исследований показано, что структурированные тренировки ассоциировались со снижением HbA1c на 0,7% по сравнению с контролем [143]. Тренировки длительностью более 150 минут в неделю давали 0,9% снижения HbA1c, а менее 150 мин/нед — 0,4%. В целом, модификация физической активности оказывалась успешной для понижения HbA1c, только если сочеталась с диетой [147].

6.1.3. Курение

Курение повышает риск СД2Т [148], ССЗ и преждевременной смерти [149], и должно быть исключено. Отказ от курения снижает риск ССЗ [150]. Лицам с СД, курящим в настоящее время, необходимо предоставить консультирование по программе отказа от курения, включая фармакологическую поддержку бупропионом или варениклином, если необходимо. Детальная инструкция по отказу от курения должна базироваться на принципе “Пяти А” (табл. 7 — адаптировано как “пять С”), как указано в Европей-

ских объединённых рекомендациях по профилактике 2012 года [89].

6.1.4. Пробелы в знании

- Варианты образа жизни, влияющие на риск ССЗ среди лиц с СД, постоянно меняются должны отслеживаться.
- Риск сердечно-сосудистых осложнений, связанный с растущей заболеваемостью СД молодёжи ввиду нездорового образа жизни, остаётся неизвестным.
- Неизвестно, снижается ли риск ССЗ при достижении ремиссии СД2Т после бариатрической хирургии.

6.1.5. Рекомендации по модификации образа жизни при диабете

Контроль гликемии при диабете

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Необходимо последовательно бороться с курением при СД и НТГ.	I	A	148
Для предотвращения СД 2 типа и НТГ общее количество жира в день было ниже 35%, насыщенного жира <10%, мононенасыщенных жирных кислот >10% общей энергии.	I	A	57, 129, 132, 134
Рекомендуется приём пищевых волокон более 40 г в день (или 20 г на 1000 ккал/день).	I	A	57, 129, 132, 134
Для снижения избыточного веса может рекомендоваться любая диета с уменьшенным потреблением энергии.	I	B	129, 132
Для снижения риска ССЗ применение витаминов и микронутриентов при СД не рекомендуется.	III	B	129, 135
Умеренная или серьёзная физическая активность >150 минут в неделю рекомендуется для контроля и профилактики СД, а также ССЗ при СД.	I	A	141, 142
Для контроля и предотвращения СД 2 типа рекомендуются и аэробные, и силовые тренировки, но лучше — в сочетании.	I	A	144

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

6.2. Контроль глюкозы

РКИ предоставляют убедительные доказательства того, что микрососудистые осложнения СД снижаются при тщательном контроле гликемии [151–153], что ведёт к небольшому, но всё-таки значимому влиянию на ССЗ, которое становится отчётливым спустя многие годы [154, 155].

Тем не менее, интенсивный контроль гликемии, комбинированный с эффективным контролем АД и липидемии, показал довольно быстрое положительное влияние на частоту сердечно-сосудистых событий [156].

6.2.1. Микрососудистые заболевания (ретинопатия, нефропатия и нейропатия)

Интенсификация снижения глюкозы, нацеленная на уровни HbA1c 6,0–7,0% [157], жёстко ассоциирована со снижением частоты и тяжести микрососудистых осложнений. Это относится как к СД1Т, так и СД2Т, хотя исходы не так очевидны для СД2Т с уже развившимися осложнениями, при которых “слишком многое требуется лечить” [158–162]. Данные исследования контроля и осложнений диабета (DCCT) и UKPDS показали постоянную взаимосвязь между повышением HbA1c и микрососудистыми осложнениями, без отчётливого порогового уровня [146, 163]. В DCCT понижение HbA1c более чем на 2% существенно уменьшало риск развития и прогрессирования ретинопатии и нефропатии [151], хотя абсолютное снижение было низким на уровнях HbA1c <7,5%. UKPDS показало сходную взаимосвязь у лиц с СД2Т [146, 152].

6.2.2. Макрососудистые заболевания (церебральных, коронарных и периферических артерий)

Хотя существует сильная взаимосвязь между гликемией и микрососудистыми заболеваниями, ситуация относительно макрососудистых расстройств менее ясная. Гипергликемия на нормальном повышенном уровне с минимальным повышением HbA1c [164, 165] связана линейно с увеличенным сердечно-сосудистым риском. Тем не менее, эффекты нормализации гликемии в отношении сердечно-сосудистого риска остаются недостаточно изученными, а недавние РКИ не предоставили исчерпывающих данных для прояснения этого вопроса [159–162]. Причины этому включают в себя наличие коморбидностей при длительно протекающем СД2Т и вообще формирование инсулинорезистентностью комплексного фенотипа высокого риска (см. также раздел 4).

6.2.3. Среднесрочные эффекты контроля гликемии

Исследование ACCORD: действия по контролю сердечно-сосудистого риска при диабете. Всего был включён 10251 участник с СД2Т и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Рандомизация производилась в группу достижения хорошего контроля гликемии с целевым HbA1c 6,4% либо в группу стандартного контроля с HbA1c 7,5% [159]. После периода наблюдения (в среднем 3,5 года) исследование было прекращено в связи с более высокой смертностью в группе интенсивного лечения (14% против 11% смертей в год) и было обусловлено многочисленными сердечно-сосудистыми факторами риска; причины смерти, в основном, были сердечно-сосудистые. Как ожидалось, в интенсивной группе была более высокая частота гипергликемии, хотя роль гипогликемии по отношению к ССЗ по-прежнему недостаточно ясна. Дальнейший анализ показал, что

более высокая смертность может объясняться колебаниями уровня глюкозы, а также неспособностью добиться адекватного контроля глюкозы в соответствии с целью, несмотря на в целом агрессивное сахароснижающее лечение [166]. Недавние данные по расширенному наблюдению в ACCORD не поддержали гипотезу о том, что тяжёлая гипогликемия связана с более высокой смертностью [167].

Исследование ADVANCE: Действия при диабете и сосудистых заболеваниях — претеракс и диамикрон модифицированного высвобождения. Было рандомизировано 11140 участников с СД2Т высокого риска в группы интенсивной или стандартной сахароснижающей терапии [160]. Интенсивная группа достигала HbA1c 6,5%, стандартная — 7,3%. Первичные конечные точки (большие микро- и макрососудистые осложнения) достигались реже в интенсивной группе (ОР 0,90; 95% ДИ 0,82–0,98) благодаря снижению частоты нефропатии. Интенсивный контроль гликемии не оказал влияния на макрососудистый компонент первичных конечных точек (ОР 0,94; 95% ДИ 0,84–1,06). В отличие от ACCORD, не было увеличения смертности (ОР 0,93; 95% ДИ 0,83–1,06), несмотря на сходное уменьшение уровня HbA1c. В ADVANCE тяжёлая гипогликемия была реже на 2/3 в сравнении с той же ветвью лечения ACCORD, а снижение HbA1c до целевого достигалось медленнее. Кроме того, исходный сердечно-сосудистый риск в этих исследованиях был разным: более высокой частотой событий в контрольной группе ADVANCE.

Исследование VADT: Управление диабетом у ветеранов. В этом протоколе 1791 человек с СД2Т был рандомизирован в группу интенсивного или стандартного контроля гликемии с целевым HbA1c 6,9% и 8,4%, соответственно [161]. Значимого снижения первичной композитной сердечно-сосудистой конечной точки в группе интенсивного лечения не было (ОР 0,88; 95% ДИ 0,74–1,05).

Исследование ORIGIN: Уменьшение частоты исходов при терапии гларгином. Было рандомизировано 12537 человек (средний возраст 63,5 лет) с высоким сердечно-сосудистым риском и СД2Т, НТГ или повышенной глюкозой плазмы натощак. Больные получали инсулин гларгин (с целевым уровнем глюкозы натощак 5,3 ммоль/л) или стандартную терапию. После периода наблюдения в среднем 6,2 года частота сердечно-сосудистых исходов была одинаковой в обеих группах. Частота тяжёлой гипогликемии была, соответственно, 1,00 против 0,31 на 100 человек-лет. Средняя масса тела повысилась на 1,6 кг в группе гларгина и понизилась на 0,5 кг в группе стандартного лечения. Ассоциации с развитием рака у инсулина гларгина выявлено не было [168].

Заключение. Мета-анализ сердечно-сосудистых исходов, основанный на протоколах VADT, ACCORD

и ADVANCE, позволил предположить, что снижение HbA1c на $\approx 1\%$ ассоциировано с относительным снижением риска на 15% в отношении нефатального ИМ, но без преимуществ в отношении инсульта и общей смертности [169]. Тем не менее, пациенты с недавним СД2Т, с меньшим исходно HbA1c и без анамнеза сердечно-сосудистой патологии, как оказалось, получали больше преимуществ от более интенсивных режимов нормализации глюкозы. Эта интерпретация поддерживается ORIGIN, которое не продемонстрировало преимуществ или опасностей раннего начала инсулинотерапии в отношении сердечно-сосудистых конечных точек, даже хотя инсулин гларгин был связан с более частой гипогликемией. Это поддерживает суждение о том, что интенсивный контроль гликемии должен осуществляться только индивидуализировано, в частности, с учётом возраста, длительности СД2Т и анамнеза ССЗ.

6.2.4. Долгосрочные эффекты контроля гликемии

Исследования DCCT и EDIC: Осложнения диабета и контроль. В DCCT частота сердечно-сосудистых событий не была значимо связана с интенсивностью инсулинотерапии [151]. После окончания исследования 93% когорты продолжали наблюдаться ещё 11 лет в рамках EDIC, в течение которых различия по HbA1c исчезли [154]. В течение общего 17-летнего наблюдения риск любого сердечно-сосудистого события был уменьшен в группе интенсивного лечения на 42% (9–63%, $p < 0,01$).

Исследование UKPDS: Британское проспективное исследование диабета. Хотя уменьшение частоты микрососудистых осложнений было очевидно, частота инфаркта миокарда снизилась всего на 16% ($p = 0,052$). В расширенной фазе исследования снижение риска ИМ оставалось на уровне 15%, что становилось значимым вместе с ростом числа наблюдений. Более того, благоприятные эффекты сохранялись и в отношении всех других связанных с СД конечных точек; смертность от ИМ и других причин снизилась на 13% [155]. Нужно отметить, что это исследование проводилось в то время, когда эффективность липидснижающей и антигипертензивной терапии была ниже, чем сегодня, в основном, из-за отсутствия современных эффективных препаратов. То есть, UKPDS выполнялось тогда, когда другие важные компоненты многофакторного лечения были менее эффективны. Можно предполагать, в то время и отслеживать положительные эффекты непосредственно снижения уровня глюкозы было легче, чем в более поздних исследованиях.

Заключение. DCCT и UKPDS показали, что при СД1Т и СД2Т: 1) контроль гликемии важен для предотвращения долгосрочных микрососудистых осложнений; 2) для демонстрации такого эффекта нужен очень долгий период наблюдения; 3) важен как

можно более ранний контроль глюкозы ввиду эффекта «метаболической памяти».

6.2.5. Цели гликемии

Цель по уровню HbA1c — достижение $< 7,0\%$ — считается общепризнанной для минимизации микрососудистых осложнений [151–153, 155, 159]. Доказательная база по целям HbA1c в отношении макрососудистых осложнений менее убедительна, отчасти ввиду сложности, окружающих хроническую прогрессирующую природу СД и эффекты метаболической памяти [153, 155, 169]. Соглашение достигнуто в отношении HbA1c $\leq 7\%$, но с оговоркой, что нужно учитывать индивидуальные особенности пациента. В идеале, наиболее жёсткий контроль должен достигаться у молодых людей, в начале заболевания, без явной сопутствующей патологии. Глюкоза плазмы натощак должна быть ниже 7,2 ммоль/л, а постпрандиальная ниже 9–10 ммоль/л на индивидуальной основе. Успешная сахароснижающая терапия требует самостоятельного контроля глюкозы крови, особенно, при инсулинзависимом СД [170]. В то время как нормогликемия является предметом обсуждения, постпрандиальная гликемия требует внимания наряду с гликемией натощак. Хотя постпрандиальная гликемия ассоциирована с увеличенной частотой сердечно-сосудистых событий (см. раздел 3.4), остаётся неясным, учитываются ли преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов в стратегиях достижения постпрандиальной гликемии [171–174].

Более жёсткие целевые рамки (например, HbA1c 6,0–6,5%) могут быть применимы у некоторого числа пациентов с недлительно протекающим СД, долгой ожидаемой продолжительностью жизни и без существенных ССЗ, если они могут быть достигнуты без гипогликемии и других побочных явлений. Как обсуждалось выше, накопленные результаты исследований СД2Т предполагают, что никто не получает пользы от агрессивного контроля гликемии. Поэтому важно индивидуализировать стратегии лечения [126].

6.2.6. Глюкозоснижающие препараты

Выбор фармацевтического препарата, используемые комбинации и потенциальные побочные эффекты зависят от механизма действия препарата. Выбор его, условия применения и роль комбинированной терапии выходят за пределы данных Рекомендаций и тщательно рассматриваются в рекомендациях Американской и Европейской ассоциаций диабета [126]. Кратко, препараты для контроля гликемии можно разделить на три группы: 1) инсулин и его модификаторы (инсулин, сульфонилмочевина, меглитины, агонисты рецептора GLP-1 подобного глюкагону, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 [DPP-4]); 2) повышающие чувствительность к инсулину (метформин, пиоглитазон); 3) ингиби-

торы всасывания глюкозы (ингибиторы альфа-глюкозидазы и натрий-глюкоза контранспортера-2). Препараты сульфонилмочевины, миглетиныды и миметики инкретина (агонисты GLP-1 и ингибиторы DPP-4) действуют путём стимуляции панкреатических бета-клеток, увеличивая эндогенную секрецию инсулина. Агонисты рецептора GLP-1 и ингибиторы DPP-4, кроме того, имеют дополнительные эффекты в желудочно-кишечном тракте и головном мозге, что оказывает влияние на чувство насыщения (ингибиторы DPP-4 нейтральны в отношении массы тела, агонисты рецепторов GLP-1 способствуют похуданию), хотя возможна тошнота, которая развивается у 20% пациентов в течение 4–6 недель после начала терапии. Пиоглитазон — это агонист PPAR γ с эффектом пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора альфа (PPAR α), который снижает глюкозу путём подавления резистентности к инсулину, тогда как метформин — это бигуанид, достигающий тех же эффектов за счёт активацию АМФ-киназы. Оба препарата имеют тенденцию к снижению потребности в инсулине при инсулинзависимом СД2Т и, как было показано в исследовании пиоглитазона PROactive, его применение было ассоциировано с длительно сохранявшимся уменьшением потребности в инсулине [175]. Акарбоза снижает абсорбцию глюкозы в ЖКТ, а ингибиторы SGLT2 снижают абсорбцию глюкозы в извитых канальцах почек. Ожидаемое снижение HbA $_{1c}$ при применении каждого из пероральных препаратов или подкожного введения агонистов GLP-1 в качестве монотерапии, находится в интервале 0,5–1,0%, хотя и зависит от длительности СД и других индивидуальных факторов. Тройная терапия — метформин плюс два препарата на выбор из пиоглитазона, сульфонилмочевины, миметиков инкретина, меглетиныды и ингибиторов абсорбции глюкозы — повсеместно рекомендуется при прогрессировании заболевания.

При СД1Т интенсивная сахароснижающая терапия в форме базально-болюсного введения при помощи многократных инъекций или инсулиновых дозаторов, является «золотым стандартом» [151]. При СД2Т метформин — препарат первой линии, особенно, при ожирении [126]. Основной проблемой при использовании метформина был риск лактацидоза, особенно при нарушении функции почек или заболеваниях печени. В ряде обзоров данных исследований с тем или иным набором пациентов, лактацидоз не встречается слишком часто [176]. Тем не менее, метформин не рекомендуется при расчётной СКФ меньше 50 мл/мин [177]. По-прежнему нет согласия в отношении этой величины, она считается чрезмерно высокой. Рекомендации Британского национального института клинической эффективно-

сти более свободные: разрешение использовать метформин до СКФ 30 мл/мин с уменьшением дозы начиная с 45 мл/мин [127].

Чтобы достичь целевых показателей гликемии, применение комбинации снижающих уровень сахара препаратов рекомендуется вскоре после установки диагноза. Ранняя агрессивная терапия, похоже, играет роль в снижении сердечно-сосудистых исходов, однако пока не исследована в проспективных протоколах.

Сердечно-сосудистая безопасность сахароснижающих средств (табл. 8). Вопросы стали появляться с того момента, как возникло сомнение, безопасен ли розиглитазон, особенно в комбинации, в отношении сердечно-сосудистой патологии [178]. 10-летнее наблюдение после завершения UKPDS открыло, что у пациентов, получавших лечение сульфонилмочевинной и инсулином имелось снижение риска в отношении ИМ до 0,85 (95% ДИ 0,74–0,97; $p=0,01$) и в отношении смерти до 0,87 (95% ДИ 0,79–0,96; $p<0,007$) [153, 155]. Рекомендуемое снижение рисков по метформину для пациентов с избыточной массой тела было 0,67 (95% ДИ 0,51–0,89; $p=0,005$) и 0,73 (95% ДИ 0,59–0,89; $p=0,002$). Хотя в UKPDS было показано, что метформин имеет преимущества в отношении сердечно-сосудистых исходов (что привело к признанию этого препарата средством первой линии при ожирении и СД2Т), важно отметить, в целом, недостаточную доказательную базу такого мнения. Существует также предположение, что при сочетании с сульфонилмочевинной возможно развитие тяжёлых последствий, которые внесут вклад и в заболеваемость, и в смертность. Тем не менее, результаты данного мета-анализа также предполагают преимущества длительного лечения у более молодых пациентов [179]. Пиоглитазон уменьшал частоту вторичной композитной конечной точки по общей смертности, фатальному ИМ и инсульту в исследовании PROactive (ОР 0,84; 95% ДИ 0,72–0,98; $p=0,027$) у больных с СД2Т и высоким риском макрососудистых осложнений [175]. Поскольку первичные исходы в исследовании PROactive не достигли статистической значимости, интерпретация этих результатов остаётся неуверенной. Использование пиоглитазона связано с задержкой жидкости ввиду вторичных влияний на почки, что ведёт к отёкам и ухудшению функционального класса СН у предрасположенных лиц. Терапия диуретиками для уменьшения такого влияния возможна. В исследовании STOP-NIDDM акарбоза, применяемая у пациентов с НТГ, снижала количество сердечно-сосудистых событий, включая смертность от ССЗ [172]. Меглетиныды формально не исследовались при СД2Т, но у пациентов высокого риска с НТГ натеглиныды не снижали ни фатальные, ни нефатальные сердечно-сосудистые события [180]. Нет также данных РКИ по исходам

Таблица 8

Варианты фармакологического лечения СД2Т

Класс препаратов	Эффект	Изменение веса	Гипогликемия (на монотерапии)	Комментарии
Метформин	Чувствительность к инсулину	Нет / потеря	Нет	Побочные эффекты ЖКТ, лактат-ацидоз, снижение СКФ, гипоксия, дегидратация
Сульфонилмочевина	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Аллергия, риск гипогликемии набора веса
Меглитиниды	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Частое дозирование, риск гипогликемии
Ингибиторы альфа-глюкозидазы	Ингибитор абсорбции глюкозы	Нет	Нет	Побочные эффекты ЖКТ, частое дозирование
Пиоглитазон	Чувствительность к инсулину	Повышение	Нет	СН, отёки, переломы, рак мочевого пузыря (?)
Агонист GLP-1	Повышение уровня инсулина	Снижение	Нет	Побочные эффекты ЖКТ, панкреатит, парентеральный приём
Ингибитор DPP-4	Повышение уровня инсулина	Нет	Нет	Панкреатит
Инсулин	Повышение уровня инсулина	Повышение	Да	Парентеральный приём, риск набора веса и гипогликемии
Ингибиторы SGLT2	Блок реабсорбции глюкозы в проксимальном извитом канальце	Снижение	Нет	Инфекции мочевыводящих путей

Сокращения: СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, СД2Т — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность.

в отношении препаратов агонистов глюкагоноподобного пептида 1, ингибиторов DPP-4 или ингибиторов SGLT-2, однако в настоящее время крупные проспективные исследования с учётом сердечно-сосудистых исходов этих препаратов ведутся.

6.2.7. Важные уточнения

Гипогликемия. Интенсивное снижение глюкозы повышает частоту возникновения тяжёлой гипогликемии трёх-четырёхкратно и при СД1Т, и при СД2Т [151, 162]. Нарушение ощущения гипогликемии усиливается с течением СД и является важным фактором развития эпизодов гипогликемии, что должно быть учтено при назначении терапии [181]. В дополнение к краткосрочным рискам нарушений ритма сердца и сердечно-сосудистым событиям, долгосрочный период включает риски деменции и когнитивной дисфункции [182, 183]. Исходы исследований по снижению глюкозы поставили вопрос о том, является ли гипогликемия серьёзным фактором риска ИМ при СД. Frier et al. [182] проработали эту проблему, представив доказательства целого ряда неблагоприятных действий гипогликемии на сердечно-сосудистую систему, в частности, при наличии автономной нейропатии. Инсулин, меглитиниды и сульфонилмочевина частично ассоциированы с гипогликемией при диабете обоих типов. Внимание необходимо уделять способам избежать этого состояния, достигая гликемических целей индивидуализацией подходов.

Снижающие глюкозу препараты при хронической болезни почек. Примерно 25% лиц с СД2Т имеют ХБП 3–4 стадии (СКФ <50 мл/мин). Не считая повышенного сердечно-сосудистого риска, связанного с этим

состоянием, использование сахароснижающих препаратов должно быть модифицировано, как потому что препарат противопоказан при ХБП, так и в связи с необходимостью изменения дозировки [184]. Метформин, акарбоза и большинство препаратов сульфонилмочевины следует избегать при стадии ХБП 3–4, тогда как терапия инсулином и пиоглитазон могут быть вместо них. Ингибиторы DPP-4 требуют изменения дозы с прогрессированием ХБП, за исключением линаглиптина, который хорошо переносится в данных условиях. Ингибиторы SGLT2 не исследовались при ХБП.

Пожилые пациенты. У пожилых людей нередко имеется высокая степень развития атеросклероза, снижена функция почек и большое число сопутствующих заболеваний. Ожидаемая продолжительность жизни у них невысока, особенно при наличии ряда осложнённых состояний. Гликемические цели для пожилых людей с давно протекающим и достаточно осложнённым диабетом не должны быть столь амбициозны, чем для молодых более здоровых людей. Если более низкие уровни не могут быть достигнуты простыми вмешательствами, рекомендуемый HbA1c составляет <7,5–8,0%, с некоторым повышением вместе с возрастом и сложностями самообслуживания, когнитивными, психологическими и экономическими проблемами, недостаточной поддержкой со стороны [126].

Индивидуализированная помощь. Влияния на качество жизни, нежелательные эффекты полипрагмазии и низкая приверженность интенсивному сахароснижающему режиму должны быть тщательно рассмотрены для каждого пациента с СД (см. раздел 9).

С позиции общественного здоровья, даже минимальное снижение среднего уровня гликемии может оказаться весьма благоприятным. Но с другой стороны, интенсифицированное влияние на глюкозу может повлиять негативно и привести к вреду для здоровья. Каждый пациент должен быть настроен на нахождение лучшего компромисса между контролем глюкозы и сосудистым риском и, если интенсифицированная терапия назначается, пациентам нужно объяснять возможные риски и ожидаемые преимущества.

6.2.8. Пробелы в знании

- Долгосрочные исходы ССЗ для большинства сахароснижающих стратегий не известны.
- Влияние полипрагмазии на качество жизни, оптимальный выбор терапии для пациентов с СД и сопутствующей патологией, особенно, пожилых, малоизвестно.
- Уровень гликемии (ПГ натощак, 2ч-ГП, HbA1c), при котором сердечно-сосудистая система находится в благоприятных условиях, не известен, поскольку не было исследований с данным конкретным вопросом.

6.2.9. Рекомендации по контролю гликемии при диабете

Контроль гликемии при диабете

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется, чтобы снижение глюкозы проводилось индивидуализировано, с учётом длительности СД, коморбидности и возраста.	I	C	-
Рекомендуется применять жёсткий контроль глюкозы с целевым HbA _{1c} близким к норме (<7,0%) для снижения микрососудистых осложнений при СД обоих типов.	I	A	151–153, 155, 159
Цель HbA _{1c} ниже 7,0% должна рассматриваться для предотвращения ССЗ при обоих типах СД.	Ila	C	-
Режим базального болюсного введения инсулина, сочетаемый с частым контролем гликемии, рекомендуется для оптимизированного контроля глюкозы при СД 1 типа.	I	A	151, 154
Метформин следует считать терапией первой линии у больных с СД 2 типа после оценки функции почек.	Ila	B	153

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, HbA1c — гликозилированный гемоглобин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

6.3. Артериальное давление

Распространённость АГ среди больных СД1Т выше, чем в среднем в популяции (до 49%, по DCCT/EDIC) [185, 186], и более чем 60% пациентов с установленным СД2Т имеют АГ [187]. В соответствии с современным патофизиологическим представле-

нием, это связано с 1) гиперинсулинемией, ведущей к усиленной реабсорбции натрия; 2) повышенным тонусом симпатической системы; 3) повышенной активностью РААС [188]. Ожирение, возраст и наличие болезней почек способствуют развитию АГ. СД и АГ — оба являются факторами риска ССЗ. Тогда как СД2Т повышает сердечно-сосудистый риск у мужчин в два раза, а у женщин — в три раза, наличие АГ дополнительно увеличивает риск четырёхкратно у лиц с СД [189, 190]. Хотя стратегии лечения разработаны и доступны, следует помнить, что лечение повышенного АД должно быть индивидуализированным. К примеру, множественная коморбидность, возраст, лекарственные взаимодействия и в целом способствующий сосудистой патологии фенотип могут повлиять на терапевтические подходы и цели.

6.3.1. Цели лечения

Рекомендуемый при СД уровень АД пока не утверждён. В целом, для всех пациентов должны быть приняты меры по снижению АД, поскольку в этом случае существенно снижается степень сердечно-сосудистого риска. РКИ при СД2Т показали положительное влияние на сердечно-сосудистые исходы понижения АД, как минимум, ниже 140/85 мм рт.ст. [191–194]. Исследование гипертензии HOT показало, что риск снижается, если цель диастолического АД ниже 80 мм рт.ст. [195]. Тем не менее, среднее АД в этой группе было по-прежнему выше 80 мм рт.ст., так как систолическое было выше 144 мм рт.ст. По данным UKPDS, «жёсткий» контроль (среднее АД 144/82) по сравнению с «менее жёстким» (среднее АД 154/87) уменьшал частоту сердечно-сосудистых событий на 24%. В post hoc наблюдательном анализе этого протокола, связанная с СД коморбидность снизилась на 15% на каждые 10 мм снижения АД вплоть до 120 мм рт.ст., без какого-либо явного порога [196]. В более свежем исследовании ACCORD более 4700 пациентов были подвержены интенсивному (достижение среднего АД 119 мм) или стандартному лечению (среднее АД 134 мм) в течение в среднем 4,7 лет наблюдения. Относительное снижение частоты конечных точек (нефатального ИМ, нефатального инсульта или сердечно-сосудистой смерти) в группе интенсивного лечения не достигло статистической значимости [192]. Среднее количество гипотензивных препаратов было 3,5 в интенсивной группе и 2,1 — в стандартной. Доля пациентов с серьёзными побочными эффектами (например, гипотония или нарушение функции почек) повысилось с 1,3% до 3,3% в группе интенсивного лечения. Поскольку отношение риск-польза в этом исследовании сместилось в неблагоприятную сторону, данное исследование не поддерживает установку на снижение систолического АД ниже 130 мм рт.ст. Bangalore et al. [197] провели мета-анализ 13

РКИ с общим числом пациентов 37736 с СД, НТГ или высокой ГП натошак, которые в группе интенсивного лечения имели систолическое АД ≤ 135 мм, а в стандартной ≤ 140 мм. Более интенсивный контроль был связан с 10%-ным снижением общей смертности (95% ДИ 0,83–0,98), снижением инсультов на 17%, однако повышением серьёзных побочных эффектов на 20%. Систолическое АД ≤ 130 мм было связано с более выраженным снижением инсультов, но не влияло на другие сердечно-сосудистые события.

В целом, имеющиеся данные подтверждают целесообразность снижения АД у пациентов с СД до уровня $< 140/85$ мм рт.ст. Далее следует учитывать, что более выраженное снижение может быть связано с более высоким риском серьёзных побочных явлений, особенно у пожилых пациентов с более долгим течением СД2Т. Поэтому риски и польза интенсивного снижения АД должны быть оценены индивидуально.

6.3.2. Организация гипотензивного лечения

Изменение образа жизни, включающее ограничение соли и снижение массы тела, является терапевтической базой для всех больных гипертензией, но оно редко бывает достаточным (см. раздел 6.1).

Фармакологическое лечение было изучено всего в нескольких РКИ, сравнивавших сердечно-сосудистые исходы при применении снижающих АД средств специально у больных СД [191, 198, 199]. Но ряд РКИ имел довольно крупные группы больных СД, что давало возможность анализировать специфические для этих пациентов параметр [200–207]. Похоже, что блокирование ренин-ангиотензиновой системы (РААС) с использованием ингибиторов АПФ (иАПФ) или антагонистов рецепторов альдостерона (АРА) имеет особое значение, особенно при лечении больных СД с высоким сердечно-сосудистым риском [200, 201, 205–207]. Доказательства имеются и в пользу иАПФ по сравнению с антагонистами кальциевых каналов в качестве начальной терапии, когда важной целью становится предотвратить или отсрочить появление микроальбуминурии у больных гипертензией с СД [208]. Двойная блокада РААС комбинацией иАПФ и АРА не показала каких-либо преимуществ в исследовании телмисартана ONTARGET, но была связана с большим числом побочных эффектов. В исследовании алискирена у больных СД2Т (ALTIMITUDE) с учётом сердечно-почечных конечных точек добавление алискирена к блокаде РААС при СД2Т с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных событий не приводило к снижению частоты событий, но даже могло быть вредным [209, 210]. Поскольку больные СД имеют склонность к повышенному АД в ночное время, следует обратить внимание на вечер-

нее назначение препаратов, в идеале — после 24-часового мониторинга.

Аспект, в последнее время активно обсуждаемый, — оказывают ли метаболические эффекты антигипертензивных средств влияние на долгосрочный сердечно-сосудистый прогноз. Хорошо известно, что применение тиазидов и бета-блокаторов ассоциировано с повышенным риском развития СД2Т, в сравнении с антагонистами кальция и ингибиторами РААС [211]. Однако не известно, имеет ли лечение бета-блокаторами и/или тиазидами пациентов с установленным СД2Т какие-либо значимые метаболические побочные эффекты. По данным UKPDS, контроль гликемии — в отличие от эффективного контроля АД — оказывал сравнительно слабое влияние на сердечно-сосудистые исходы, что означает, возможно, не столь высокую значимость метаболических побочных явлений при лечении АГ у пациентов с СД, хотя бы в отношении микрососудистых осложнений. Поэтому, хотя препаратов с негативными метаболическими эффектами — особенно, комбинация бета-блокатора и диуретика — не следует рассматривать как терапию первой линии у больных с АГ и метаболическим синдромом, собственно нормализация АД, похоже, имеет большее значение, нежели минимальные нарушения в метаболическом статусе у пациентов с установленным СД. Недавний мета-анализ подчеркнул приоритет собственно снижения АД над выбором того или иного класса препаратов [212]. В отсутствие сердечно-сосудистой коморбидности бета-блокаторы не являются препаратами первой линии в лечении АГ [205, 206]. Полноценный контроль АД нередко требует назначения ингибитора РААС с блокатором каналов кальция и диуретиком. В исследовании ACCOMPLISH было показано, что антагонист кальциевых каналов амлодипин лучше гидрохлоротиазида в комбинации с иАПФ [207]. Среди 6946 пациентов с СД количество первичных событий было равно 307 в группе, получавшей лечение амлодипином, и 383 — в группе гидрохлоротиазида, добавленных к беназеприлу ($p=0,003$), несмотря на сходное снижение АД в обеих группах.

6.3.3. Заключение

Главная цель при лечении АГ у больных СД должна учитывать уровень АД $< 140/85$ мм рт.ст. Для достижения этой цели большинству больных необходимо назначение гипотензивных препаратов. У пациентов с гипертензией и нефропатией с явной протеинурией возможно рассмотрение уровня систолического АД < 130 мм, если оно хорошо переносится (см. раздел 8). Могут применяться все доступные антигипертензивные средства, но доказательная база требует включения блокатора РААС (иАПФ или АРА) в случае наличия протеинурии. Нужно помнить, что не всегда у больных СД удаётся достичь целевых значений АД [213]. Наконец,

следует отметить, что в отличие от контроля гликемии и применения статинов [155], для гипертензии нет «эффекта памяти» [194], поэтому в данном случае рекомендуется жёсткий контроль и мониторинг с изменением терапии при необходимости.

Эти ключевые выводы в отношении терапии АГ у больных СД находятся в соответствии с пересмотренными Европейскими Рекомендациями по гипертензии (2009) [214] и дополненными Рекомендациями по гипертензии 2013 года [215].

6.3.4. Пробелы в знании

- Последствия гипотензивной терапии несколькими препаратами у пожилых людей пока недостаточно изучены.
- Доказательная база по эффективности или опасности в отношении микрососудистых осложнений для однокомпонентной и комбинированной гипотензивной терапии недостаточна.
- Понимание роли жёсткости артериальной стенки в прогнозировании сердечно-сосудистого риска у больных СД, наряду или отдельно от классических факторов риска, пока недостаточное.
- Целевые значения оптимального АД пока неизвестны.
- Насколько клинически значимы метаболические побочные эффекты бета-блокаторов и диуретиков?

6.3.5. Рекомендации по контролю артериального давления при диабете

Контроль АД при диабете

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Контроль АД при СД рекомендуется для снижения рисков сердечно-сосудистых событий.	I	A	189–191, 193–195
Рекомендуется пациентам с гипертензией и СД лечить индивидуализировано, добиваясь целевого АД < 140/85 мм рт.ст.	I	A	191–193, 195
Рекомендуется назначать комбинацию гипотензивных средств для достижения целевого уровня АД.	I	A	192–195, 205–207
Блокатор РААС рекомендуется для лечения гипертензии при СД, особенно, при наличии протеинурии или микроальбуминурии.	I	A	200, 205–207
Одновременное назначение двух блокаторов РААС следует избегать.	III	B	209, 210

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, АД — артериальное давление, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

6.4. Дислипидемия

6.4.1. Патофизиология

У лиц с СД1Т и хорошим контролем гликемии существуют серьёзные отличия липидного спектра от страдающих СД2Т. При СД1Т, в основном, нор-

мальный уровень ТГ, а холестерин ЛВП находится в пределах нормы или немного повышен. Это связано с терапией инсулином, которая активирует липопротеинлипазу в жировой ткани и скорость рециркуляции частиц ЛПОНП. Но, однако, качественные изменения структуры ЛНП и ЛВП могут приводить в общем к атерогенному потенциалу.

При СД2Т развивается целый ряд нарушений липидного профиля (табл. 9). Два главных компонента — это умеренное изменение тощачковых и нетощачковых ТГ и холестерина ЛВП. Другими особенностями являются повышение богатых ТГ липопротеидов, включая хиломикроны, остатки ЛПОНП и малые частицы ЛНП.

Эти компоненты не изолированы, но метаболически связаны. Продукция лишних ЛПОНП с повышенной секрецией ТГ и Апо В100 ведёт к образованию малых плотных частиц ЛНП и к снижению холестерина ЛВП. Как ЛПОНП, остатки и частица ЛНП несут на себе молекулу Апо В100. Такая дислипидемия характеризуется повышением Апо В в сыворотке. Это важно, поскольку не всегда злокачественная дислипидемия при СД2Т может быть выявлена при рутинном тестировании липидов, так как ХС ЛНП может находиться в нормальном пределе, и лучше диагностируется при измерении не-ЛВП-холестерина. Достаточно данных свидетельствует о том, что дисбаланс между поступлением и выходом липидов из печени приводит к отложению в ней липидов (неалкогольная жировая болезнь печени). Повышенный поток СЖК имеет источником системную циркуляцию и синтез de novo, обусловленный РИ [216, 217]. Поэтому при СД2Т печёночная РИ и отложение жира в печени приводят к гиперпродукции крупных частиц ЛПОНП.

Нарушенный клиренс ЛПОНП, связанный с повышенной концентрацией Апо С, ведёт к наиболее выраженной гипертриглицеридемии [218]. Такой двойной метаболический дефект вносит основной вклад в развитие гипертриглицеридемии при СД2Т. Современные данные также позволяют предположить, что частично перегрузка печени липидами при ожирении может быть связана с патологическим ответом депо жировой ткани к накоплению СЖК, что ведёт к эктопическому накоплению жиров и липотоксичности, создающей основу дислипидемии при СД и РИ [219].

6.4.2. Эпидемиология

Исследование EUROASPIRE III — Действия по вторичной профилактике в Европе — дало сведения о том, что за время, прошедшее с EUROASPIRE II, распространённость повышенного уровня ТГ и пониженного уровня ХС ЛВП практически удвоилась ввиду увеличения больных ожирением и СД2Т. Популяционное исследование 75048 пациентов

Таблица 9

Характеристики дислипидемии при сахарном диабете 2 типа

• дислипидемия — важный фактор риска ССЗ.
• дислипидемия отражает патологию липидов и липопротеидов, включающую повышение тощаковых и постпрандиальных триглицеридов, Апо В, мелких плотных частиц ЛНП, понижение ХС ЛВП и Апо А.
• повышение окружности талии и рост триглицеридов — простой показатель для выявления пациентов с высоким риском метаболического синдрома.

Сокращения: Апо — аполипротеид, ХС — холестерин, ЛНП — липопротеид низкой плотности, ЛВП — липопротеид высокой плотности.

с СД2Т в рамках Национального регистра диабета в Швеции позволило заключить, что 49% пациентов не получали гиполипидемические средства. Из тех, кто получал, 55% имели ТГ <1,7 ммоль/л и около двух третей нормальный ХС ЛНП [222]. Данные этого исследования также обнаружили, что две трети пациентов, принимающих липидснижающие средства, достигли уровня ХС ЛНП <2,5 ммоль/л [223]. Однако у лиц с анамнезом ССЗ более чем 70% имели уровень ХС ЛНП >1,8 ммоль/л. Важно, что применялись только умеренные дозы статинов. Это указывает на необходимость интенсификации терапии и улучшения организации существующего зазора между целями и реальностью лечения.

Дислипидемия и сосудистый риск при диабете 2 типа. Богатые данные исследований типа случай-контроль, исследований механизмов, генетики, а также крупных обсервационных протоколов подтверждают взаимосвязь между повышением богатых триглицеридами частиц, ХС ЛНП и сердечно-сосудистым риском [224, 225]. Данные исследований статинов усиливают убежденность в том, что низкий уровень ЛВП является независимым предиктором риска ССЗ [226, 227]. Данные исследования фенофибрата при диабете FIELD и исследования ACCORD показали, что частота сердечно-сосудистых событий в течение 5-летнего периода наблюдения была существенно выше у лиц с дислипидемией (ХС ЛНП 2,6 ммоль/л, ТГ ≥2,3 ммоль/л и ЛВП ≤0,88 ммоль/л) [228, 229]. В FIELD [230] исходными показателями пациентов, обладавшими лучшим прогностическим действием в течение 5-летнего наблюдения, были соотношения липопротеидов (не-ЛВП/ЛВП ХС и общий ХС / ХС ЛВП). Апо В — Апо А также имеют отношение к сердечно-сосудистым исходам, но это отношение не имеет преимуществ перед традиционными соотношениями липопротеидов как таковых. Среди собственно концентраций тех или иных липопротеидов, лучше всего сердечно-сосудистые события прогнозировали ХС ЛВП, Апо А, не-ЛВП ХС и Апо В, однако Апо А и Апо В не были лучше, чем ХС ЛВП и не-ЛВП. Предиктивная мощность сывороточных ТГ снизилась после статистической коррекции по ХС ЛВП. Такие результаты были неожиданными, поскольку дислипидемия при СД всегда вызывает нарушения липидов, проявляющиеся сразу в Апо А и ЛНП. Данные, правда, находятся в соответствии с результатами исследования ERFC [231], основанного на 68 исследованиях, включавших вместе 302430 участников без анамнеза ССЗ. В этом анализе не-ЛВП ХС и Апо В имели сходную ассоциацию с ИБС вне зависимости от наличия СД. Исследование ERFC показало, что повышение ЛВП на один интервал стандартного отклонения (0,38 ммоль/л) ассоциируется с 22%-ным уменьшением риска ИБС. Отношение рисков для не-ЛВП и ЛВП ХС было сходным

с тем же, что наблюдалось в отношении Апо В, Апо А и ХС ЛВП и оказалось полезным методом диагностики и оценки риска, ассоциированного с ростом богатых триглицеридами белков в клинической практике. Использование Апо В и Апо-Апо В целесообразно только в широкой практике и показано при наличии СД2Т.

6.4.3. Лечение дислипидемии

Диабет 2 типа. Детальные и выверенные данные собраны по вопросу механизма действия и эффективности статинов в предотвращении сердечно-сосудистых событий при СД2Т [232]. Преимущества терапии статинами в снижении уровня ХС ЛНП и уменьшения риска ССЗ проявляются во всех группах анализа крупных рандомизированных исследований [233]. В мета-анализе 14 РКИ с числом больных СД 18686 средняя продолжительность наблюдения была 4,3 года, и произошло 3247 больших сердечно-сосудистых событий. В исследовании сообщалось о снижении на 9% общей смертности и на 21% — частоты возникновения сердечно-сосудистых исходов на каждый ммоль/л снижения ХС ЛНП (ОР 0,79; 99% ДИ 0,72–0,87, p<0,0001), так же как без диабета. Величина преимущества была ассоциирована с абсолютным снижением ХС ЛНП, подтверждая положительную зависимость между ХС ЛНП и сердечно-сосудистым риском, и появлялась уже на уровне 2,6 ммоль/л [234].

Результаты первых мета-анализов сердечно-сосудистых событий в группах интенсивной и умеренной терапии статинами показали снижение риска ИМ или коронарной смерти на 16% [235]. Данные 10 РКИ, включивших 41778 пациентов, наблюдаемых в течение 2,5 лет, показали, что интенсивная терапия статинами снижала композитную конечную точку ИБС на 10% (95% ДИ; 0,84–0,96, p<0,0001), но не уменьшала сердечно-сосудистую смертность [232]. В подгруппе пациентов с ОКС интенсивная терапия статинами снижала общую смертность и сердечно-сосудистую. Интенсивное снижение ХС ЛНП статинами показало положительное влияние против прогрессирования роста бляшек и при СД, и без СД [236].

Интенсификация снижения ХС ЛНП может быть достигнута добавлением эзетимиба к статинам, однако до сих пор нет данных РКИ о том, что такая комбинация имеет значимое влияние на сердечно-сосудистые исходы. Исследование IMPROVE-IT, посвящённое виторину, правда сейчас продолжается. Анализ объединённых данных по безопасности, сравнивавший эффективность и безопасность комбинации эзетимиб/статин с монотерапией при СД и без СД ($n=21794$) [237], показал, что комбинированная терапия даёт больше преимуществ в отношении всех основных показателей липидного обмена. Исследование SHARP сообщает о 17%-ном уменьшении больших связанных с атеросклерозом событий при ХБП в группе лечения эзетимибом со статином против плацебо [238]. В таком контексте следует подчеркнуть, что несмотря на равенство относительного снижения событий у больных с СД и без него, абсолютное преимущество выше у больных СД, так как они подвергаются в целом большему риску.

Диабет 1 типа. Исследование STT включало 1466 больных СД1Т со средним возрастом 55 лет и в основном с уже случившимися сердечно-сосудистыми событиями. Этот анализ показал одинаковое снижение сердечно-сосудистых событий (ОР 0,79; 95% ДИ 0,62–1,01) по сравнению с таковым при СД2Т и с величиной «р» для отношения, равной 1,0, что подтверждало результат, несмотря на только пороговую значимость различия для подгрупп [234]. Следует иметь в виду, что нет данных исследований в отношении эффективности статинов у молодых людей с СД1Т. Однако её следует рассматривать на индивидуальной основе у лиц высокого риска сердечно-сосудистых событий, независимо от уровня ХС ЛНП, например, при СД1Т с нарушением функции почек.

Первичная профилактика. Исследование CARDS оценивало преимущества статинов у пациентов с СД2Т и хотя бы одним фактором риска: гипертензией, курением, ретинопатией или альбуминурией [239]. Было рандомизировано 2838 пациентов с СД2Т в группу аторвастатина 10 мг/день или плацебо. Исследование завершилось преждевременно в связи с 37%-ным снижением (95% ДИ –52 до –17, $p=0,0001$) первичной конечной точки (первое острое сердечно-сосудистое событие). В исследовании HPS участвовало 2912 пациентов (в основном, СД2Т) без предшествующей ИБС. Симваstatин (40 мг/день) снижал комбинированную конечную точку на 33% ($p=0,0003$, 95% ДИ 17–46) [240]. В исследовании ASCOT подгруппа анализа пациентов с СД без ССЗ, получавших аторвастатин 10 мг/день, имела на 23% меньшую частоту сердечно-сосудистых событий и процедур (95% ДИ 0,61–0,98, $p=0,04$) [241].

Безопасность статинов. Данные крупных РКИ показывают, что статины безопасны и хорошо переносятся [242]. Частота нежелательных явлений, исключая мышечные симптомы, невысока. В большинстве случаев миопатия или рабдомиолиз связаны с лекарственным взаимодействием при дозе статинов выше стандартной [243]. Комбинации гемфиброзила и статинов нужно избегать ввиду фармакокинетического взаимодействия, в отношении же фенофибрата и статинов данных о проблемах безопасности пока нет [228, 229].

Мета-анализ с общим числом пациентов 91140 показал, что терапия статинами ассоциирована с риском возникновения СД2Т (ОР 1,09; 95% ДИ 1,0–1,2, $I^2=11\%$), риск повышался с возрастом [244]. Имело место возникновение нового случая СД2Т, когда 255 пациентов получали лечение в течение 4 лет. За это же время статины предотвращают 5,4 сердечно-сосудистых события на каждый ммоль/л снижения ХС ЛНП. Мета-анализ пяти исследований статинов показал, что риск нового СД повышается вместе с интенсификацией терапии (аторвастатин или симвастатин 80 мг/день, ОР 1,12; 95% ДИ 1,04–1,22, $I^2=0\%$), по сравнению с умеренными дозами (симвастатин 20 мг, правастатин 40 мг) [245]. В интенсивной группе было два дополнительных случая возникновения СД на 1000 пациентолет, тогда как число сердечно-сосудистых событий в 6,5 раз меньше. Недавно FDA США одобрила изменения маркировки по поводу роста уровня глюкозы и HbA1c для статинов как класса препаратов (www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM293474.pdf). FDA всё ещё не вынесла окончательного решения по вопросу явного перевеса редукции сердечно-сосудистых событий редких случаев возникновения диабета [245, 246]. Данные, поддерживающие безопасность статинов предоставляются мета-анализом 27 рандомизированных исследований, который показал, что на каждый 1 ммоль/л снижения ХС ЛНП происходит снижение риска больших сердечно-сосудистых событий на 10%, что выражается в абсолютном снижении на 11 на каждые 1000 пациенто-лет в течение 5 лет, без повышения частоты рака или смерти от других причин. Преимущества многократно превышают неблагоприятное влияние статинов [247].

Остаточный риск снижающей ЛНП терапии. Даже при достижении целевых уровней ХС ЛНП, пациенты с СД2Т имеют повышенный риск ССЗ [224]. Это связано с множеством факторов, среди которых повышение ТГ, понижение ЛВП и наличие малых и плотных ЛНП. Существует предположение, что постановка целевых уровней снижения ТГ (если они выше 2,2 ммоль/л) и/или ХС ЛВП (если ниже 1,0 ммоль/л), может дать дополнительную пользу. В исследовании FIELD терапия фено-

фибратам не уменьшала количество достижения первичной конечной точки (смерть от ИБС или нефатальный ИМ), но общее число сердечно-сосудистых событий было снижено с 14% до 12,5% (ОР 0,9; 95% ДИ 0,80–0,99, $p=0,035$) [228, 248]. В ACCORD 5518 пациентов были распределены в группы фенофибрат плюс симвастатин (20–40 мг в день) или плацебо; существенного влияния на конечные точки получено не было. В подгрупповом анализе пациентов с ТГ $>2,3$ ммоль/л и ЛВП $<0,9$ ммоль/л, сердечно-сосудистый риск был уменьшен на 31% в группе фенофибрата с симвастатином (для соотношения между пациентами с таким липидным профилем и не с таким, $p=0,06$) [229]. Подгрупповой анализ людей с дислипидемией (ТГ $>2,3$ ммоль/л и ЛВП $<0,9$ ммоль/л) в FIELD обнаружил 27%-ное снижение рисков [228]. И в FIELD, и в ACCORD фенофибрат был связан с выраженной редукцией ТГ (22%), тогда как повышение ХС ЛВП оставалось меньше, чем ожидалось (+2% и +2,4%, соотв.). Мета-анализы подтвердили клиническую эффективность фибратов в отношении больших сердечно-сосудистых событий, но не в отношении сердечно-сосудистой смертности [249, 250]. Эффекты, видимо, обусловлены нормализацией ТГ [250].

Стратегии повышения холестерина ЛВП. Уровень ХС ЛВП находится в обратной взаимосвязи с ССЗ как в эпидемиологических исследованиях, так и во многих исследованиях статинов [218]. Низкие уровни ХС ЛВП ассоциированы с повышением ТГ и часто обнаруживаются у пациентов с метаболическим синдромом и/или СД. Понижение ХС ЛВП в целях предотвращения ССЗ пока не имеет доказательной базы. Два недавно законченных РКИ препаратов ингибиторов белкатранспортёра эфиров холестерина торцетрапиба и далцетрапиба [251, 252], не показали снижения сердечно-сосудистых событий, несмотря на 30–40%-ное повышение уровня ЛВП. Объяснением этому может быть неполноценность и неправильная структура частиц ЛВП. Если это правда, простое повышение количества ЛВП без улучшения функции может не влиять на степень сердечно-сосудистого риска.

На сегодня доступных фармакологических способов повысить ХС ЛВП у пациентов с СД немного. У фенофибрата в этом отношении эффективность довольно невыразительная, качества ниацина несколько лучше: он показал повышение ХС ЛВП на 15–30%, ассоциированное с ростом Апо А1 [224, 253], помимо снижения ТГ (на 35%), ХС ЛНП (на 20%), Апо В и ЛП (а) (до 30%). Хотя в исследовании были получены благоприятные влияния на ангиографические данные и на снижение площади поражения стенки сонной артерии

по данным МРТ в течение 1 года терапии [254], два недавних клинических исследования не подтвердили полезность ниацина в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений. Исследование AIM-HIGH не показало преимуществ ниацина у пациентов с метаболическим синдромом [255]. В протоколе HPS-2 THRIVE 25673 пациента с установленным ССЗ были рандомизированы в группы плацебо или ниацин/ларопипрант на фоне терапии статином или статином/эзетимибом. Исследование было остановлено досрочно со средним периодом наблюдения 3,9 лет. К этому моменту 15% пациентов в контрольной группе и 1,45% в группе ниацина/ларопипранта (незн.) достигли конечной точки: коронарной смерти, нефатального ИМ, инсульта или реваскуляризации коронарных артерий. Более того, был на 3,7% значимый статистически перевес риска осложнённого СД и значимый 1,8% перевес вновь возникшего СД. В дополнение, лечение ниацином вызвало на 1,4% более высокий риск инфекции и на 0,7% более высокий риск кровотечения, включая риск геморрагического инсульта [256]. Основываясь на этих данных, ЕМА (Европейское медицинское агентство) вывело из рынка лицензию на ниацин/ларопипрант.

Поэтому модификация образа жизни с отказом от курения, повышением физической активности, снижением массы тела и уменьшением потребления быстрых углеводов остаётся краеугольным камнем терапии по повышению ЛВП.

У пациентов с высокими ТГ ($>5,4$ ммоль/л) обучение правильному образу жизни (с акцентом на снижении веса и отказа от алкоголя при его злоупотреблении), а также улучшение контроля гликемии являются главными целями. Риски, ассоциированные с ТГ — это острый панкреатит и полинейропатия. В анализе данных ряда РКИ использование статинов было ассоциировано с меньшим риском панкреатита у пациентов с нормальным или слегка повышенным уровнем триглицеридов. Фибраты не были эффективны в защите или даже повышали риск [257]. Омега-3 жирные кислоты (2–4 г/день) могут быть использованы для понижения ТГ у лиц с гипертриглицеридемией [258]. Не существует, правда, уверенности, что такие добавки достоверно несут преимущества для сердечно-сосудистой системы при СД.

6.4.4. Пробелы в знании

- Роль ЛВП в регуляции секреции инсулина бета-клетками требует дальнейших исследований.
- Эффективность и безопасность препаратов, повышающих или улучшающих ЛВП, пока неясна.
- Относительный вклад ЛВП и их содержания в плазме в патогенез ССЗ должен быть прояснён.

6.4.5. Рекомендации по лечению дислипидемии при диабете

Дислипидемия при диабете

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Терапия статинами рекомендуется пациентам СД обоих типов при очень высоком риске с целевым уровнем ХС ЛНП <1,8 ммоль/л или со снижением его уровня более чем на 50%.	I	A	227, 234, 238
Статины рекомендуются при СД 2 типа высокого риска с целевым ХС ЛНП <2,5 ммоль/л.	I	A	227, 234
Статины могут быть применены у пациентов с СД 1 типа высокого риска независимо от исходного уровня ХС ЛНП.	IIb	C	-
Вторичной целью может быть уровень ХС не-ЛВП <2,6 ммоль/л у пациентов с СД очень высокого риска и <3,3 ммоль/л при высоком риске.	IIb	C	-
Интенсификация терапии статинами должна рассматриваться до назначения комбинации статинов с эзетимибом.	IIa	C	-
Использование препаратов для повышения уровня ХС ЛВП в целях предотвращения ССЗ при СД 2 типа не рекомендуется.	III	A	251, 252, 256

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, ХС — холестерин, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности.

6.5. Функция тромбоцитов

Тромбоцит играет важнейшую роль в активации и прогрессировании атеротромбоза [259]. Аномалии агрегации тромбоцитов при СД *ex vivo* описаны целым рядом исследователей [260], и как постпрандиальная, так и постоянная гипергликемия были признаны серьёзными детерминантами активации тромбоцитов *in vivo* в ранние и поздние фазы течения СД2Т [261, 262].

6.5.1. Аспирин

Аспирин тормозит зависимую от тромбосана А2 активацию тромбоцитов, необратимо блокируя ЦОГ-1 [263]. Не было проведено исследований, специально посвящённых дозо- и временной зависимости действия аспирина на тромбоциты при СД2Т, поэтому сейчас рекомендуется применять его ежедневно в дозе 75–162 мг, то есть так же как у пациентов без СД [263, 264]. Однократное в день применение аспирина, однако, может не полностью ингибировать ЦОГ-1 и функцию тромбоцитов [265–267], возможно, в связи с ускоренным жизненным циклом их при СД [268]. Это заставляет предполагать дополнительные положительные эффекты применения аспирина дважды в день при сочетании ССЗ и СД [268, 269].

Вторичная профилактика. Первый обзор исследований тромбоцитов показал, антитромбоцитарная терапия (главным образом, аспирин) одинаково

эффективна среди пациентов с уже имеющимся симптоматически проявляющимся ССЗ, независимо от наличия СД [270]. Они проанализировали данные по «серьёзным сосудистым событиям» (нефатальный ИМ, нефатальный инсульт или сосудистая смерть) примерно 4500 пациентов с СД в рандомизированных исследованиях и обнаружили, что лечение антитромбоцитарными препаратами давало пропорциональное снижение почти на четверть [270]. Поэтому нет объективных причин лечить пациентов с СД и ССЗ не так, как пациентов ССЗ без СД, и низкие дозы аспирина обычно рекомендуются в обеих ситуациях для лечения как острых ишемических синдромов, так и их вторичной профилактики [263].

Первичная профилактика. Низкодозовый аспирин рекомендуется рядом североамериканских организаций для первичной профилактики сердечно-сосудистых событий у взрослых с СД [264, 271]. Но прямых доказательств его эффективности и безопасности или нет, или данные не позволяют сделать однозначный вывод [272, 273]. Так, в наиболее свежем мета-анализе, включившем 3 протокола, проводившихся специально среди больных СД, и 6 протоколов, в которых такие пациенты представляли подгруппу внутри более широкой популяции, аспирин обнаружил связь с незначимым 9%-ным снижением риска коронарных событий (ОР 0,91; 95% ДИ 0,79–1,05) и незначимое 15%-ное снижение риска инсульта (ОР 0,85; 95% ДИ 0,66–1,11) [264]. Следует подчеркнуть, что общее число больных с СД, включённых в эти 9 протоколов было 11787 с экстраполированной 10-летней частотой возникновения коронарных событий от 2,5% до 33,5% [264]. Эти результаты интерпретировались с предположением о том, что аспирин ведёт к умеренному уменьшению риска сердечно-сосудистых событий, но ограниченный объём данных не позволяет дать точную оценку. В соответствии с такой неясностью, антитромбоцитарная терапия аспирином взрослым с низким риском ССЗ не рекомендована Пятым объединённым комитетом Европейского общества кардиологов и других Обществ по сердечно-сосудистой профилактике [89].

Отношение риск-польза для аспирина. На основании данных мета-анализов шести исследований по первичной профилактике, применение аспирина было ассоциировано с 55%-ным повышением риска экстракраниальных (в основном, желудочно-кишечных) кровотечений, как у лиц без (большинство), так и с СД [274]. В целях нахождения равновесия между потенциальной пользой и неблагоприятным действием аспирина в первичной профилактике, эти данные могут отражать лучший возможный сценарий, поскольку лица с повышенным риском желудочно-кишечных кровотечений были исключены, а люди старческого возраста — представлены недостаточно [274]. В том же анализе наличие СД исходно было

связано с двукратным повышением сосудистых событий, но и с 50%-ным повышением риска больших экстракраниальных кровотечений в период наблюдения [274].

Рекомендации Общества эндокринологов, как и Научное постановление ADA/АНА/АССF, отдают аспирину предпочтение к использованию у взрослых с СД, если 10-летний риск сердечно-сосудистых событий >10% [271, 264]. Однако, относительно слабо подчёркивается и в том, и другом документе, что необходимо оценивать индивидуальный риск кровотечений у пациента. Тогда как 10-летний риск сердечно-сосудистых событий при СД может варьироваться 10-кратно [264], годовой риск кровотечений из верхних отделов ЖКТ варьируется примерно 100-кратно в общей популяции, в зависимости от возраста и анамнеза язвенной болезни [263, 275].

6.5.2. Блокаторы рецепторов АДФ

Клопидогрел, необратимо блокирующий рецепторы тромбоцитов к аденозиндифосфату (АДФ) P2Y₁₂, является альтернативой для пациентов, имеющих противопоказания к аспирину или имеют клинически выраженное заболевание периферических сосудов, поскольку его спектр показаний столь же широк, как у аспирина [276, 277]. Более того, клопидогрел (75 мг x 1 р.д.) имеет дополнительный кардиопротективный эффект, если комбинируется с низкими дозами аспирина (75–160 мг x 1 р.д.) у пациентов с ОКС и тех, кому выполняется чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) [276]. Существует, правда, информация из исследования CHARISMA о том, что клопидогрел, добавленный к применяемому аспирину, может привести к тяжёлым последствиям у пациентов с поздними стадиями нефропатии [278]. Более эффективные блокаторы рецепторов АДФ — это прасугрел и обратимо действующий препарат тикагрелор [276]. В исследовании TRITON-TIMI 38 прасугрел (60 мг нагрузочной дозы и затем 10 мг ежедневно) оказался достоверно лучше клопидогрела (300 мг и затем 75 мг в день) в предотвращении повторных ишемических событий после ОКС; но в общей когорте исследования это преимущество оказалось связано с повышенным риском кровотечений при тромболизисе по поводу ОИМ [279]. В подисследовании больных СД было обнаружено сходное снижение частоты ишемических событий, но среди этих пациентов не было увеличения кровотечений [280]. Тикагрелор (180 мг нагрузочная доза, затем 90 мг дважды в день) также оказался эффективнее клопидогрела (300–600 мг нагрузки и затем 75 мг ежедневно) в снижении риска смерти от сердечно-сосудистых причин и общей смертности в течение 12 месяцев в общей когорте после ОКС [281], а также снижал число ишемических событий у больных СД без

явной провокации кровотечений [282]. Важно, что тикагрелор оказался лучше и у больных с ОКС и нарушением функции почек [283]. Не существует убедительных доказательств, лучше ли или хуже клопидогрел или новые препараты у больных с СД и без него [276]. По поводу использования данных средств при ЧКВ, см. раздел 7.2.

6.5.3. Пробелы в знании

- Оптимальный антитромботический режим для первичной профилактики ССЗ при СД не установлен.

6.5.4. Рекомендации по антитромбоцитарной терапии у пациентов с диабетом

Антитромбоцитарная терапия у пациентов с диабетом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Антитромбоцитарная терапия аспирином у пациентов с диабетом с низким сердечно-сосудистым риском не рекомендуется.	III	A	272–274
Антитромбоцитарная терапия для первичной профилактики может быть рассмотрена у пациентов высокого риска с СД на индивидуальной основе.	IIb	C	-
Аспирин в дозе 75–160 мг в день рекомендован как вторичная профилактика СД.	I	A	270
Блокаторы рецепторов АДФ рекомендованы пациентам с СД и ОКС на 1 год после ЧКВ (длительность зависит от типа стента). Пациентам с ЧКВ и ОКС следует предпочесть прасугрел и тикагрелор.	I	A	276, 277, 280, 282, 284
Клопидогрел рекомендуется как альтернативная антитромбоцитарная терапия при непереносимости аспирина.	I	B	280, 285

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, ОКС — острый коронарный синдром; ЧКВ — чрескожное вмешательство.

6.6. Многофакторный подход

6.6.1. Принципы многофакторного подхода

Пациенты с нарушением обмена глюкозы однозначно требуют ранней оценки риска ССЗ и сопутствующих заболеваний. Это включает оценку 1) факторов риска (привычки и образ жизни, включая курение, гипертензию и дислипидемию); 2) макро- и микрососудистые заболевания и автономная дисфункция; 3) коморбидность (например, СН, аритмии); 4) провоцируемая ишемия по данным нагрузочного теста, стресс-эхокардиографии или скинтиграфии миокарда; 5) механические свойства миокарда, его работоспособность по данным эхо-доплероскопии и магнитно-резонансной визуализации [286]. Диагностическая ценность нагрузочного тестирования, стресс-ЭхоКГ и скинтиграфии миокарда не всегда однозначно

Таблица 10
Цели лечения пациентов с сахарным диабетом или нарушением толерантности к глюкозе и ишемической болезнью сердца

АД (мм рт.ст.) В случае нефропатии	<140/85 Систолическое <130
Контроль гликемии HbA _{1c} ^a	Обычно <7,0 Индивидуально <6,5–6,9%
Липидный профиль, ммоль/л ХС ЛНП	Очень высокий риск <1,8 ммоль/л или снижение на 50% и более Высокий риск <2,5 ммоль/л
Стабилизация тромбоцитов	Пациентам с ССЗ и СД — аспирин 75–160 мг/день
Курение	Отказ обязателен
Пассивное курение	Нет
Физическая активность	Умеренные или интенсивные не менее 150 минут в неделю
Масса тела	Цель — стабилизация веса при избыточном или при ожирении и наличии СД основана на балансе калорий; при нарушении толерантности — снижение веса для предотвращения развития СД
Пищевые привычки	
Потребление жира (% от общей энергии в пище)	
Общий жир	<35%
Насыщенный	<10%
Мононенасыщенные жирные кислоты	>10%
Пищевые волокна	>40 г/день (или 20 г/1000 ккал/день)

Примечание: а — стандарт по Исследованию контроля диабета и осложнений.

Сокращения: HbA_{1c} — гликозилированный гемоглобин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, СД — сахарный диабет, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, АД — артериальное давление.

позволяют установить ишемию миокарда при СД. Этому мешают высокий болевой порог ввиду автономной дисфункции, многососудистая природа ИБС, изменения на ЭКГ, наличие периферического атеросклероза и применение множества лекарственных препаратов.

Общий риск сердечно-сосудистых осложнений, во многом, относится к синергическому взаимодействию между РИ, дисфункцией бета-клеток и последующей гипергликемией, но также и связан с накоплением факторов риска. Поэтому эффективное уменьшение риска базируется на тщательном выявлении и устранении всех модифицируемых факторов, как можно увидеть в шкалах и системах оценки риска (например, UKPDS) [101]. Следует отметить, однако, что такие инструменты требуют постоянного обновления [287]. Более подробно — см. раздел 5. Целесообразность интенсифицированного многофакторного подхода к лечению пациентов с СД2Т в общей практике изучалась в исследовании ADDITION [288]. Частота возникновения первого сердечно-сосудистого события была равна 7,2% (13,5 на 1000 человеко-лет), в интенсивной группе 8,5% (15,9 на 1000 человеко-лет),

в группе стандартной терапии 6,7% (12,5 на 1000 человеко-лет), соответственно (ОР 0,91; 95% ДИ 0,69–1,21). Был сделан вывод о том, что вмешательства с целью усиления терапии на ранних стадиях СД2Т ассоциируются незначительной редукцией частоты сердечно-сосудистых событий и смерти [26, 289]. Возможным ограничителем доверия к данным ADDITION был только слегка более качественный контроль важных ФР (HbA_{1c}, холестерин, АД) в группе интенсивного лечения. Напротив, ценность многофакторного вмешательства при наличии микроальбуминурии у пациентов с СД была продемонстрирована в исследовании STENO 2, в котором была использована высокоселективная выборка 160 пациентов, подвергнутых интенсивному многофакторному целенаправленному лечению или обычной терапии. Цели в группе интенсивного подхода были: HbA_{1c} <6,5%, общий ХС <4,5 ммоль/л, АД <130/80 мм рт.ст. Все пациенты в этой группе получали блокаторы РААС и низкие дозы аспирина. Хотя стратегии лечения не всегда были достигнуты в группе интенсивного лечения, общая организация была намного лучше, чем в группе обычного. Это привело к примерно 50%-ному уменьшению частоты микро- и макрососудистых событий в течение 7,8 лет наблюдения. Наиболее успешно была достигнута цель в отношении холестерина, делая крайне важной роль статинов в общей стратегии профилактики [290, 291]. Затем целенаправленная терапия была рекомендована пациентам в обеих группах. Их наблюдали в общей сложности 13 лет. К этому моменту пациенты, исходно относившиеся к интенсивной группе, показали уменьшение общей смертности на 20%, а ОР по смерти, в сравнении с обычной группой, было 0,54 (95% ДИ 0,3–0,9; p<0,02). Абсолютное снижение риска сердечно-сосудистых событий было равно 29%. Кроме того, произошло существенное сокращение диабетической нефропатии (ОР 0,6; 95% ДИ 0,4–0,9; p=0,01) [156]. При экономическом анализе интенсивное лечение пациентов оказалось более эффективным, чем обычное. Поскольку увеличенные расходы на интенсивный тип лечения были связаны с затратами на препараты и врачебные консультации, такой тип лечения может стать преобладающим (т.е. жизнесохраняющим, эффективным по стоимости при использовании генерических препаратов в первичном звене оказания помощи) [292].

Данные Европейского исследования сердечно-сосудистой патологии в отношении диабета поддерживают многофакторный подход, обозначая его краеугольным камнем ведения пациентов. Среди 1425 пациентов с СД2Т и ИБС 44% получали основанную на доказательной базе фармакотерапию, в которую входили аспирин, бета-блокаторы, блокаторы РААС и статины — при отсутствии противопоказаний. Пациенты с подобной комбинацией препаратов показали существенно меньшую смерт-

ность (3,5 против 7,7%, $p=0,001$) и меньшее число сердечно-сосудистых событий (11,6 против 14,7%, $p=0,05$) после одного года наблюдения, в сравнении с теми, кто не получал полной комбинации этих препаратов [213]. Взвешенное ОР для взаимоотношения СД и лечения показало, что применение основанного на доказательной базе комплекса препаратов при СД2Т имеет независимый защитный эффект (ОР для смерти =0,4). Примером неадекватного подхода с применением одного препарата для снижения частоты ССЗ берёт начало из исследования, в котором были рандомизированы 37 пациентов с ожирением и ИР, без СД, для применения розиглитазона, фенофибрата или диеты с ограничением калорий. Ни одно из применённых воздействий не оказалось эффективным в нормализации всех (или хотя бы большинства) метаболических нарушений (т.е. массы тела, чувствительности к инсулину, ХС, ТГ и 2ч-ГП) у этих пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском [293].

Стратегии лечения представлены в таблице 10.

6.6.2. Пробелы в знании

- Плейотропные эффекты сахароснижающей терапии в отношении исходов ССЗ пока полностью не понятны.

6.6.3. Рекомендации по многофакторному воздействию на риск при диабете

Многофакторный контроль риска при диабете

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Стратификация риска должна рассматриваться как часть работы с пациентами с СД и НТГ	IIa	C	-
Оценка сердечно-сосудистого риска рекомендуется лицам с СД и НТГ как основа многофакторного контроля	I	B	156, 213
Цели лечения, как показано в таблице 10, должны рассматриваться для больных СД и НТГ с сердечно-сосудистой патологией	IIa	B	156, 213

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе.

7. Организация помощи при стабильной и нестабильной ишемической болезни сердца при сахарном диабете

7.1. Оптимальное медикаментозное лечение при хронической ишемической болезни сердца и диабете

Диабет ассоциирован с ухудшением прогноза у пациентов с острой и стабильной ИБС [294–296]. Это ясно в отношении больных с диагностированным СД и НТГ [297], и хотя абсолютный риск выше

у мужчин, пропорциональное повышение риска выше для женщин, у которых потеря кардиопротективного эффекта развивается вместе с СД [298]. Все пациенты с ИБС без известных ранее проблем с гликемией должны, в целях адекватной стратификации риска и целенаправленного лечения, пройти исследование гликемического статуса. Повышенные уровни HbA1c и глюкозы плазмы натощак могут помочь установить диагноз СД [299], но нормальные значения не исключают наличие проблем с глюкозой. Соответственно, как описано в разд. 3.3, наиболее полезный метод скрининга — ГТТ [3, 38], который не должен выполняться ранее чем через 4–5 дней после ОКС (т.е. ИМ или нестабильной стенокардии), чтобы минимизировать ложноположительные результаты [300, 301].

Внутригоспитальная и долгосрочная смертность от ИМ снизилась, но исходы по-прежнему плохи среди пациентов с СД. Причины этому не объяснены, однако более высокая частота осложнений в сочетании с нехваткой достаточного основанного на доказательствах лечения, играет немалую роль [302, 303].

Поскольку лишь несколько фармакологических исследований было проведено в отношении пациентов с СД, информация по лечению обычно основывается на подгрупповом анализе более широких исследований. Главный недостаток здесь — рассмотрение пациентов с СД, подходящих по критериям для участия в протоколе, но у которых фенотип диабета не прояснён в достаточной мере. Более того, пациенты с ССЗ часто имеют метаболический синдром или не обнаруженный СД. С такими ограничениями, доступная информация поддерживает примерно равную эффективность воздействия на сердечно-сосудистый риск при СД или без него. С учётом более высокого риска сердечно-сосудистых событий, абсолютные преимущества оказываются выше для больных СД, а объём воздействия для предотвращения одного сердечно-сосудистого события ниже в этой популяции [213].

7.1.1. Бета-адреноблокаторы

Как показано в Европейских рекомендациях по ИБС, бета-блокаторы показаны при всех формах ИБС, с различной степенью доказанности и уровнем рекомендаций [304–308]. Бета-блокаторы уменьшают симптоматику ишемии миокарда (стенокардию) у больных со стабильной ИБС и могут давать преимущества в прогнозе, как было показано в проспективных плацебо-контролируемых исследованиях [305]. Бета-блокаторы особенно эффективны в улучшении прогноза после ИМ у пациентов с СД, благодаря снижению вероятности реинфаркта, внезапной смерти или желудочковых аритмий [309, 310]. Бета-блокаторы могут иметь негативные метаболические

влияния, например, увеличивая РИ или маскируя симптомы гипогликемии,— и здесь, по-видимому, есть разница между невазодилатирующими бета-1-антагонистами (например, метопролол или атенолол) и бета-блокаторами с вазодилатирующими свойствами (например, бета/альфа-блокаторы карведилол и лабеталол, бета-1-блокатор с эффектом модулирования синтеза NO небиволол). Последние, как показано, имеют лучший глюкометаболический профиль [311]. Общий положительный эффект бета-блокады на прогноз перевешивает отрицательные глюкометаболические эффекты.

7.1.2. Блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Лечение иАПФ и АРА должно быть начато во время госпитализации по поводу ОКС и продолжено затем для пациентов с СД и ФВ ЛЖ <40%, артериальной гипертензией или ХБП [304, 306, 307], а также рассмотрено для всех пациентов с ИМ с подъёмом ST (STEMI). Пациентам с СД и стабильной ИБС также рекомендуются иАПФ [305]. Исследование NOPE показало 25%-ное снижение ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с известной сосудистой патологией или СД, рандомизированных в группы рамиприла и плацебо. Это соответствовало предварительному подгрупповому анализу пациентов с СД [312]. Примерно такая же положительная тенденция наблюдалась в подгруппе пациентов с СД в исследовании EUROPA, включавшем популяцию низкого сердечно-сосудистого риска [313]. Исследование ONTARGET сравнивало иАПФ рамиприл и АРА телмисартан в популяции высокого риска, сходной с NOPE. При таком сравнении один-к-одному, телмисартан оказался равен рамиприлу в отношении первичных исходов (общая и сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт или госпитализация в связи с СН), тогда как комбинация обоих препаратов вызывала больше нежелательных явлений без прироста преимуществ [210].

7.1.3. Липидснижающие средства

Положительный эффект статинов при ИБС и СД точно установлен. Более подробно терапия описана в разделе 6.4.

7.1.4. Нитраты и антагонисты кальция

Нет данных о прогностическом влиянии нитратов, но они могут использоваться в качестве симптоматических средств [304, 306, 307]. Блокаторы кальциевых каналов эффективны в снятии симптомов ишемии; верапамил и дилтиазем могут предотвращать повторный инфаркт и смерть [304–307]. Эти препараты могут быть подходящими для длительного использования у пациентов без СН как альтернатива бета-блокаторам или когда бета-блокаторы оказываются не самым лучшим выбором, например, при

ХОБЛ. Комбинация антагонистов кальция и бета-блокаторов опасна риском брадикардии, нарушений атрио-вентрикулярного проведения или ухудшения функции ЛЖ. В качестве альтернативы также могут быть использованы дигидропиридины, как амлодипин, фелодипин, никардипин.

7.1.5. Ивабрадин

Препарат, специфично снижающий ЧСС при синусовом ритме, антиангинальный ингибитор If потока — первичный модулятор спонтанной диастолической деполяризации синусового узла. Ивабрадин показан для лечения стабильной стенокардии и ИБС у пациентов с противопоказаниями или непереносимостью бета-блокаторов, либо в комбинации с бета-блокаторами, если на их фоне сохраняются симптомы или при ЧСС >70 в минуту, особенно, при наличии дисфункции ЛЖ. Он может быть использован у ряда пациентов с ОКС без подъёма ST в случае непереносимости бета-блокаторов или недостаточном снижении ЧСС при приёме их максимальной переносимой дозы [305, 306]. Высокая ЧСС связана с ухудшением прогноза при СД [314], и ивабрадин эффективен в предотвращении приступов стенокардии у этих пациентов без каких-либо проблем в отношении безопасности или влияния на обмен глюкозы [315].

7.1.6. Антитромбоцитарные и антитромботические средства (см. также разделы 6.5 и 7.2)

Во вторичной профилактике антитромбоцитарная терапия в виде низкодозового аспирина (75–160 мг) или клопидогрела (отдельно или в комбинации) снижает риск инсульта, ИМ или сосудистой смерти, хотя преимущества обычно оказываются меньше при наличии СД [316]. У пациентов с ОКС без подъёма ST особенно эффективными у больных СД кажутся блокаторы P₂Y₁₂ рецепторов, хотя это и не было подтверждено в недавнем исследовании Early-ACS [317].

Другие антитромбоцитарные препараты, как тиклопидины (тиклопидин, клопидогрел, прасугрел и тикагрелор), снижают риск сердечно-сосудистых событий, если добавляются к аспирину при ОКС [284, 304, 307]. Частота сердечно-сосудистой смерти, ИМ или инсульта снижается с 11,4 до 9,3% (ОР 0,8; 95 ДИ 0,72–0,90), как было показано для больных СД [282]. В сравнении клопидогрела и аспирина (исследование CAPRIE), у пациентов с недавним ишемическим инсультом, инфарктом миокарда или периферическим атеросклерозом, тем из них, которые страдают СД и ССЗ, защита от серьёзных сердечно-сосудистых событий была лучше у клопидогрела, чем у аспирина. Годовой уровень событий у пациентов с СД был 15,6% в группе клопидогрела и 17,7% — аспирина, то есть абсолютное снижение риска было 2,1% (p=0,042), что соответствует сниже-

нию ОР на 13% (ОР 0,87; 95% ДИ 0,77–0,88); было меньше и кровотечений. ввиду более высокого числа событий у пациентов с СД абсолютные преимущества клопидогрела более заметны в этом клиническом сегменте [285]. В подгрупповом анализе исследования TRITON пациенты с СД имели тенденцию к большему снижению ишемических событий без явного повышения частоты кровотечений при приёме прасугрела в сравнении с клопидогрелом [280]. Очень важно отметить, что во многих исследованиях не делаются отдельные выводы по исходам у больных СД, и рекомендации основываются на имеющейся доказательной базе исследований, включающих пациентов и с СД, и без него [318].

7.1.7. Контроль глюкозы при остром коронарном синдроме

Повышенный уровень глюкозы плазмы (ГП) во время ОКС ассоциирован с более серьёзным прогнозом у пациентов с СД, чем без СД [319–323]. Гипергликемия может иметь отношение к ранее недиагностированным колебаниям гликемии, а также индуцируется стрессом и выбросом катехоламинов, повышением СЖК, снижением продукции инсулина с повышением РИ и гликогенолизом [301], что имеет негативное влияние на метаболизм миокарда и его функцию (см. раздел 4). Две стратегии были проверены в попытках улучшить прогноз пациентов с ОКС.

Метаболическая модуляция включает в себя введение глюкозо-инсулиново-калиевой смеси (ГИК), вне зависимости от наличия СД или повышения ГП. Она основана на предположении о том, что повышение внутриклеточного калия стабилизирует кардиомиоциты и способствует транспорту глюкозы в клетки [324]. Другие положительные эффекты — это снижение уровня бета-окисления СЖК, смещение в сторону использования глюкозы для продукции энергии и усиление функции эндотелия и фибринолиза [301]. РКИ не показали преимуществ в заболеваемости и смертности, как было показано Клонером и Несто [324]. Это могло быть связано с повышением ГП или перегрузкой жидкостью при инфузии ГИК. Исследование IMMEDIATE, в котором пациенты рандомизировались в среднем через 90 минут после начала предполагаемого ОКС во внебольничном экстренном центре медицинской помощи и получали ГИК или плацебо, показало снижение частоты комбинированных исходов или остановки сердца или внутригоспитальной смертности в группе ГИК, но на предписанные конечные точки это влияние не оказывало (например, на прогрессирование ОКС в ИМ в течение 24 ч) [325].

Контроль гликемии был исследован в РКИ DIGAMI 1 и 2 [326, 327] и в HI-5 [328]. Первое DIGAMI включало 620 пациентов с СД и ОИМ, рандомизированных в группу 24-часовой инфузии глю-

козы и инсулина, за которой следовало многократное введение инсулина, либо в группу стандартной сахароснижающей терапии [326]. Смертность после 3,4 лет была 33% в группе инсулина и 44% ($p=0,011$) в контрольной группе [329]. В DIGAMI 2 не удалось показать преимуществ в прогнозе. Наиболее вероятное объяснение такому несоответствию состоит в том, что в DIGAMI 1 [326, 330] уровень HbA1c при госпитализации снизился более существенно (на 1,5% с уровня 0,1%), если сравнивать с 0,5% (от 8,3%) в DIGAMI 2 [327]. Кроме того, использование бета-блокады, статинов и реваскуляризации было более интенсивно в DIGAMI 2.

Различия между уровнями глюкозы в контрольной и инсулиновой группах HI-5 были незначительными, и не было показано изменения смертности среди пациентов, получавших лечение инсулином [328]. Объединённые данные из трёх этих исследований подтвердили, что инфузия инсулина-глюкозы не уменьшает смертность при отсутствии контроля глюкозы у пациентов с ИМ и СД (ОР 1,07; 95% ДИ 0,85–1,36, $p=0,547$) [331]. Поскольку ни DIGAMI 2, ни HI-5 не достигли различий в контроле глюкозы между интенсивно леченной и контрольной группами, остаётся открытым вопрос, насколько эффективно снижение уровня глюкозы.

В исследовании Heart2D сравнивались эффекты прандиального (инсулин перед едой трижды в день, $n=557$) и базального контроля гликемии (длительно действующий инсулин один или два раза в день, $n=558$) на сердечно-сосудистые события у пациентов с СД2Т. Целевые уровни глюкозы были: постпрандиальная 7,5 ммоль/л, тощачовая 6,7 ммоль/л. В группе базального инсулина была ниже средняя глюкоза натощак (7,0 против 8,1 ммоль/л, $p<0,001$), но одинаковая глюкоза натощак и непосредственно перед едой (7,7 против 7,3 ммоль/л, $p=0,233$) в сравнении с прандиальной группой и одинаковым уровнем HbA1c. Исследование было остановлено при средней длительности наблюдения 963 дня в связи с недостатком эффективности [173].

Некоторые регистры позволяют предположить, что существует J- или U-образная зависимость между ГП и прогнозом [320, 322, 323] в том смысле, что и гипогликемия, и гипергликемия могут быть прогностически неблагоприятны. Компенсаторные механизмы, индуцируемые гипогликемией, например, усиление выброса катехоламинов, могут усилить ишемию миокарда или спровоцировать аритмии [332, 333]. Недавние данные показывают, что гипогликемические эпизоды указывают на пациента высокого риска по другим причинам (например, СН, дисфункция почек и нарушения питания) и гликемия не является независимым фактором риска, при коррекции статистического анализа [334, 335].

Рациональные выводы из DIGAMI 1 [326, 330] могут состоять в том, что СД и ИМ будут протекать более благоприятно, если контроль гликемии будет адекватным в случае очень высокого исходного уровня (>10 ммоль/л). Движение в сторону нормогликемии, с менее строгими целями у лиц с выраженной сопутствующей патологией, является разумной целью, но конкретные задачи ещё должны быть поставлены. Инфузия инсулина — наиболее эффективный способ достижения быстрого контроля над гликемией. В долгосрочной перспективе контроль гликемии представлен в разделе 6.2.

7.1.8. Пробелы в знании

- Роль и оптимальный уровень контроля гликемии в отношении исходов ОКС всё ещё требуют установки.
- Возможно ли уменьшить размер инфаркта при помощи очень рано начатой инфузии ГИК, сразу после симптомов, напоминающих ИМ?

7.1.9. Рекомендации по ведению пациентов со стабильной и нестабильной ишемической болезнью сердца

Ведение пациентов со стабильной и нестабильной коронарной болезнью сердца и диабетом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Всем пациентам с ССЗ необходим скрининг расстройств обмена глюкозы	I	A	294, 295
Бета-блокаторы следует применять для снижения заболеваемости и смертности у пациентов с СД и ОКС	IIa	B	309, 310
иАПФ и АРА показаны пациентам с СД и ИБС для снижения риска сердечно-сосудистых событий	I	A	210, 312, 313
Статины показаны пациентам с СД и ИБС для снижения риска сердечно-сосудистых событий	I	A	227
Аспирин показан пациентам с СД и ИБС для снижения риска сердечно-сосудистых событий	I	A	274, 316
Ингибиторы рецепторов АДФ тромбоцитов показаны пациентам с СД и ИБС для снижения риска сердечно-сосудистых событий	I	A	280, 282, 284, 285, 304, 307
Контроль гликемии на основе инсулина следует использовать при ОКС с выраженной гипергликемией (>10 ммоль/л) с учётом сопутствующих заболеваний	IIa	C	-
Контроль гликемии, который можно достичь различными стратегиями снижения глюкозы, следует использовать у пациентов с СД и ОКС	IIa	B	326, 328, 330

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, ОКС — острый коронарный синдром, иАПФ — ингибиторы АПФ, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

7.2. Реваскуляризация

Четверть всех процедур реваскуляризации миокарда проводится у больных СД. У них эта процедура осложнена более диффузным атеросклеротическим поражением и большим вовлечением эпикардиальных сосудов, более высокой склонностью к развитию рестенозов после ЧКВ, окклюзии шунтов после АКШ и неуклонному прогрессированию атеросклероза с появлением новых стенозов [336]. Это приводит к более высокому риску, включая смертность в долгосрочной перспективе, которая наблюдается у больных СД, независимо от стратегий реваскуляризации (рис. 7) [337]. Данные о влиянии реваскуляризации миокарда на пациентов с СД были получены параллельно с развитием технологий ЧКВ, АКШ и фармакотерапии, и потому сложно проводить прямые сопоставления [308, 338].

7.2.1. Реваскуляризация миокарда при стабильной и нестабильной ишемической болезни сердца

Стабильная ИБС. Рандомизированное сравнение оптимального медикаментозного лечения (ОМЛ) с реваскуляризацией (как с АКШ, так и с ЧКВ) проводилось у больных СД с соответствующими показаниями, проводилось в исследовании BARI 2D [339]. После выбора ЧКВ или АКШ в качестве оптимальной стратегии, пациенты рандомизировались в группу ОМЛ или ОМЛ в сочетании реваскуляризации. Спустя пять лет, не было обнаружено серьёзных различий в отношении комбинированной конечной точки — смерти, ИМ или инсульта: 12% и в группе ОМЛ, и ОМЛ с реваскуляризацией. В хирургической группе было значимо меньше больших нежелатель-

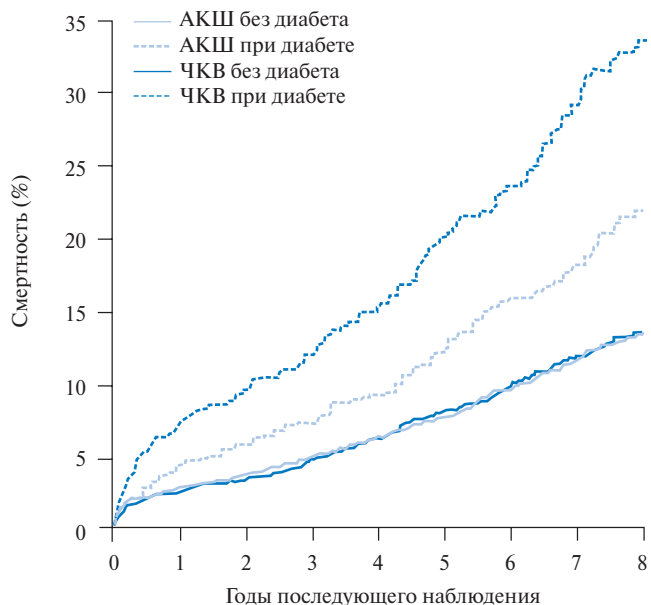


Рис. 7.1. Смертность пациентов, которым проводилась аорто-коронарное шунтирование (АКШ) или чрескожное вмешательство (ЧКВ), в соответствии со статусом диабета. По данным 10 рандомизированных исследований. Публикуется с разрешения Hlatky et al. [337].

ных кардиальных и цереброваскулярных явлений у больных с АКШ (78%), нежели в группе ОМЛ (70%, $p=0,01$), однако не было различий по выживаемости (АКШ 86%, ОМЛ 84%, $p=0,33$). В группе ЧКВ, включавшей пациентов с заведомо менее выраженной ИБС, чем в группе АКШ, не было выявлено существенных различий по большим нежелательным явлениям или выживаемости по сравнению с ОМЛ. В течение последующего наблюдения, 38% пациентов из группы ОМЛ была проведена хотя бы одна реваскуляризация по причине развития клинической картины ишемии, тогда как в группах исходно хирургического лечения — 20%. Это показывает, что консервативная стратегия с ОМЛ сохраняет минимум 80% вмешательств в течение последующих 5 лет. В целом, не считая особых ситуаций вроде стеноза ствола левой коронарной артерии >50%, проксимального стеноза передней межжелудочковой артерии или трёхсосудистого поражения со сниженной функцией ЛЖ, реваскуляризация миокарда у пациентов с СД не повышала выживаемость при сравнении с медикаментозной терапией. При переносе этих данных в общую практику необходимо помнить, что результаты были получены в отобранной популяции. Так, пациенты были исключены, если им требовалась немедленная реваскуляризация или при наличии стеноза ствола левой коронарной артерии, а также при креатинине >177 мкмоль/л, HbA1c >13%, СН III–IV ФК или анамнеза ЧКВ или АКШ за последние 12 месяцев.

Острые коронарные синдромы. Не было показано взаимодействия между реваскуляризацией миокарда и наличием СД по данным исследований по лечению ИМ без подъёма ST [340–342]. Ранняя инвазивная стратегия улучшала исходы в общей популяции в данных исследованиях [303, 340, 342] с большими преимуществами у пациентов с СД в протоколе TACTICS-TIMI 18 [342]. У пациентов с ИМ с подъёмом ST анализ объединённых данных ($n=6315$) из 19 РКИ по сравнению первичной ЧКВ с тромболитизмом показал, что у пациентов с СД ($n=877$, 14%), леченных реперфузионной стратегией, была выше летальность, в сравнении с пациентами без СД. Преимущества первичной ЧКВ в сравнении с тромболитизмом были установлены и при СД и без него [343]. У больных СД было существенно задержано начало реперфузии и было дольше время ишемии, по-видимому, в связи с атипичной картиной заболевания. Снижение 30-дневной смертности, обнаруженное в группе лечения ЧКВ, было наиболее выраженным именно в этой группе. Ввиду более высокого абсолютного риска, число, необходимое для лечения было существенно ниже при СД (NNT 17; 95% ДИ 11–28), чем без СД (NNT 48; 95% ДИ 37–60). Подгрупповой анализ больных СД исследования ОАТ подтвердил, что, как и без СД, реваскуляризация закрытой инфаркт-свя-

занной артерии в течение 3–28 дней после ИМ не улучшает исходов [344].

7.2.2. Вид вмешательства: коронарное шунтирование и чрескожное вмешательство

Более частое повторение процедур реваскуляризации после ЧКВ постоянно обнаруживалось у пациентов с СД, включавшихся в РКИ по сравнению АКШ и ЧКВ. Мета-анализ данных 10 РКИ (7812 пациентов) обоих типов реваскуляризации показывает существенное преимущество по выживаемости у больных СД метода АКШ (рис. 7.1) [337]. Пятилетняя смертность была 20% при ЧКВ и 12% при АКШ (ОР 0,7; 95% ДИ 0,6–0,9), тогда как никакой разницы не было у пациентов без СД; взаимосвязь между типом реваскуляризации и наличием СД была значимой. Специально изучение эффективности и безопасности АКШ и ЧКВ при СД было проведено в исследовании CARDia [345]. Появление покрытых стентов (ПС), совпавшее по времени с набором пациентов в исследование, привело к смешанному использованию голометаллических (ГС) и ПС, 31% и 69%, соответственно. После одного года не было значимого различия в частоте композитной конечной точки по смерти, ИМ или инсульту (несколько выше — частота ИМ), но был значимо больший уровень повторных процедур в группе ЧКВ (2 против 12%, $p<0,001$). Возможность выводов была ограничена небольшой популяцией исследования ($n=510$).

Литература по АКШ и ЧКВ противоречива ввиду неточностей в регистрах, параллельного внедрения ПС и, не считая исследования FREEDOM, нехватки достаточно информативных РКИ. Тот факт, что большую часть информации приходится получать из подгруппового анализа исследований популяций, в которых СД может встречаться нечасто, создаёт серьёзные сложности. Как следствие частых реваскуляризаций, в исследовании SYNTAX [346], выполнявшемся в эпоху покрытых паклитакселом стентов, частота больших кардиальных и цереброваскулярных событий в течение одного года для ЧКВ была в два раза выше, чем для АКШ. В специально выделенной подгруппе больных СД, относительный риск повторной реваскуляризации был ещё выше (ОР 3,2; 95% ДИ 1,8–5,7; $p<0,001$). У пациентов с СД и сложным поражением коронарных артерий (например с высоким баллом по шкале SYNTAX), одногодная смертность была выше для покрытых паклитакселом стентов (14% против 4%; $p=0,04$) [347]. После пятилетнего наблюдения, частота больших нежелательных явлений оказалась значимо выше при СД, как если сравнивать ЧКВ и АКШ (ЧКВ: 46,5% против АКШ: 29,0%; $p<0,001$), так и для повторных реваскуляризаций (ЧКВ: 35,5% против АКШ: 14,6%; $p<0,001$). Не было различий в композитной смертности от всех причин плюс инсульт плюс ИМ (ЧКВ: 23,9% против

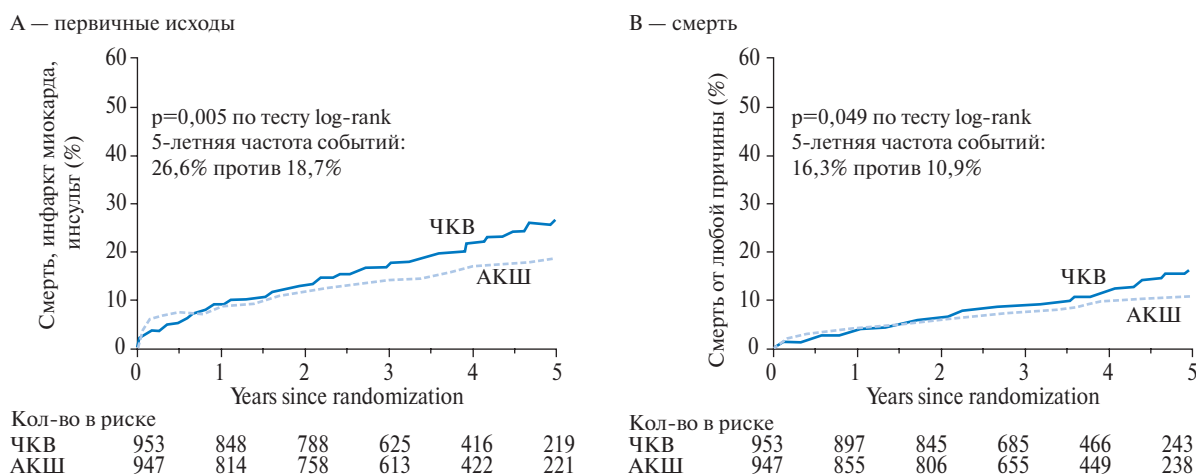


Рис. 7.2. Расчёты Каплан-Майер по первичным исходам и смерти. А: уровни композитных первичных исходов по смерти, инфаркту миокарда или инсульту. В: смерть от любой причины за период до 5 лет после рандомизации. Величина “р” рассчитывалась на основе всех имевшихся в периоде наблюдения данных при помощи теста log-rank. Публикуется с разрешения Farkouh et al. [355].

АКШ: 19,1%; $p=0,26$). Подобные результаты были показаны, но с несколько меньшим числом событий, и среди пациентов без СД. Было сделано заключение, что хотя ЧКВ и может применяться у больных с менее сложным поражением артерий, АКШ должно быть методом выбора при более сложном поражении, особенно при наличии СД [348].

Напротив, при анализе пациентов с СД в рандомизированном исследовании и регистре AWESOME, включавшем больных высокого риска по АКШ (с АКШ в анамнезе, с недавним ИМ, с ФВ ЛЖ <30% или внутриаортальным баллонным лечением), показало отсутствие существенной разницы между способами ревазуляризации по трёхлетней смертности [349]. Данные, полученные в недавних регистрах, подтверждают лучшие исходы у пациентов с СД, леченных АКШ, по сравнению с ЧКВ ПС, даже в отношении смертности, за счёт, в основном, более высокой частоты инсультов [350]. В анализе данных 86244 пациентов старше 65 лет, подвергшихся АКШ, и 103549 пациентов после ЧКВ, в период с 2004 по 2008гг, четырёхлетняя выживаемость была значимо выше в группе хирургического лечения, и эта ассоциация была особенно выражена в группе СД с применением инсулина [351]. В исследовании MAIN COMPARE сообщалось о долговременных исходах 1474 пациентов с незащищённым стенозом ствола ЛКА, леченных АКШ или ЧКВ с ПС. В этой специфической выборке частота композитной конечной точки по смерти, Q-образующему ИМ и инсульту оказалась равной, однако в подгруппе ЧКВ значимо чаще требовалась повторная ревазуляризация. Подгрупповой анализ включил 507 пациентов (34%) с и без СД, не выявил существенных различий после коррекции данных по другим показателям [352]. В обсервационном исследовании реальных пациентов Шведского регистра ангиографии и ангиопла-

стики, включившего 94384 последовательных случаев внедрения стентов, ЧКВ с новым поколением ПС было ассоциировано с на 38% уменьшенным риском клинически значимого рестеноза и на 23% меньшей частотой смерти, в сравнении со старыми ПС [353]. Эти находки были поддержаны данными исходов в мета-анализе 49 РКИ, включавших 50844 пациента, сравнивавших различные ПС с ГС [354]. В исследовании FREEDOM было рандомизировано 1900 пациентов, в основном, с трёхсосудистым поражением, в группы лечения АКШ или ЧКВ с ПС сиролимусом или паклитакселом. Стенты нового поколения могли быть использованы, как только их одобряла FDA. Всем пациентам были назначены рекомендованные сегодня средства для контроля ХС ЛНП, систолического АД и HbA1c. Первичными результатами были композитная общая смертность и нефатальный ИМ или инсульт. После медианы 3,8 лет первичный исход чаще случался в группе ЧКВ ($p=0,005$) с пятилетним уровнем 26,6%, тогда как в группе АКШ — 18,7%. Преимущество АКШ было за счёт как ИМ ($p<0,001$), так и смертности ($p=0,049$; рис. 7.2).

Было сделано заключение о том, что АКШ лучше ЧКВ для пациентов с СД и далекозашедшей ИБС. Значимой взаимозависимости по шкале SYNTAX выявлено не было, поскольку абсолютные различия в первичных конечных точках между ЧКВ и АКШ были одинаковы у пациентов с низкой, средней и высокой оценкой по шкале SYNTAX. Учитывая широкую вариабельность пациентов, включённых во FREEDOM, этот протокол может быть репрезентативным для реальной практики. Дальнейший анализ показал, что АКШ является экономически более эффективной стратегией, чем ЧКВ [355, 356]. Таким образом, обсуждение с пациентом, объяснение ему преимуществ проведения АКШ в отношении смертности и индивидуализированная оценка риска

должны быть обязательными перед выбором того или иного способа реваскуляризации [308].

7.2.3. Специальные аспекты чрескожного и хирургического способа реваскуляризации при сахарном диабете

Исследование DIABETES показало 75%-ную редукцию необходимости реваскуляризации целевой артерии у больных СД, стентированных выделяющим сиролimus ПС (7%) по сравнению с ГС (31%) [357]. Эта находка подтвердилась в мета-анализе 35 исследований по сравнению ГС и ПС [358], который показал одинаковую эффективность стентов с сиролimusом и паклитакселом в данном отношении (ОР 0,29 для сиролимуса; 0,38 для паклитаксела), с учётом того, что двойная антитромбоцитарная терапия после имплантации ПС продолжалась не менее 6 месяцев. Риск смерти, ассоциированной со стентами с сиролimusом был в 2 раза выше, чем с ГС, в 8 протоколах, в которых продолжительность двойной антитромбоцитарной терапии была меньше 6 мес. Напротив, не было повышения риска в 27 исследованиях ПС с двойной антитромбоцитарной терапией дольше 6 мес. Анализ Национального регистра лёгких, сердца и крови Института динамического регистрирования показал, что в сравнении с ГС, ПС ассоциированы с меньшим повторением реваскуляризаций — в одинаковой степени для леченных инсулином или нет пациентов с СД [359]. Наконец, второе поколение стентов с сиролimusом не было лучше в отношении ухудшения по целевому сосуду после одного года наблюдения в прямом сравнении со стентами с паклитакселом, тогда как стенты с зотаролimusом были хуже стентов с сиролimusом у пациентов с СД [360, 361].

Антитромботическая терапия при СД пациентов, которым предстоит реваскуляризация по поводу стабильной стенокардии или ОКС, не отличается от таковых без СД [317, 362, 363]. Исходно исследования ингибиторов гликопротеидов Пб/Ппа отмечали взаимодействие с СД, но это не подтвердилось в недавнем исследовании ISAR-REACT 2, выполнявшемся в эпоху клопидогрела [364]. Прасугрел лучше клопидогрела в снижении комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть или ИМ или инсульт без значимого кровотечения). Так же и тикагрелор, в сравнении с клопидогрелом в исследовании PLATO, уменьшал частоту ишемических событий при ОКС, независимо от наличия СД и контроля гликемии, а также без увеличения частоты больших кровотечений [280, 282].

Пациенты с СД, подвергающиеся АКШ, обычно имеют тяжёлую ИБС и нуждаются в нескольких шунтах. Нет доказательств рандомизационного уровня качества в отношении использования одного или двух кондуитов внутренней грудной артерии (ВГА)

при СД. Хотя общие данные предполагают, что билатеральные кондуиты ВГА улучшают исходы без нарушения стабильности грудины, их использование пока обсуждается, учитывая более высокую частоту инфекции раны и медиастинита при СД [365]. Недавний мета-анализ показал, что выделение ВГА скелетонизацией (без сателлитных вен и фасции) уменьшает риск инфицирования раны грудины у определённых пациентов, подвергающихся билатеральному шунтированию ВГА [366], хотя рандомизированных исследований не было. Одноцентровое исследование по сравнению АКШ с билатеральной ВГА и ЧКВ при СД показало улучшение исходов (отсутствие стенокардии, реинтервенций и комбинированных больших сердечно-сосудистых событий) в хирургической группе, разницы в шестилетней выживаемости не было (86% для АКШ и 81% для ЧКВ) [367]. Наконец, более 50% пациентов с плохо или относительно плохо контролируемой гликемией после хирургического вмешательства могут не быть диагностированы как страдающие СД во время предоперационной подготовки [368]. Это может привести к неадекватному периоперационному контролю гликемии, что является предиктором внутригоспитальной заболеваемости и смертности.

7.2.4. Реваскуляризация миокарда и сахароснижающая терапия

Хотя гипогликемические средства могут влиять на безопасность коронарографии, а также на ранние и поздние исходы реваскуляризации ЧКВ или АКШ, только несколько исследований было посвящено взаимосвязям реваскуляризации миокарда при СД.

Время полувыведения метформина из плазмы 6,2 ч. Нет адекватной научной поддержки для довольно частой практики прекращать применение метформина за 24–48 часов до ангиографии или ЧКВ в связи с потенциальным риском лактацидоза, и затем возобновлять приём спустя 48 ч. Более свежие рекомендации менее радикальны [308]. Вместо прекращения метформина у всех пациентов, разумно проводить тщательный мониторинг функции почек в течение 48 ч после процедуры с целью остановки приёма метформина в случае её ухудшения и с возобновлением приёма при восстановлении функции почек.

Данные наблюдений вызывают озабоченность по поводу приёма препаратов сульфонилмочевины у пациентов с ИМ, подвергнутых ЧКВ: это не было подтверждено *post hoc* анализом в DIGAMI 2, хотя и количество пациентов с первичным ЧКВ не было велико [369]. Нарушения ритма и ишемические осложнения также встречались реже у получавших гликлазид/глимепирид [370]. Тиазолидиндионы могут быть ассоциированы с меньшей частотой рестенозирования после ЧКВ с ГС [371], но повышают риск СН ввиду задержки жидкости почками (см. также 6.2.6).

Ни в одном исследовании не было показано, что применение инсулина или ГИК улучшает исходы ЧКВ после STEMI. Обзорные данные у подвергшихся АКШ пациентов предполагают, что использование постоянной внутривенной инфузии инсулина до достижения относительно стабильного контроля гликемии (6,6–9,9 ммоль/л), независимо связана с меньшей смертностью и меньшим числом больших осложнений, которые возникали после более строгого (<6,6 ммоль/л) или слабого (>9,9 ммоль/л) контроля гликемии [372]. В протоколе BARI 2D исходы были сходными у пациентов, получавших средства повышения чувствительности к инсулину, и получавших собственно инсулин в достаточном количестве для контроля глюкозы крови [372]. В подгруппе АКШ назначение инсулина было ассоциировано с большим числом сердечно-сосудистых событий, чем с препаратами, повышавшими чувствительность [339, 373].

7.2.5. Пробелы в знании

- Оптимальная стратегия применения метформина при ЧКВ пока не ясна.
- Роль и оптимальный уровень гликемии в исходах реваскуляризации миокарда остаются неустановленными.

7.2.6. Рекомендации по коронарной реваскуляризации при сахарном диабете

Коронарная реваскуляризация при сахарном диабете

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Оптимальный медикаментозный режим должен быть предпочтительным у пациентом со стабильной ИБС и СД, если только нет обширных областей ишемии и выраженных стенозов ствола ЛКА или ПМЖВ.	Ila	B	339
АКШ рекомендуется пациентам с СД и многососудистым поражением или комплексной (оценка по SYNTAX >22) ИБС для увеличения выживаемости.	I	A	337, 339, 346, 350, 355, 374
ЧКВ для контроля симптомов может рассматриваться как альтернатива АКШ при СД и менее сложном многососудистом поражении (SYNTAX ≤22) при необходимости реваскуляризации.	Ila	B	347, 349, 350
Первичное ЧКВ рекомендуется вместо тромболитика пациентам с СД и ИМ с подъемом ST, если проводится вне рекомендуемых лимитов времени.	I	B	343
При СД и решении проведения ЧКВ, покрытые лекарственным средством стенты рекомендуются вместо голометаллических для снижения реваскуляризаций целевых артерий.	I	A	351, 352
Всем пациентам на метформине необходимо тщательно контролировать функцию почек в период ЧКВ.	I	C	-

Если функция почек падает у пациентов на метформине, подвергающихся ЧКВ или ангиографии, рекомендуется остановить лечение на 48 часов или до возвращения функции почек на исходный уровень.	I	C	-
---	---	---	---

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛКА — левая коронарная артерия, ПМЖВ — передняя межжелудочковая ветвь, АКШ — аортокоронарное шунтирование, ЧКВ — чрескожное вмешательство, ИМ — инфаркт миокарда.

8. Сердечная недостаточность и диабет

СН и СД2Т часто сопутствуют друг другу, влияют на течение друг друга. Преобладание факторов риска СН характерно для больных СД, наиболее важные из них — АГ и ИБС. Кроме того, дизгликемия может сама по себе неблагоприятно воздействовать на миокард, приводя к так называемой диабетической кардиомиопатии, одно из наиболее ранних свойств которой — нарушенная диастолическая функция. Анализ 987 пациентов с СН с нормальной ФВ ЛЖ, включённых в исследование Группы изучения дигиталиса [375], показал, что СД2Т ассоциирован со значительно увеличенным риском развития неблагоприятных исходов СН. Клинический подход к кардиомиопатии включает в себя эхокардиографическое исследование диастолической функции ЛЖ, которая может ухудшаться при физической нагрузке [376]. РИ, характеризующая синдром СН, вне зависимости от этиологии, похоже, является важным фактором, объясняющим повышенный риск развития СД у пациентов с СН. Несмотря на убедительные данные, связывающие СН и СД, оптимальное ведение пациентов с двумя этими сопутствующими состояниями до сих пор полностью не подкреплено доказательной базой ввиду недостатка специально адресованных этим вопросам клинических исследований.

8.1. Распространённость и встречаемость сердечной недостаточности при диабете 2 типа, а также диабет 2 типа при сердечной недостаточности

Распространённость и встречаемость СН при СД. Распространённость СН в общей популяции равна 1–4%, а у 0,3–0,5% есть и СН, и СД2Т. Исследования популяций с СН показывают распространённость СД2Т 12–30%, растущую с возрастом [377, 378]. СД2Т — один из основных независимых факторов риска развития СН. Во Фремингемском исследовании относительный риск СН у пациентов с СД2Т (в возрасте 45–74 года) был удвоен у мужчин и шестикратно увеличен у женщин [379]. Высокая встречаемость СН у пациентов с СД2Т была также подтверждена Национальным исследованием здоровья и питания, которое показало, что СД2Т является независимым фактором риска для СН, и ОР равно

1,85 (95% ДИ 1,51–2,28) при СД2Т в сравнении с его отсутствием [380]. Результаты исследования Voonman-de Winter et al. [381], который изучал датскую группу из 581 пациента с СД2Т (старше 60 лет) говорят о том, что 28% (95% ДИ 24–31%) уже имели нераспознанную СН; у 5% — со сниженной ФВ, а у 23% — с сохранённой ФВ. Распространённость быстро увеличивалась с возрастом, и СН с сохранённой ФВ ЛЖ была более характерна для женщин, чем для мужчин. Дисфункция ЛЖ была диагностирована у 26% (95% ДИ 22–29%), а у 25% (95% ДИ 22–29%) была диастолическая дисфункция. Это подчёркивает важность поиска симптомов и признаков нарушенной функции миокарда у пациентов с СД2Т.

Ряд клинических коррелятов являются независимыми факторами риска развития СН при СД2Т, включая высокий HbA_{1c}, повышенный индекс массы тела, возраст, наличие ИБС, ретинопатии, нефропатии и использование инсулина. Также в недавних исследованиях терминальная стадия хронической почечной недостаточности, нефропатия, протеинурия и альбуминурия, ретинопатия и длительность течения СД2Т были ассоциированы с СН и её прогрессированием [382].

Распространённость и встречаемость СД при СН.

Распространённость СД в общей популяции 6–8%, но, как описано MacDonald et al., она выше среди лиц с симптоматической СН (12–30%) и увеличивается до 40% среди госпитализированных пациентов [1, 383]. Популяции с СН старше, чем общая популяция. Следует помнить, что распространённость СД ниже в исследованиях по СН, что свидетельствует о погрешности отбора в сторону более молодых и менее больных пациентов с СД. Информация о встречаемости СД при СН отрывочна, но, в пожилой и старческой итальянской популяции, новые случаи диабета составили 29% в течение 3 лет наблюдения, по сравнению с 18% в контроле без СН [384]. Когда лица с двумя и более визитами к врачу в Рейкъявикском исследовании [384] (n=7060) наблюдались в течение 30 лет, СД и СН не прогнозировали друг друга независимо, хотя глюкоза плазмы и индекс массы тела являлись важными факторами риска, как для нарушений гликемии, так и для СН [385].

Диабетическая кардиопатия. Длительно сохраняющаяся гипергликемия может, даже в отсутствие других факторов риска (например, ИБС, АГ или пороки клапанов), поражать миокард, повышая риск его дисфункции. Снижение эластичности ЛЖ — ранний признак диабетической кардиомиопатии — может быть обнаружено уже в начале развития СД [386]. Частота сочетания АГ и СД делает трудным отделение глюкометаболического статуса при оценке причин диастолической дисфункции. Патогенетические механизмы включают накопление продуктов гликозилирования, синтез коллагена и интерстициальный

фиброз, приводя к нарушению гомеостаза кальция и рецепции инсулина (см. разд. 4). Эти процессы повышают ригидность миокарда и снижают его растяжимость [387, 388]. В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов, диастолическая функция ЛЖ определяется количественной оценкой диастолических свойств ЛЖ с использованием доплерографии трансмитрального тока крови, а также тканевого доплера для визуализации митрального кольца. Диастолическая дисфункция ассоциирована с прогрессивным ростом конечного диастолического АД в ЛЖ, в свою очередь, влияющего на трансмитральный поток [389]. Предполагается, хотя и не было специально исследовано в проспективных исследованиях, что дисфункция миокарда может прогрессировать со временем в систолическую и затем проявляться классической СН. Ввиду частого сочетания СД, АГ и ИБС остаётся спорным, в каких случаях диастолическая дисфункция напрямую обусловлена гликометаболическим расстройством, а в каких — совместным действием всех этих факторов. В клинической практике предотвращение развития систолической дисфункции ЛЖ и последующей СН основано на фармакологическом лечении коморбидных состояний. Это может объяснить, почему усердное снижение АД кажется достаточно эффективным у пациентов с СД.

8.2. Диабет и сердечная недостаточность: смертность и заболеваемость

СН была основным показанием для госпитализации пациентов с СД2Т в исследовании DIABHYCAR, изучавшем госпитализации при СД2Т пациентов с альбуминурией [382]. Напротив, СД2Т повышал риск госпитализации у пациентов с СН в исследовании BEST [390] (ОР 1,16; 95% ДИ 1,02–1,32, p=0,027). В исследовании метопролола MERIT-HF [391] пациенты с СН и СД2Т в течение года госпитализировались в 31% случаев, без диабета — в 24%.

В DIABHYCAR сочетание СН и СД2Т выливалось в 12-кратное повышение смертности в течение года, чем среди пациентов с СД, но без СН (36% против 3%) [382]. В BEST и SOLVD отмечен СД2Т как независимый предиктор смертности, в основном, при ишемической СН [390, 392]. Кроме того, исследование DIAMOND и CHARM показали, что СД является независимым предиктором смертности, вне зависимости от этиологии [393, 394].

8.3. Фармакологическое лечение сердечной недостаточности при диабете 2 типа

Три нейрогуморальных антагониста (иАПФ или АРА, бета-блокатор и антагонист минералокортикоидных рецепторов) представляют важные фармакологические средства лечения всех пациентов с систолической СН, включая больных СД. Обычно они

комбинируются с диуретиками для борьбы с застоем крови; к ним можно добавлять ивабрадин [389].

Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Ингибиторы АПФ показаны при СД2Т и СН, поскольку улучшают исходы и уменьшают смертность. В исследовании SOLVD, применявшем эналаприл, было показано существенное снижение смертности при СД в сочетании с СН [392]. Снижение риска смерти в сравнении высоко- и низкодозового лизиноприла было 14% в группе СД и 6% — без СД, в протоколе ATLAS [395]. В мета-анализе риск смерти был таким же для иАПФ, как и для плацебо в группах с СД2Т (n=2398) и без СД2Т (n=10188) [396].

Подгрупповой анализ клинических исследований показал, что положительные эффекты АРА такие же, как у иАПФ [397–400]. АРА могут быть использованы альтернативно иАПФ при нетолерантности последних. Сочетания АРА и иАПФ следует избегать при ФВ ЛЖ ниже 40%, даже если у них сохраняются симптомы, несмотря на оптимальную терапию иАПФ в комбинации с бета-блокатором. В соответствии с Рекомендациями Европейского общества 2012 года, таким пациентам нужно назначать антагонисты минералокортикоидных рецепторов (см. ниже), что ведёт к более существенному падению заболеваемости и смертности, чем добавление АРА [389].

Когда иАПФ и АРА используются у пациентов с СД, обязателен контроль за функцией почек и калием, так как развитие нефропатии происходит довольно часто.

Бета-блокаторы. В дополнение к иАПФ (или, если непереносимость, АРА) должны быть назначены бета-блокаторы всем пациентам с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$. К примеру, подгрупповой анализ в протоколе MERIT-HF показал, что бета-блокаторы снижают смертность и частоту госпитализаций и улучшают симптомы без существенного различия по наличию СД2Т [391]. Два мета-анализа крупных исследований СН показали, что смертность больных СН и СД, получавших бета-блокаторы, значительно снизилась (0,84 против 0,72) [396, 401]. Бета-блокаторы также снижают частоту госпитализаций и при СД, и без него [390, 391, 402, 403]. Несмотря на это, лица с СД2Т реже получают по выписке из стационара рекомендацию принимать бета-блокаторы (ОР 0,72; 95% ДИ 0,55–0,94), чем пациенты с СН, но без СД [404]. При СН в сочетании с СД2Т рекомендуются следующие бета-блокаторы: метопролола сукцинат в форме замедленного высвобождения (MERIT-HF), бисопролол (CIBIS II) и карведилол (COPERNICUS и COMET) [402, 403, 405, 406].

Нежелательные эффекты бета-блокаторов при СД и СН:

а) Гипогликемия. Есть данные о влиянии бета-блокаторов при СД на контр-регуляторные ответы при гипогликемии с уменьшением выраженности тре-

мора, сердцебиения, но с увеличением потоотделения [407]. Затянувшаяся гипогликемия была описана для некардиоселективного бета-блокатора пропранолола, но не для бета-1-селективных средств и карведилола [408, 409]. Пациенты старческого возраста с СД, получающие инсулин, без СН, имели более высокий риск тяжёлой гипогликемии при приёме неселективных бета-блокаторов (ОР 2,16; 95% ДИ 1,15–4,02), но не бета-1-селективных (ОР 0,86; 95% ДИ 0,36–1,33) (n=13559) [410].

б) Негативные метаболические эффекты. У больных АГ без СН разные бета-блокаторы могут иметь влияние на показатели гликемии, уменьшая чувствительность к инсулину и повышая риск СД2Т [410]. Выраженные положительные эффекты бета-блокаторов при СД и СН перевешивают риск гипогликемии, дислипидемии и возможного снижения чувствительности к инсулину.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР). Чтобы снизить риск госпитализации и преждевременной смерти, низкие дозы АМР показаны всем пациентам с сохраняющимися симптомами (класс II–IV NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на лечение иАПФ или АРА и бета-блокатором [411]. Преимущества в снижении смертности спиронолактона [412] или эплеренона [413] не отличались между пациентами с и без СД2Т и СН. Обязательно мониторинг функции почек и уровня калия, учитывая высокий риск наличия нефропатии при СД.

Диуретики. Эффект диуретиков на смертность и заболеваемость не был изучен, но эти препараты полезны для облегчения одышки и отёков при СН с перегрузкой жидкостью, вне зависимости от ФВ. Петлевые диуретики рекомендуются, в отличие от тиазидов, которые, как показано, способствуют гипергликемии.

Ивабрадин. В крупном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, включавшем 6558 пациентов с СН и синусовым ритмом с ЧСС ≥ 70 в минуту (3241 на ивабрадине; 30% — с СД2Т), ивабрадин показал существенное снижение комбинированной конечной точки от сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ухудшения СН. Преимущества были одинаковы при СД и без СД [414].

8.4. Нефармакологическая терапия сердечной недостаточности при диабете

Ресинхронизирующая терапия и имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор. Ресинхронизирующая терапия — метод, рекомендуемый для лечения СН, показавший снижение смертности у пациентов с III–IV ФК по NYHA и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$ на фоне фармакологической терапии при синусовом ритме с увеличением длительности QRS (≥ 120 –130 мс) [415]. Несмотря на нехватку данных анализа подгрупп, нет

оснований считать, что эффект ресинхронизации должен отличаться по наличию СД у пациентов. Показано, что имплантация кардиовертера не несёт преимуществ при подгрупповом анализе пациентам с СД2Т и СН, чем без этого заболевания [416].

Трансплантация сердца является принятым методом лечения СН конечной стадии. Наличие СД — это не противопоказание, но должны быть соблюдены строгие критерии отбора. Более высокая вероятность цереброваскулярной болезни, сниженной функции почек и повышенный риск инфекции должны быть учтены и могут сделать трансплантацию противопоказанной, что случается чаще у пациентов с СД, чем без него [417]. СД был независимым фактором риска снижения 10-летней выживаемости в крупном исследовании пациентов (n=22385) с трансплантированным сердцем в период 1987–1999гг [418].

8.5. Сахароснижающее лечение при сердечной недостаточности

Влияние различных сахароснижающих препаратов на пациентов с СД2Т и СН было подробно рассмотрено Gitt et al. [419]. Они отметили, что в РКИ были изучены только тиазолидиндионы, тогда как другие группы в основном оценивались путём подгруппового анализа больших исследований СН, обсервационных исследований или регистров.

Использование **метформина**, препарата первой линии, ранее было не рекомендовано у пациентов с СН ввиду риска лактат-ацидоза. Этот препарат, правда, показал снижение смертности и госпитализаций, а также меньшее число нежелательных явлений [420, 421], а накопление лактат-ацидоза не было подтверждено исследованием Masoudi et al., которые сообщали о развитии этого состояния у 2,3% принимавших метформин и у 2,6% его не принимавших [422]. В гнёздном исследовании случай-контроль, в которое включались пациенты с впервые выявленными СН и СД, наивные или уже получавшие сахароснижающие препараты, использование метформина (взвешенное ОР 0,65; ДИ 0,48–0,97) или метформина с или без других средств (ОР 0,72; ДИ 0,59–0,90) было ассоциировано с меньшей смертностью, тогда как другие сахароснижающие средства или инсулин были нейтральны в этом отношении [423].

Рекомендации по **сульфонилмочевине** при СН основываются на обсервационных данных. Никакой связи не было найдено между сульфонилмочевинной и смертностью от СН в исследовании UKPDS [152], но в крупной базе данных Саскачеван (n=12272) смертность (52 против 33%) и госпитализации (85 против 77%) были выше среди пациентов, леченных сульфонилмочевинной, чем получавших метформин, в течение 2,5 лет наблюдения [424]. Такая же разница, не в пользу сульфонилмочевины, не была подтвер-

ждена в исследовании Medicare, вывод из которого указывал на отсутствие ассоциации с подобным лечением (ОР 0,99; 95% ДИ 0,91–1,08) или инсулином (ОР 0,96; 95% ДИ 0,88–1,05) и смертностью [422].

Активирующие PPAR γ **тиазолидиндионы** вызывают задержку натрия и увеличение объёма плазмы. Задержка жидкости может вызвать ухудшение СН и привести к увеличению числа госпитализаций [175, 425, 426]. В обзоре Gitt et al. [419] было указано, что тиазолидиндионы не следует использовать, так как риск нежелательных явлений у пациентов с СД2Т выше при тяжёлой СН. Соответственно, этот класс препаратов не рекомендуется при лечении больных с СД2Т при наличии СН.

Имеется мало информации по поводу влияния аналогов **GLP-1 и ингибиторов DPP-4** на пациентов с СН, хотя экспериментальные и клинические наблюдения свидетельствуют о положительном их действии на функцию миокарда [427].

В отношении **инсулина** ретроспективное когортное исследование 16417 пациентов с СД и первичным диагнозом СН не показало какой-либо ассоциации между инсулином и смертностью (ОР 0,96; 95% ДИ 0,88–1,05), в сравнении с рядом сахароснижающих препаратов [422]. В исследовании ORIGIN лица с высоким риском ССЗ и наличием СД2Т, НТГ или гипергликемией натошак получали инсулин гларгин или стандартную терапию, включавшую, в основном, метформин и сульфонилмочевину. В течение 6,2 лет наблюдения различий в частоте госпитализаций по СН не было [168].

8.6. Пробелы в знании

• Вклад сахароснижающих препаратов, включая метформин, аналоги GLP-2 и ингибиторы DPP-4, в предотвращение СН пока неизвестен.

8.7. Рекомендации по лечению сердечной недостаточности при сахарном диабете

Ведение пациентов с СН при сахарном диабете

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
иАПФ рекомендуются в дополнение к бета-блокаторам у пациентов с систолической СН и СД 2 типа для снижения смертности и частоты госпитализаций.	I	A	391, 394–396
У пациентов с систолической СН и СД 2 типа с явной непереносимостью иАПФ ввиду побочных эффектов, можно использовать в качестве альтернативы АРА.	I	A	397–399
Бета-блокаторы рекомендуются в дополнение к иАПФ (или АРА) у всех пациентов с систолической СН и СД 2 типа для снижения смертности и частоты госпитализаций.	I	A	391, 401–403, 405, 406

АМР рекомендуются всем пациентам с сохраняющимися симптомами (класс II–IV по NYHA) и ФВ ЛЖ $\leq 35\%$, несмотря на лечение иАПФ (или АРА) и бета-блокатором, для снижения риска госпитализации по СН и преждевременной смерти.	I	A	411–413
Добавление ивабрадина к иАПФ, бета-блокаторам и АМР следует рассматривать у пациентов с синусовым ритмом с СД 2 типа при ФВ ЛЖ $< 40\%$ с сохраняющимися симптомами (класс II–IV по NYHA) и ЧСС > 70 в минуту, несмотря на максимальную переносимую дозу бета-блокаторов.	IIb	B	414, 428
Тиазолидиндионы не должны использоваться у пациентов с СН и СД 2 типа, так как задержка жидкости может ухудшать или провоцировать СН.	III	B	175, 425, 426

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, иАПФ — ингибиторы АПФ, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензина, АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

9. Аритмии: мерцательная аритмия и внезапная сердечная смерть

9.1. Диабет и мерцательная аритмия

Лица с мерцательной аритмией (МА) имеют существенно более высокий риск инсульта и в два раза больший уровень смертности от ССЗ, чем при синусовом ритме [429, 430]. СД часто встречается у больных с МА. Популяционные исследования показывают наличие СД у 13% пациентов с МА [431]. СД и МА имеют связь на уровне причинных факторов, например, АГ, атеросклероз, ожирение; роль СД как независимого фактора риска МА пока не установлена.

Исследование Манитоба оценивало обусловленную возрастом встречаемость МА среди 3983 мужчин [432]. СД был значимо ассоциирован с относительным риском 1,82 при анализе. Но в многофакторной модели эта ассоциация оказалась статистически незначимой, предполагая, что повышенный риск также обусловлен наличием ИБС, АГ или СН. Во Фремингемском исследовании [433] СД был значимо ассоциирован с МА у обоих полов, даже после коррекции по возрасту и другим ФР (ОР 1,4 для мужчин и 1,6 для женщин). При разработке шкалы риска по МА во Фремингемском исследовании не учитывался СД как важный предиктор МА [434]. В другом недавнем исследовании, Nicolas et al. [435] сообщают, что СД был независимым предиктором МА только у женщин.

Недавнее многоцентровое исследование, включившее 11140 пациентов с СД, подтвердило, что МА относительно типична для СД2Т и показало, что при сочетании СД2Т и МА существенно повышается риск

смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, инсульта и СН [436]. Эти находки предполагают, что МА является признаком больных СД, у которых есть большая вероятность существенной пользы агрессивного вмешательства в сердечно-сосудистую патологию и ФР. Поскольку МА практически бессимптомна, значительная часть пациентов (до 30%) с СД должна подвергаться скринингу по МА в случае любого подозрения на наличие пароксизмальной или постоянной МА при пальпации пульса, рутинной 12-канальной ЭКГ или холтеровском мониторинговании.

Диабет и риск инсульта при МА. Два недавних систематических обзора, посвящённых доказательной базе для ФР инсульта при МА, сделали заключение о том, что предшествующий инсульт/ТИА/тромбоэмболия, а также возраст, гипертензия, СД и порок сердца являются важными факторами риска [437, 438].

Схемы стратификации риска инсульта при СД. Простейшая схема — это CHADS2. В 2010 году Рекомендации ESC по лечению МА, дополненные в 2012 году, предложили новую схему. Использование понятий “низкого”, “умеренного”, “высокого” риска было пересмотрено с пониманием риска как континуума [439, 440]. Новая схема выражается акронимом CHA2DS2-VASc [СН, гипертензия, возраст ≥ 75 лет удвоенный, СД, инсульт удвоенный, сосудистые заболевания, возраст 65–74 года и женский пол]. Шкала основана на сумме баллов, причём два балла добавляются для инсульта в анамнезе и возраста старше 75 лет. СН определяется или как клинически выраженная СН или как систолическая дисфункция (ФВ $< 40\%$), а сосудистое заболевание — как анамнез ИМ, множественные бляшки в аорте или перемежающаяся хромота.

Антитромботическая терапия при СД. Мета-анализ 16 РКИ с 9874 пациентами был выполнен для оценки эффективности антикоагулянтной или антромбоцитарной терапии в предотвращении инсульта при МА [441]. Пероральные антикоагулянты были эффективны в первичной и вторичной профилактике инсульта в исследованиях, включавших 2900 пациентов, с общим снижением относительного риска 62% (95% ДИ 48–72). Абсолютное снижение риска было 2,7% ежегодно для первичной профилактики и 8,4% — для вторичной. Большие внечерепные кровотечения повышались при приёме антикоагулянтов на 0,3% ежегодно. Аспирин снижал риск инсульта только на 22% (95% ДИ 2–38) с абсолютным снижением на 2,7% в год при первичном предотвращении и на 8,4% в год для вторичной профилактики. Большие внечерепные кровотечения повышались при антикоагулянтной терапии на 0,3% в год. Аспирин снижал риск инсульта только на 22% (95% ДИ 2–38) с абсолютной редукцией на 1,5%

в год для первичной и 2,5% в год для вторичной профилактики. В пяти протоколах по сравнению антикоагулянтной терапии с антитромбоцитарными средствами у 2837 пациентов варфарин более эффективен, чем аспирин, со снижением относительного риска на 36% (95% ДИ 14–52). Эти данные получены совокупно у пациентов с постоянной и пароксизмальной МА.

Поддерживаемые результатами ряда исследований и Европейскими рекомендациями 2010 и 2012 гг. [439, 440], пероральные антикоагулянты (антагонисты витамина К или новые антикоагулянты — см. ниже) рекомендуются пациентам с МА. Выбор антитромботической терапии должен основываться на абсолютном риске инсульта/тромбоэмболии и кровотечения, а также взвешенных клинических преимуществах для данного пациента. Аспирин один не рекомендуется для предотвращения тромбоэмболических осложнений у пациентов с СД и МА, но при отказе или невозможности применения антагонистов витамина К (АВК) или новых оральных антикоагулянтов (НОАК), комбинация аспирина и клопидогрела должна быть рассмотрена как альтернатива [442]. АВК и НОАК следует использовать, если есть хотя бы один фактор риска инсульта, с учётом того, что нет противопоказаний, и после тщательной оценки отношения риск-польза, а также с учётом предпочтений и пожеланий пациента [439, 440]. Можно заключить, что АВК и НОАК должны быть использованы при МА и СД во всех случаях, когда они не противопоказаны и когда пациент готов их принимать. При использовании АВК ключевым параметром является МНО (Международное нормализованное отношение), в диапазоне 2,0–3,0 имеющее оптимальное соотношение предотвращения инсульта и системной эмболии и риска кровотечений у пациентов СД. Менее высокое МНО (1,8–2,5) предлагается для старческого возраста, но пока это не подтверждено исследованиями.

В протоколе ACTIVE W варфарин был лучше клопидогрела с аспирином (СОР 0,40; 95% ДИ 18–56) без отличий по кровотечениям [442]. Группа аспирина в исследовании ACTIVE A показала, что большие сосудистые события были уменьшены при приёме аспирина и клопидогрела в сравнении с аспирином в монотерапии (ОР 0,89; 95% ДИ 0,81–0,98; $p=0,01$) [443]. Так терапия аспирин-плюс-клопидогрел может расцениваться как временная, если нет возможности принимать АВК, но не как альтернатива для пациентов с высоким риском кровотечений. Комбинации АВК с антитромбоцитарной терапией не предполагают дополнительных преимуществ в отношении ишемического инсульта и сосудистых событий и ведут к повышению числа кровотечений [439]; такие сочетания следует избегать.

Разработано два новых класса антикоагулянтов: пероральные прямые ингибиторы тромбина (например, дабигатран этексилат) и пероральные ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан, апиксабан, эдоксидан, бетриксидан). В исследовании RE-LY с дабигатраном, он в дозе 110 мг дважды в день не был хуже АВК в предотвращении инсульта и системной эмболии, и имел меньшее число больших кровотечений. Дабигатран 150 мг дважды в день был ассоциирован с меньшей частотой инсультов и системной эмболии с одинаковым уровнем больших кровотечений, по сравнению с АВК. Исследование апиксабана AVERROES было остановлено преждевременно ввиду ясности в отношении меньшего риска инсульта и системной эмболии при приёме апиксабана 5 мг дважды в день по сравнению с аспирином 81–324 мг однократно [445]. Недавнее исследование апиксабана ARISTOTLE, сравнивавшее варфарин и апиксабан у пациентов с МА и средней оценкой CHADS₂ 2,1, показало, что апиксабан 5 мг дважды в день был лучше варфарина в предотвращении инсульта и системной эмболии, вызывал меньше кровотечений, и в итоге показал меньшую смертность [446]. У 24% пациентов был СД. Исследование ривароксабана ROCKET, сравнивавшее варфарин с ривароксабаном, показало, что ривароксабан не хуже варфарина в предотвращении инсульта, системной эмболии и больших кровотечений среди больных МА с довольно высоким риском по CHADS₂ (в среднем 3,5) [447]. Эти новые препараты могут быть использованы вместо АВК, особенно, если они плохо переносятся или неудобны. В дополнительном анализе ROCKET уровень защиты у пациентов с СД был таким же, как и в общей популяции.

При начале антикоагулянтной терапии требуется внимание к риску кровотечений. На материале 3978 реальной когорты пациентов в Европе была разработана простая шкала риска кровотечений, известная как HAS-BLED [по 1 баллу за инсульт, анамнез кровотечения или предрасположенность, АГ, нарушение функции почек/печени, лабильное МНО, возраст >65 лет, частый приём препаратов/алкоголя] [448]. Оценка ≥ 3 отражает высокий риск и необходимость осторожности и регулярной оценки пациентов, если им необходимо принимать антикоагулянты.

9.2. Внезапная сердечная смерть

Клинические исследования внезапной смерти при сахарном диабете. Внезапная сердечная смерть (ВСС) относится примерно к 50% смертей от сердечно-сосудистых причин. В основном, она вызвана желудочковыми тахикардиями, часто провоцируется ОКС, который может развиваться в отсутствие данных о каком-либо заболевании сердца [449, 450]. Опубликованные эпидемиологические исследования общей популяции показали, что пациенты с СД нахо-

дятся в более высоком риске ВСС. Во Фремингемском исследовании СД был ассоциирован с повышенным риском ВСС в любом возрасте (почти четырёхкратно); у женщин существенно сильнее, чем у мужчин [451]. В исследовании медицинских сестёр [452], в которое вошло 121701 женщин от 30 до 55 лет, наблюдавшихся 22 года, было показано, что внезапная смерть оказывалась первым признаком ССЗ в 69% случаев. СД был сильным ФР, увеличивая риск трёхкратно, тогда как АГ повышала его в 2,5 раза, а ожирение — в 1,6 раза. СД повышает относительный риск ВСС во всех этнических группах [453–455]. Недавний отчёт группы исследования ARIC показал, что величина относительного риска, ассоциированного с СД, была одинаковой и для ВСС, и для не ВСС. В этом исследовании наличие СД нивелировало половые различия в рисках ВС [456].

СД повышает ВСС у пациентов с СН и выживших после ИМ. По данным исследования CHARM, наличие СД было независимым предиктором смертности, включая ВС, у пациентов с СН вне зависимости от ФВ ЛЖ [457]. При рассмотрении данных 3276 постинфарктных пациентов из Германии и Финляндии, частота ВСС была выше при СД2Т с отношением рисков 3,8 (95% ДИ 2,4–5,8; $p < 0,001$) [458]. Частота ВСС у постинфарктных пациентов с СД и ФВ ЛЖ $> 35\%$ была эквивалентна пациентам без СД и с ФВ ЛЖ $\leq 35\%$. Частота ВСС существенно повышалась среди больных СД с ФВ $< 35\%$, поддерживая концепцию необходимости имплантации кардиовертера-дефибриллятора всем имеющим симптоматику (II–IV ФК NYHA) пациентам с СД и ФВ $< 35\%$, если это не противопоказано. Пациентам с СД2Т и застойной СН или после ИМ необходимо измерять ФВ ЛЖ, чтобы выявить кандидатов для профилактической установки кардиовертера-дефибриллятора. Также вторичная профилактическая имплантация кардиовертера дефибриллятора показана больным с СД, перенесшим реанимацию в связи с устойчивой желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков, как это указано в Рекомендациях [459]. Все постинфарктные пациенты с СН должны получать бета-блокаторы, которые показали эффективность в предотвращении ВСС [449, 450].

Патофизиология ВСС при СД. Причины уменьшения электрической стабильности миокарда при СД являются следствием ряда факторов: 1) острой окклюзии коронарной артерии и наличия ИБС; 2) фиброза миокарда, ведущего к диастолической дисфункции и систолической недостаточности; 3) микрососудистой патологии и диабетической нефропатии; 4) автономной диабетической нейропатии; 5) нарушений распространения электрического импульса по миокарду, проявляющихся на ЭКГ как аномалии де- и реполяризации; 6) обструктивного ночного апноэ [459–466]. Экспериментально индуцированная

гипогликемия также вызывала изменения электрофизиологических свойств миокарда. Понятие “смерти в постели”, используемое для описания ВСС молодых людей с СД1Т во сне, предполагает ведущую роль гипогликемии [467].

Авторы Jouven et al. [455], изучавшие относительный риск ВС в группах пациентов с разным уровнем дизгликемии, показали, что рост уровня глюкозы вёл к росту риска. Последующая коррекция по возрасту, курению, систолическому АД, ССЗ и сахароснижающему лечению, даже у пациентом с пограничным СД, показала, что нетощаковая гликемия от 7,7 до 11,1 ммоль/л ведёт к повышенному риску ВС (ОР 1,24 в сравнении с нормогликемией). Наличие микрососудистых заболеваний, определяемое как ретинопатия или нефропатия, а также женский пол, повышали риск во всех группах. Это исследование обращает внимание на то, что нарушение толерантности к глюкозе может быть постоянным независимым фактором, повышающим риск ВС, в отличие от бытовавшего ранее представления об определённом пороге нарушенной толерантности. Это сочетается с текущим представлением о том, что сердечно-сосудистый риск повышается уже до того, как установлен СД, то есть при уровнях гликемии, рассматриваемых как нормальные.

Во Фремингемском исследовании [468], на крупной естественной популяции показано, что, после коррекции по ряду вариант, значения сниженной вариабельности сердечного ритма были обусловлены уровнем глюкозы плазмы. Гипергликемия, даже слабая, может быть ассоциирована со снижением вариабельности ритма сердца [469]. Такие же данные были получены в ARIC [470], показавшем, что даже у пациентов с преддиабетом есть аномалии автономной регуляции функции сердца и вариабельности ритма. Эти исследования ещё раз подтверждают, что уровни глюкозы следует рассматривать как постоянный недискретный фактор, влияющий на автономный контроль сердца. К сожалению, дизайн этих исследований не позволил показать, является ли снижение вариабельности независимым предиктором ВСС при СД. Недавнее исследование показало, что измерение автономных маркёров, таких как флуктуации ЧСС и диапазон децелераций по 24-часовому холтеровскому мониторингованию, прогнозирует развитие ВС и смерти от сердечно-сосудистых причин среди больных СД2Т и недавним ИМ [471].

Кардиоваскулярная автономная нейропатия была значимо ассоциирована с последующей смертностью у лиц с СД в мета-анализе 15 исследований [472]. Рочестерское исследование диабетической нейропатии имело дизайн для установления факторов риска ВСС и роли диабетической автономной нейропатии в популяции 462 больных СД, наблюдавшихся 15 лет [473]. Эти данные предполагают, что дисфункция почек

и атеросклеротическая болезнь сердца — наиболее важные факторы риска ВСС, тогда как ни удлинение QTc, ни автономная нейропатия, не были независимыми предикторами. Это исследование не включало вариабельность ритма сердца и другие параметры в число показателей, включённых в многофакторный анализ. Напротив, результаты исследования MONICA/KORA показали, что QTc был независимым предиктором ВС, ассоциированным с трёхкратным повышением у пациентов с СД и двукратным — без СД [474]. Измерения вариабельности ритма сердца и QTc могут стать ценными предикторами ВС при СД, но данных, которые бы позволили сделать их общепринятыми и рекомендованными, пока недостаточно.

На базе имеющихся доказательств, ясно, что все степени нарушения толерантности к глюкозе ассоциированы с прогрессирующим развитием ряда аномалий, которые негативно влияют на выживаемость и предрасположенность к ВСС. Идентификация независимых предикторов ВС при СД пока не добралась до стадии, при которой возможно создать стратификационную схему и рекомендовать способы профилактики.

Заключение. ВСС является важнейшей причиной смерти при СД. Хотя ряд ФР могут быть специфически связаны с СД (как микрососудистая патология и автономная нейропатия) акцент должен делаться на первичной профилактике СД, атеросклероза и ИБС, а также вторичной профилактике сердечно-сосудистых последствий этих столь распространённых состояний.

9.3. Пробелы в знании

- Не хватает информации по долгосрочному влиянию контроля гликемии на интервал QTc.
- Какова роль гипогликемии и других предикторов в развитии ВСС?

9.4. Рекомендации по ведению пациентов с аритмиями при сахарном диабете

Лечение аритмий у пациентов с сахарным диабетом

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Скрининг МА должен производиться, поскольку она нередко случается у больных СД и вносит вклад в смертность.	Ila	C	-
Пероральные антикоагулянты (АВК или новые: дабигатран, ривароксабан, аписксабан) рекомендованы больным с СД с МА, если не противопоказаны.	I	A	439, 440, 442, 443, 445–447
Оценка риска кровотечения (шкала HAS-BLED) должна производиться при назначении антитромботической терапии у пациентов с МА и СД.	Ila	C	-
Скрининг факторов риска внезапной сердечной смерти должен проводиться пациентам с СД.	Ila	C	-

Имплатнируемый кардиовертер-дефибриллятор рекомендуется пациентам с СД и ишемической кардиомиопатией с ФВ ЛЖ <35%, а также пережившим фибрилляцию желудочков и устойчивую желудочковую тахикардию.	I	A	459
Бета-блокаторы рекомендуются пациентам с СД и СН, а также после инфаркта миокарда для предотвращения внезапной смерти.	I	A	391, 401–403, 405, 406, 449, 450

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, МА — мерцательная аритмия, АВК — антагонисты витамина К, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, СН — сердечная недостаточность.

10. Заболевания периферических артерий и цереброваскулярная болезнь

Определение заболеваний периферических артерий (ПЗА), в настоящее время принятое ESC, включает в себя атеросклеротическое поражение экстракраниальных сонных или позвоночных артерий, артерий нижних и верхних конечностей, мезентериальных и почечных [475]. Подобное же определение будет использовано в данном документе. Хотя аневризма абдоминальной аорты нередко встречается при СД, она не включена в определение ПЗА. Более того, диагностика и ведение пациентов с аневризмой абдоминальной аорты проводятся независимо от наличия или отсутствия СД.

10.1. Заболевания периферических артерий

СД является ФР развития атеросклероза в любом сосудистом бассейне, но особенно — в артериях нижних конечностей, для которых риск повышается

Таблица 11

Анамнез, относящийся к заболеванию периферических артерий [475]

— Семейный анамнез ССЗ.
— Симптомы, подозрительные на стенокардию.
— Нарушение ходьбы, в т.ч. усталость, боли, ощущение сведения, либо боль с локализацией в ягодице, бедре, голени или стопе, особенно, если симптомы быстро уходят при отдыхе.
— Любая боль в покое в нижней части ноги, ассоциированная с лежачим или стоячим положением.
— Плохо заживающие раны нижних конечностей.
— Боли в верхних конечностях при физической нагрузке, особенно, связанные с головокружением или шаткостью.
— Любые преходящие неврологические симптомы.
— Анамнез внезапного начала гипертензии, устойчивой гипертензии (которая может быть связана со стенозом почечных артерий) или почечной недостаточности.
— Необычная боль в животе после еды, особенно, связанная с потерей веса.
— Эректильная дисфункция.

Таблица 12

Физикальное обследование в отношении заболеваний периферических артерий [475]

— Измерение АД на обеих руках для выявления разницы.
— Аускультация и пальпация в области сонных артерий.
— Пальпация пульса на верхних конечностях и, если необходимо, тест Аллена. Кисти рук должны быть тщательно исследованы.
— Пальпация и аускультация живота на различных уровнях, включая боковые и подвздошные зоны.
— Аускультация бедренных артерий.
— Пальпация бедренных, подколенных, тыльных стопы, задних большеберцовых артерий.
— Оценка цвета, температуры, состояния кожи стоп. Наличие изъязвлений.
— Дополнительные находки, свидетельствующие о ХИНК, включая потерю волос и изменения кожи.
— ЛПИ; индекс ниже 0,9 подозрителен на ХИНК.

Сокращения: ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс; ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей.

двух-четырёхкратно, а основные ФР — курение, СД и АГ. Хотя ассоциация СД и атеросклероза нижних конечностей не однозначна при многофакторном анализе, похоже, что длительность и тяжесть СД напрямую повышают риск гангрены и изъязвления [476, 477]. В популяционных исследованиях наличие стеноза сонных артерий было ассоциировано с СД и другими классическими ФР независимо от возраста [478–480]. СД имеется у значительной доли пациентов с множественным атеросклерозом, которые имеют худший прогноз, чем монофокальные [481, 482]. Пациентам с СД необходим серьёзный скрининг наличия ПЗА в различных сосудистых бассейнах. Медицинский анамнез и данные осмотра (табл. 11, 12) являются краеугольными камнями диагностических мероприятий и должны включать оценку различных областей кровоснабжения с их специфическими симптомами [475], хотя многие пациенты часто не имеют симптомов. Дальнейшая диагностика должна проводиться в соответствии с Рекомендациями ESC по ПЗА [475]. Коротко, у всех пациентов с СД клинический скрининг ПЗА должен проводиться ежегодно, как и коррекция образа жизни [483]. Все пациенты с ПЗА должны получать адекватную гиполипидемическую, антигипертензивную и антитромбоцитарную терапию [125, 274, 484, 485] с оптимальным контролем гликемии [154, 291, 486].

10.2. Заболевания артерий нижних конечностей

Участки обструкции сосудов часто локализуются дистально у пациентов с СД, и типичные зоны поражения локализуются в бассейне подколенной артерии или дистальной части ноги. В когорте 6880 пациентов старше 65 лет у одного из пяти было заболевание дистальных артерий (хроническая ишемия

нижних конечностей, ХИНК), но только 10% имели симптоматику [487]. Встречаемость и распространённость ХИНК растут с возрастом и с длительностью СД. В исследовании NHANES II существенное ослабление пульсации или её отсутствие на тыльной артерии стопы у взрослых было обнаружено у 16% лиц с СД в возрасте 35–54 года и у 24% — 55–74 года [488]. У многих лиц старшего возраста ХИНК уже имеется не момент установления диагноза СД. Прогрессирование ХИНК ведёт к образованию язв стопы, гангрене и ампутации. СД отвечает примерно за 50% нетравматических ампутаций с США; нередко ампутации повторные. При наличии ХИНК повышается смертность, и трёхлетняя выживаемость после ампутации составляет менее 50% [485]. Ранняя диагностика ХИНК у пациентов с СД важна для предотвращения прогрессирования, наряду с общим сердечно-сосудистым риском.

Диагноз. Симптомы, предполагающие хромоту и нарушение ходьбы, — усталость, боли, ощущение сведённой мышцы от уровня ягодиц до стопы, особенно значимы, если возникают с нагрузкой и быстро прекращаются в покое. Обязательна пальпация пульса и визуальный осмотр стопы. Бледность при подъёме стопы, медленное порозовение в опущенном положении, нарушение роста волос и ногтей — симптомы ишемии конечностей. Объективный метод выявления ХИНК — лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), рассчитываемый делением систолического АД на уровне задней большеберцовой артерии и артерии тыла стопы на давление в плечевой артерии. Индекс меньше 0,9 подозрителен на ХИНК, особенно при наличии клинических признаков; ЛПИ <0,8 говорит о ПЗА, независимо от симптомов. Чувствительность метода ЛПИ может быть увеличена физической нагрузкой. ЛПИ после упражнения может указывать на серьёзную ХИНК даже при нормальном ЛПИ в покое [489]. ЛПИ >1,40 указывает на плохо сжимаемые сосуды (обычно кальциноз меди). Это даёт ложные результаты нормального ЛПИ даже при выраженной ишемии.

Первичная и вторичная профилактика ХИНК у пациентов с СД состоит в изменении образа жизни (в отношении ожирения, курения и гиподинамии) и контроля ФР, включая гипергликемию, гиперлипидемию и АГ.

Лечение. В систематическом обзоре РКИ программ физических упражнений при перемежающейся хромоте, систематические нагрузки приводили к увеличению длительности ходьбы в сравнении со стандартной терапией [490]. Комбинированная терапия включает препараты и упражнения. Хотя целый ряд препаратов (включая цилостазол, нафтидрофурил и пентоксифиллин) показал увеличение проходимой дистанции у пациентов с перемежающейся хромотой, их роль остаётся недостаточно определённой.

В дополнение, терапия статинами показала полезность в увеличении проходимой дистанции [475, 491]. Если консервативная терапия безуспешна, необходима реваскуляризация. В случае инвалидизирующей хромоты с основными стенозами на уровне аорты или бедренных артерий, реваскуляризация должна быть методом первой линии, наряду с модификацией ФР [475]. Алгоритм по лечению перемежающейся хромоты показан на рисунке 8.

Критическая ишемия конечности (КИК) определяется наличием ишемической боли в покое и наличием гангрены или признаков ишемического повреждения, обусловленных хронической окклюзивной болезнью артерий, отличимой от острой ишемии. Алгоритм по ведению КИК показан на рисунке 9.

Важно, что бета-блокаторы не противопоказаны у пациентов с ХИНК и СД. Мета-анализ 11 РКИ обнаружил, что бета-блокаторы не ухудшали способность ходить или симптоматику при мягкой и умеренной степени ПЗА [492]. Наблюдение в течение 32 месяцев 490 пациентов с ПЗА и анамнезом ИМ показало, что бета-блокаторы вызывали независимое 53%-ное уменьшение частоты новых коронарных событий [493].

Детальное внимание к ведению пациентов требует мультидисциплинарного подхода к контролю ФР атеросклероза с проведением реваскуляризации где возможно, ношением специальной обуви, лечением инфекции и реабилитацией [475]. Краеугольный камень ведения пациентов — реконструкция артерий и сохранение конечности, должны проводиться без промедления у всех пациентов с КИК, если это технически возможно. Скрининг или вмешательство по поводу коронарных и цереброваскулярных заболеваний не должны задерживать лечение КИК, если они клинически стабильны. Базовая медикаментозная терапия, включая антитромбоцитарные средства и статины, должна быть начата в соответствии с принципами, описанными в данных Рекомендациях [475, 494, 495].

Выбор стратегии реваскуляризации основан, главным образом, на анатомических особенностях поражения. Исходы эндоваскулярного лечения бедренных артерий при СД оказались сходными или хуже, чем у пациентов без СД, а долгосрочная проходимость была ниже [496]. Проходимость в долгосрочном периоде после внутрисосудистых вмешательств в больше-малоберцовом регионе низкая у пациентов и с СД, и без СД, но может быть достаточной хотя бы для заживления язв стопы [496].

Диабетическая стопа — особое клиническое понятие, подразумевающее сочетание травмы, нейропатии, заболеваний артерий, инфекции и воспаления. Серьёзное последствие — изъязвление, гангрена и высокая частота ампутации. Обычно у пациентов с СД ХИНК диффузна и более тяжела

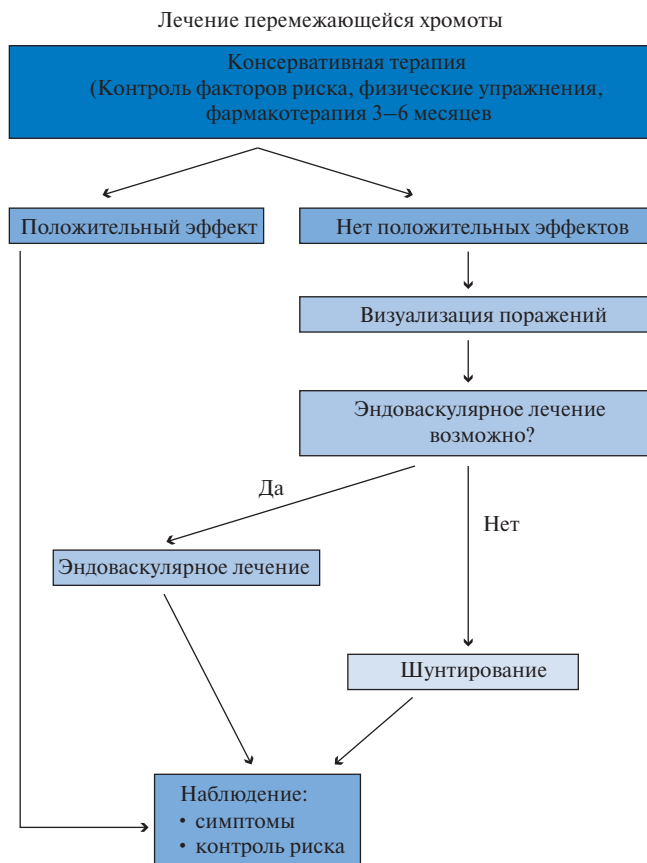


Рис. 8. Алгоритм лечения перемежающейся хромоты (по Tendera et al. [475] с разрешения).

в дистальном бассейне. При подозрении на заболевание артерий необходимо клиническое обследование и пальпация пульса, а также измерение ЛПИ. Если при кальцинации стенки артерии ЛПИ неинформативен, можно использовать доплеровский метод анализа дистальной пульсовой волны, давления большого пальца или чрескожное измерение насыщения кислородом. При ясном наличии ишемии, необходима визуализация для определения стратегии реваскуляризации по тем же критериям, что и при КИК. Важно вернуть прямой кровоток в стопе для лечения язв. Успешная ампутация необходима в целях достижения адекватной перфузии, которая, в комбинации с реваскуляризацией, будет включать ишемический, воспалительный и инфекционный процессы.

Наблюдение должно включать обучение пациентов, отказ от курения, подбор обуви, уход за стопой и реконструктивную хирургию стопы при необходимости. Коррекция ФР включает контроль гликемии и контроль статуса реваскуляризации [497].

10.3. Цереброваскулярная болезнь

ЦВБ — одна из главных причин смертности и заболеваемости в Европе. СД — независимый

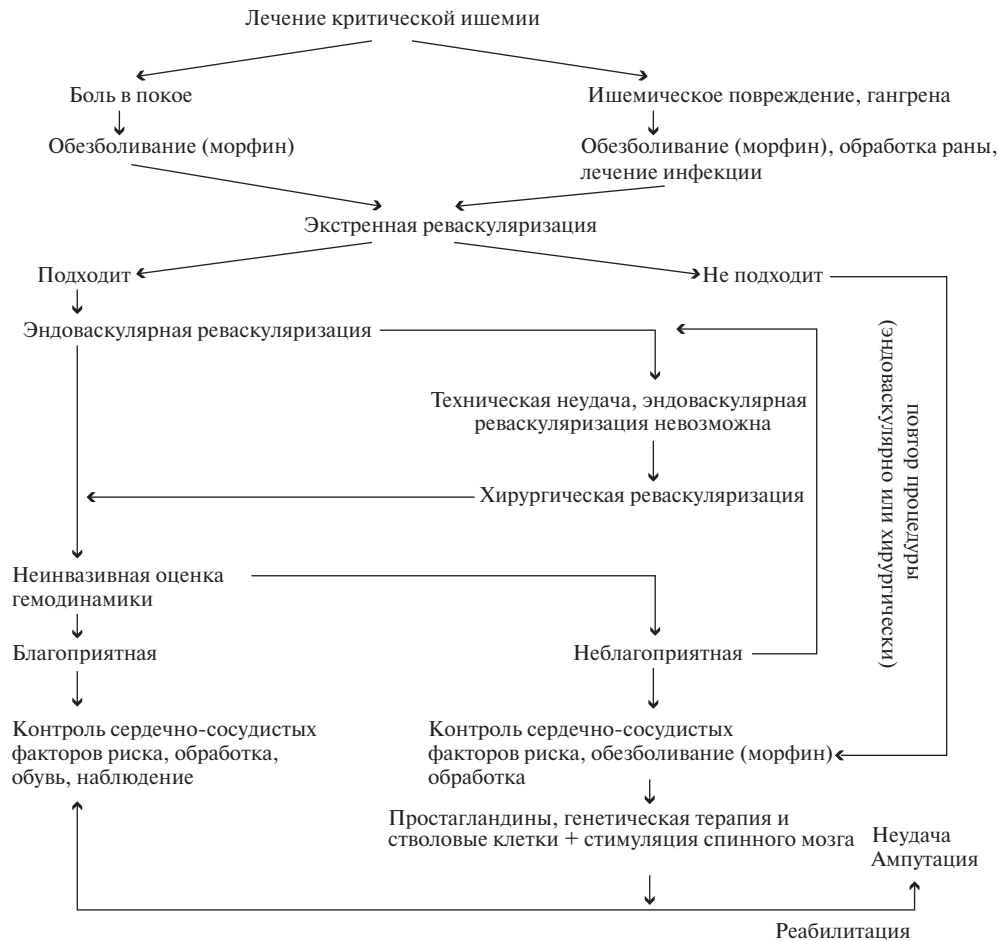


Рис. 9. Алгоритм лечения критической ишемии конечности (по Tendera et al. [475] с разрешения).

фактор риска ишемического инсульта и его встречаемости в 2,5–3,5 раза большей, чем без СД [498, 499]. В этих Рекомендациях обсуждение вопросов инсульта и ТИА будет ограничено проблемами сонных артерий. Следует помнить, что около 20% ишемических инсультов причинно связана с поражением сонных артерий [500]. Хотя наличие СД повышает вероятность заболевания сонных артерий, его наличие не меняет общий диагностический и лечебный подход.

Диагностика. Шумы на сонных артериях характерны для пациентов со стенозами, хотя многие остаются бессимптомными, вне зависимости от тяжести поражения. Хотя спектр симптомов широк, только те считаются клинически выраженными, кто за последние 6 месяцев перенёс инсульт или ТИА [501, 502]. В этой группе пациентов вероятность повторного инсульта и ТИА высока [503], поэтому необходимо срочное визуализирование мозга и supra-аортальных артерий у всех, кто перенёс ТИА или инсульт. Дуплексная ультразвуковая ангиография, компьютерная томографическая ангиография и магнитно-резонансная томография показаны для оценки стенозов сонных артерий.

Лечение. Лечение зависит от симптомов, тяжести поражения, прогноза 5-летней выживаемости и исходов реваскуляризации. Алгоритм ведения показан на рисунке 10.

Поскольку эндартерэктомия явно превосходит консервативное лечение у пациентов с симптомной ЦВБ, роль её у бессимптомных пациентов остаётся под вопросом [475]. Важно отметить, что большинство данных по бессимптомным пациентам было собрано до того, как статины и антитромбоцитарные средства стали стандартом терапии. С другой стороны, результаты эндартеректомии и каротидного стентирования улучшились со временем, поэтому роль реваскуляризации у этой категории пациентов требует уточнения.

10.4. Пробелы в знании

- При сравнении аспирина и клопидогрела эффективность новых антитромбоцитарных средств при СД и ПЗА остаётся недостаточно ясной.

- Есть необходимость в сравнении эндоваскулярного и хирургического лечения различных категорий пациентов с СД и сопутствующими заболеваниями сонных артерий и артерий нижних конечностей.

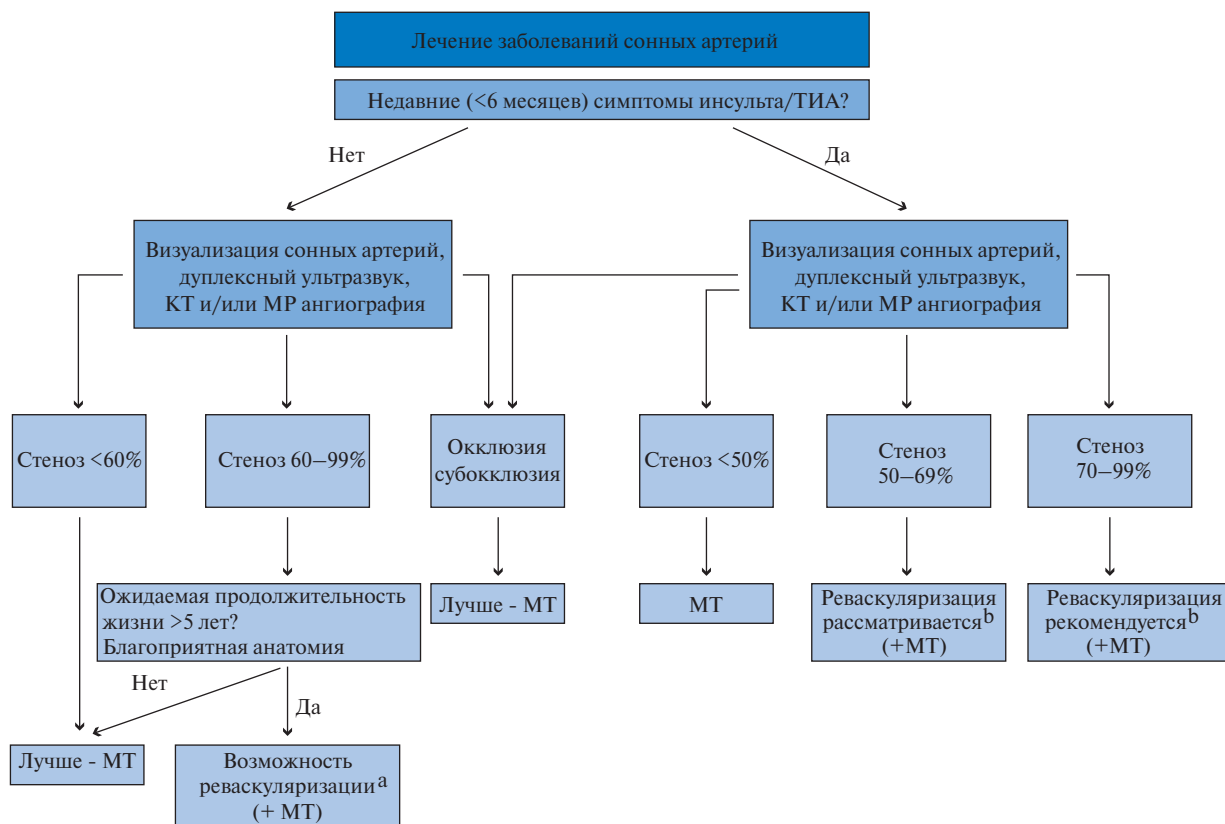


Рис. 10. Алгоритм лечения заболевания экстракраниальных сонных артерий (по Tendera et al. [475] с разрешения).

Примечание: ^a — решение о способе лечения должно быть принято как можно скорее (<14 дней от начала симптомов), ^b — после консилиума с неврологами. Сокращения: КТ — компьютерная томография, МР — магнитно-резонансная, ТИА — транзиторная ишемическая атака, МТ — медикаментозная терапия.

10.5. Рекомендации по ведению заболеваний периферических артерий при диабете

Лечение заболевания периферических артерий при СД

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется проводить пациентам с СД ежегодный скрининг ПЗА и измерение ЛПИ для выявления ХИНК.	I	C	-
Рекомендуется всем курящим пациентам с ПЗА и диабетом рекомендовать бросить курить.	I	B	483
Рекомендуется пациентам с ПЗА и СД добиться снижения ХС ЛНП <1,8 ммоль/л или более чем на 50%, если целевой уровень не может быть достигнут.	I	A	125
Рекомендуется всем пациентам с ПЗА и СД держать АД на уровне <140/85 мм рт.ст.	I	C	-
Антитромбоцитарная терапия рекомендуется всем пациентам с симптоматическим ПЗА и СД, если нет противопоказаний.	I	A	274

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: СД — сахарный диабет, ПЗА — заболевания периферических артерий, ЛПИ — лодыжечно-плечевой индекс, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, АД — артериальное давление.

11. Микрососудистые заболевания глаз и почек

СД является важным фактором риска почечных и сердечно-сосудистых исходов, почечной дисфункции. Последняя, в форме повышенного уровня альбумина мочи и/или сниженной СКФ, сама по себе является независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов [161, 504, 505]. Альбумин в моче и падение СКФ могут быть модифицированы при нормализации гликемии и АД.

Ретинопатия — наиболее частое микрососудистое осложнение СД. Хотя на фоне внедрения интенсивных способов терапии и профилактики, её частота стала снижаться, угрожающая зрению пролиферативная ретинопатия возникает у 50% больных СД1Т, а среди больных СД2Т у 29% развивается отёк макулы, также угрожающий зрению [506–508]. Быстро прогрессирующая ретинопатия указывает на повышенный сердечно-сосудистый риск, и комбинация ретинопатии и нефропатии является предиктором смертности и заболеваемости. При СД2Т далекозашедшая ретинопатия более чем в два раза повышает риск сердечно-сосудистых исходов [509].

11.1. Патофизиология микрососудистых заболеваний

Почечная нейропатия и глазные микрососудистые осложнения имеют точки соприкосновения с механизмами, повреждающими эндотелий крупных сосудов. Хроническая гипергликемия запускает биохимические нарушения, вызывая гликирование белков и гиперпродукцию АФК, ведя к повреждению сосудов и ответной активации систем репарации и роста тканей [510]. Фенотипические характеристики микрососудистого поражения при СД — это прогрессирующие окклюзия и проницаемость сосудов. В сетчатке постепенная окклюзия способствует неправильной ответной неоваскуляризации, приводя к пролиферативной ретинопатии. На любой стадии прогрессирующего повреждения сосудов повышенная проницаемость ведёт к утолщению сетчатки, что становится клинически значимым, когда схватывает область макулы.

В почке эндотелиальная дисфункция и повышенная проницаемость сосудов клинически проявляются микроальбуминурией, а сосудистая окклюзия ведёт к прогрессирующему падению функции, измеряемому как СКФ.

11.2. Лечение и его цели

Модификация образа жизни. Нет исследований, которые бы показывали, что одно только изменение образа жизни оказывает превентивное действие на нефро-, нейро- и ретинопатию.

Контроль гликемии (см. раздел 6.2.1). Как способ первичной профилактики, прямой контроль гликемии предотвращает как микрососудистые, так и сердечно-сосудистые исходы с долгосрочным положительным эффектом, и у больных СД1Т, и СД2Т [151, 152, 154, 155]. При вторичной профилактике строгий контроль гликемии предотвращает прогрессирование почечной недостаточности в обеих группах [160, 511].

Ретинопатия. Рекомендуемая цель для HbA1c у больных СД1Т и СД2Т <7% [152, 512–514]. После определённого уровня повреждения сетчатки, нормогликемия уже не помогает предотвратить прогрессирование ретинопатии. Для СД1Т эта степень поражения точно определена (например, средней степени непролиферативная диабетическая ретинопатия), тогда как при СД2Т точка невозврата неизвестна [515]. При СД1Т транзиторное ухудшение ретинопатии ввиду эугликемического ге-entru (например, при интенсификации инсулинотерапии после долгого периода недостаточного контроля глюкозы) перевешивается преимуществом длительного контроля гликемии [515]. Напротив, при СД2Т подобное нарушение не является в полной мере результатом улучшения контроля гликемии. Прогрессирование ретинопатии улучшается при многофакторном воздействии [156]. См. также раздел 7.1.

АД — нефропатия. Как первичное вмешательство, интенсивный контроль АД при помощи блокаторов РААС предотвращает развитие микроальбуминурии при СД2Т [191, 193], но не СД1Т [516–518]. В качестве вторичного вмешательства, интенсивный контроль АД при помощи иАПФ в целях блокады РААС замедлил прогрессирование болезней почек при СД1Т и отсрочил терминальную стадию ХПН [519, 520]. Сопутствующее снижение количества сердечно-сосудистых событий не было показано у этих молодых пациентов, хотя этого следует ожидать, с учётом почечных эффектов иАПФ. При СД2Т высокие дозы рамиприла предотвращали и почечные, и сердечно-сосудистые события [521]. АРА замедляли прогрессирование от микроальбуминурии до протеинурии и предотвращали почечные события, но не сердечно-сосудистую смерть [522, 523]. На сегодня цель гипотензивной терапии составляет <140/85 мм рт.ст. у пациентов с гипертензией, нефропатией и выраженной протеинурией, и рекомендуется даже ниже (<130 мм рт.ст.), если хорошо переносится пациентом (см. раздел 6.3.3) [523].

АД — ретинопатия. Контроль АД имеет положительное влияние на прогрессирование ретинопатии. Рекомендуемый порог <140/85 мм рт.ст. [191, 524], хотя некоторые сопутствующие заболевания (например, нефропатия) могут потребовать более интенсивного контроля АД (<130 мм рт.ст.). Снижение АД до этого уровня не влияет негативно на сетчатку. Исследование кандесартана при диабете и ретинопатии (DIRECT) было посвящено эффектам снижения АД при помощи кандесартана на развитие и прогрессирование ретинопатии. Был не значимый статистически тренд в сторону ослабления прогрессирования ретинопатии при СД обоих типов [524, 525].

Липидснижающая и антитромбоцитарная терапия — нефропатия. Воздействия на липиды крови и агрегацию тромбоцитов не были замечены в негативном влиянии на почки при СД. Фибраты и агонисты PPARα могут ухудшать функцию почек [526]. В исследовании FIELD фенофибрат уменьшал альбуминурию и замедлял падение расчётной СКФ в течение 5 лет, несмотря на изначальное обратимое повышение креатинина плазмы при СД2Т [527].

Недавно терапия статин-плюс-эзетимиб оказалась протективной в отношении сердечно-сосудистых событий у людей со сниженной функцией почек, включая и больных с СД [238].

Липидснижающая и антитромбоцитарная терапия — ретинопатия. Нет ясных целей по уровню липидов (ХС, ТГ) для предотвращения и замедления развития ретинопатии. При СД2Т в протоколе FIELD показано, что фенофибрат ассоциирован с меньшей необходимостью лазерного лечения, хотя этот эффект мог быть не связан с липидснижающими препаратами. В исследовании ACCORD изучались исходы

снижения липидов с использованием комбинаций статинов и фенофибрата, на прогрессирование ретинопатии. Прогрессирование определялось как трёхступенчатое повышение степени ретинопатии по шкале тяжести ETDR, оцениваемое при помощи фотографирования глазного дна от начала исследования до четырёх лет или конечной точки (фотокоагуляция или витреоректомия). Отношение рисков в прогрессировании ретинопатии на фоне липидснижающей терапии было 0,60 (95% ДИ 0,42–0,86; $p < 0,0056$). Через 4 года степень прогрессии ретинопатии была 7,3% при интенсивном лечении гликемии против 10,4% при стандартной терапии (корректированное ОР 0,67; 95% ДИ 0,51–0,87; $p = 0,003$) [513].

Пациентам с СД2Т требуются антитромбоцитарные средства для вторичной профилактики ССЗ. Нет специальных противопоказаний для аспирина и других препаратов, так как они не повышают встречаемость кровоизлияний в стекловидное тело [528]. В дозах, применяемых для вторичной профилактики ССЗ, аспирин вряд ли может улучшить исходы ретинопатии. Лечение эритропоэтином у пациентов с диабетической болезнью почек требует тщательного мониторинга в отношении прогрессирования ретинопатии и сердечно-сосудистого риска [528, 529].

Угрожающая зрению ретинопатия. Тяжёлая непролиферативная или пролиферативная ретинопатия, а также связанный с СД отёк макулы любой степени требуют немедленного вмешательства опытного офтальмолога. Угрожающая зрению пролиферативная ретинопатия и отёк макулы лечатся лазерной коагуляцией [528, 530]. В некоторых случаях тяжёлой непролиферативной ретинопатии лазерная коагуляция также показана. Некоторые случаи отёка макулы с субфовеальным отёком и снижением зрения $< 20/40$ могут улучшиться при внутрискловидном введении ранибизумаба, ингибитора сосудистого фактора роста (VEGF). В четырёх РКИ (RESOLVE, RESTORE, RIDE, RISE) ранибизумаб в сравнении с лазерным лечением показал преимущество по коррекции зрения и уменьшению толщины центрального отдела сетчатки у пациентов с нарушением зрения, обусловленным диабетическим отёком макулы [531–533].

11.3. Пробелы в знании

- Не до конца понятен баланс между преимуществами жёсткого контроля гликемии и риском нежелательных сердечно-сосудистых исходов.

11.4. Рекомендации по ведению микрососудистых поражений при диабете

Лечение микроваскулярных осложнений при диабете

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Скрининг наличия ретинопатии на ежегодной основе.	Ila	B	530

Многофакторная терапия при быстрым развитии ретинопатии	I	B	156
HbA _{1c} $< 7\%$ и АД $< 140/85$ мм рт.ст. рекомендуются для первичной профилактики ретинопатии.	I	A	152, 161, 191, 512–514, 524
Снижение липидемии для замедления прогрессирования ретинопатии до уровня необходимости лазерного лечения и витреоректомии.	Ila	B	513
Пролиферативную ретинопатию лечить лазерной фотокоагуляцией.	I	A	530
При выраженном отёке макулы рассмотреть сетчатую лазерную фотокоагуляцию.	Ila	B	532
Внутрискловидное введение анти-сосудистого ростового фактора рассмотреть у пациентов с нарушением зрения и клинически выраженным отёком макулы.	Ila	B	531, 532

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

12. Пациент-ориентированная медицинская помощь

12.1. Основные аспекты

Важность многофакторного воздействия на риски и модификация образа жизни, включая диету и упражнения, в профилактике и лечении СД и ССЗ была неоднократно показана в тексте данных Рекомендаций. Однако, поддержка пациентов в достижении и удержании изменений образа жизни на индивидуальной основе, с использованием терапевтических целей и стратегий, продолжает быть большой проблемой. Интенсивный подход, успешно использованный в клинических исследованиях по предотвращению и лечению СД и ССЗ трудно внедрить в повседневную практику. Как только интенсивное вмешательство заканчивается, положительные изменения в образе жизни и ФР могут прекратиться, хотя периодические беседы и занятия с пациентами позволяют удержать позитивные эффекты [65].

Эффективные стратегии по поддержке пациентов в достижении позитивных изменений образа жизни и усиления самоконтроля могут быть рекомендованы. Пациент-ориентированная помощь — это подход, который включает в себя совместный контроль и принятие решений пациентом и медицинским работником; это усиливает акцент на личности в целом и её опытом заболевания в социальном контексте, в противовес болезни одного органа или системы [534]. Пациент-ориентированная помощь предполагает многофакторный подход, работу с контекстом целей и устремлений пациента, и позволяет адаптировать изменения в образе жизни и лечении к привычкам и культурным установкам пациента. Медицинские работники должны брать в расчёт возраст, этнические и половые различия при СД и ССЗ,

включая стиль жизни, проявления заболевания, ответ на лечение и исходы.

Понимание перспектив и приоритетов пациента позволяет медикам и пациентам совместно разработать реалистичные и приемлемые цели и программы по изменению привычек и контролю над собой. Обзор Cochrane, включивший 11 РКИ (n=1532), заключил, что групповое (≥ 6 участников) обучение пациентов приводило к клинически значимому улучшению контроля гликемии, пониманию СД, а также уменьшению концентрации ТГ, снижению АД, количества используемых препаратов и самопомощи в течение 12–14 месяцев. Преимущества в течение 2–4 лет, включая снижение ретинопатии, были получены при ежегодном проведении обучающих занятий [535]. Когнитивная психотерапия, включая разрешение проблем, постановку целей, самоконтроль, положительный настрой и обратную связь в индивидуальных и групповых сессиях оказались эффективными для изменения образа жизни, особенно, при использовании разнообразных стратегий [536–538]. Однако, систематический обзор исследований по повышению физической активности нашёл, что положительный эффект этих стратегий носит кратковременный (6 месяцев) характер [538], что может просто требовать повторять обучение раз в полгода. Подобные же ориентированные на пациента когнитивные обучающие стратегии, совместно с упрощением режимов дозирования и повышением убеждённости, могут быть эффективны в повышении приверженности пациентов к лечению [539–541]. Для выбора наиболее эффективных стратегий требуют дополнительные исследования.

Для пациентов с неприятием и сопротивлением к изменению образа жизни возможно проведение мотивационного интервью и консультирования. Мотивационное интервью показало эффективность в помощи пациентам снизить массу тела и систолическое АД, повысить физическую активность и потребление фруктов и овощей [542]. Техники такого рода бесед внедрены в профилактические программы [537].

Лучше всего стратегии с разносторонними подходами реализуются в междисциплинарных командах. Международная федерация диабета, Круглый стол диабета и Глобальная организация по эффективному лечению диабета выражают поддержку мультидисциплинарным командам в ведении больных с СД [543]. Такие команды — важнейший компонент успешных программ борьбы с ССЗ [544]. Проводимые мед-

сёстрами мультидисциплинарные программы, включая ведение сёстрами конкретных случаев, оказались эффективны в улучшении множественных ФР ССЗ и приверженности пациентов с ССЗ и СД в первичной и вторичной системах помощи [536, 537, 545, 546].

Ориентированная на пациента помощь подчёркивает личность, её опыт, приоритеты и цели в управлении различными состояниями, усиливает взаимодействие между медиками и пациентами. Если такой подход используется междисциплинарной командой с навыками когнитивных стратегий изменения образа жизни, успех в поддержке пациентов и достижении изменений образа жизни, эффективном улучшении ими своего состояния будет достигнут. Важно понимать, что единичные или ограниченные вмешательства или сессии по улучшению образа жизни недостаточны для поддержания пожизненных изменений и что необходимы поддерживающие повторные мероприятия.

12.2. Пробелы в знании

- Неизвестны эффекты ориентированных на пациента мер в отношении исходов, включая микро- и макрососудистые осложнения.

12.3. Рекомендации по пациент-ориентированной помощи при диабете

Пациент-ориентированная помощь при диабете

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациент-ориентированная помощь рекомендуется для облегчения совместного контроля и принятия решений в контексте личных целей и приоритетов пациента	I	C	-
Пациент-ориентированная когнитивная стратегия изменения поведения рекомендуется, чтобы помочь пациентам достичь изменений в стиле жизни и самоконтроле	I	B	536–538, 544
Пациент-ориентированная когнитивная стратегия изменения поведения в комбинации с упрощением дозирования и режимов приёма препаратов должны рассматриваться как улучшающие приверженность к лечению	Ila	B	539–541
Мультидисциплинарные команды и программы, проводимые медсёстрами, должны рассматриваться как поддерживающие изменения в образе жизни и самоконтроле	Ila	B	536, 537, 544, 545

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

13. Литература

- International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impairedglucose-tolerance>
- WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report no. 99.2. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf
- World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006 http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
- Genuth S, Alberti KG, Bennett P, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167.
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1:S64–71.
- World Health Organization (WHO), Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycosylated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011 http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html
- Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1:S62–69.
- Costa B, Barrio F, Cabre JJ, et al. Shifting from glucose diagnostic criteria to the new HbA (1c) criteria would have a profound impact on prevalence of diabetes among a high-risk Spanish population. *Diabet Med* 2011;28:1234–1237.
- Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, I et al. HbA (1c) in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabet Med* 2011;28:36–42.
- Laakso M, Pyorala K. Age of onset and type of diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:114–117.
- Gottssater A, Landin-Olsson M, Fernlund P, et al. Beta-cell function in relation to islet cell antibodies during the first 3 yr after clinical diagnosis of diabetes in type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993;16:902–910.
- Tuomilehto J, Zimmet P, Mackay IR, et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase as predictors of insulin-dependent diabetes mellitus before clinical onset of disease. *Lancet* 1994;343:1383–1385.
- Incidence and trends of childhood Type 1 diabetes worldwide 1990–1999. *Diabet Med* 2006;23:857–866.
- Kahn SE. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2003;46:3–19.
- Mari A, Tura A, Natali A, et al. Impaired beta cell glucose sensitivity rather than inadequate compensation for insulin resistance is the dominant defect in glucose intolerance. *Diabetologia* 2010;53:749–756.
- Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373:1773–1779.
- Feig DS, Zimman B, Wang X, Hux JE. Risk of development of diabetes mellitus after diagnosis of gestational diabetes. *CMAJ: Canadian Medical Association journal/Journal de l'Association Medicale Canadienne* 2008;179:229–234.
- Carstensen B, Lindstrom J, Sundvall J, et al. Measurement of blood glucose: comparison between different types of specimens. *Ann Clin Biochem* 2008;45 (Pt 2):140–148.
- Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61–69.
- Christensen DL, Witte DR, Kaduka L, et al. Moving to an A1C-based diagnosis of diabetes has a different impact on prevalence in different ethnic groups. *Diabetes Care* 2010;33:580–582.
- Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:145–150.
- Pani LN, Korenda L, Meigs JB, et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001–2004. *Diabetes Care* 2008;31:1991–1996.
- Saaristo TE, Barengo NC, Korpi-Hyovalti E, et al. High prevalence of obesity, central obesity and abnormal glucose tolerance in the middle-aged Finnish population. *BMC Public Health* 2008;8:423.
- Engelgau MM, Colagiuri S, Ramachandran A, et al. Prevention of type 2 diabetes: issues and strategies for identifying persons for interventions. *Diabetes Technol Ther* 2004;6:874–882.
- Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156–167.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, 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.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.
- Roumen C, Corpeleijn E, Feskens EJ, et al. Impact of 3-year lifestyle intervention on postprandial glucose metabolism: the SLIM study. *Diabet Med* 2008;25:597–605.
- Penn L, White M, Oldroyd J, et al. Prevention of type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance: the European Diabetes Prevention RCT in Newcastle upon Tyne, UK. *BMC Public Health* 2009;9:342.
- Gillies CL, Abrams KR, Lambert PC, et al. Pharmacological and lifestyle interventions to prevent or delay type 2 diabetes in people with impaired glucose tolerance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007;334:299–308.
- Hare MJ, Shaw JE, Zimmet PZ. Current controversies in the use of haemoglobin A (1c). *J Intern Med* 2011.
- Lerchbaum E, Schwetz V, Giuliani A, et al. Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method. *Human Reproduction* 2013.
- Zhou X, Pang Z, Gao W, et al. Performance of an A1C and fasting capillary blood glucose test for screening newly diagnosed diabetes and pre-diabetes defined by an oral glucose tolerance test in Qingdao, China. *Diabetes Care* 2010;33:545–550.
- Abbasi A, Peelen LM, Corpeleijn E, et al. Prediction models for risk of developing type 2 diabetes: systematic literature search and independent external validation study. *BMJ* 2012;345:e5900.
- Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care* 2003;26:725–731.
- Schwarz PE, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for predicting the risk of type 2 diabetes in daily practice. *Horm Metab Res* 2009;41:86–97.
- Bartnik M, Ryden L, Malmberg K, et al. Oral glucose tolerance test is needed for appropriate classification of glucose regulation in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Heart* 2007;93:72–77.
- Hage C, Lundman P, Ryden L, Mellbin L. Fasting glucose, HbA1c, or oral glucose tolerance testing for the detection of glucose abnormalities in patients with acute coronary syndromes. *Eur J Prev Cardiol* 2012.
- de Mulder M, Oemrawsingh RM, Stam F, et al. Comparison of diagnostic criteria to detect undiagnosed diabetes in hyperglycaemic patients with acute coronary syndrome. *Heart* 2012;98:37–41.
- Doerr R, Hoffmann U, Otter W, et al. Oral glucose tolerance test and HbA (1c) for diagnosis of diabetes in patients undergoing coronary angiography: [corrected] the Silent Diabetes Study. *Diabetologia* 2011;54:2923–2930.
- 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.
- 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.
- Ning F, Tuomilehto J, Pyorala K, et al. 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.
- KhawKT, Wareham N, Bingham S, et al. 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.
- Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–811.
- Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, et al. Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. *Diabetologia* 2011;54:1327–1334.
- Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F, et al. 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.
- Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RBSr, Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845–1850.
- Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelman SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study. *JAMA* 1991;265:627–631.
- Juutilainen A, Kortelainen S, Lehto S, et al. Gender difference in the impact of type 2 diabetes on coronary heart disease risk. *Diabetes Care* 2004;27:2898–2904.
- Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, et al. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1413–1418.
- 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.
- 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.
- Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, et al. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia*

- 2012;55:80–87.
56. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia* 2011;54:3003–3006.
 57. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373–394.
 58. Burr JF, Rowan CP, Jamnik VK, Riddell MC. The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives. *Phys Sportsmed* 2010;38:72–82.
 59. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, et al. A European evidence-based guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42 Suppl 1: S3–36.
 60. Lindstrom J, Neumann A, Sheppard KE, 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.
 61. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmö Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998;41:1010–1016.
 62. Li G, Zhang P, Wang J, 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.
 63. Gong Q, Gregg EW, Wang J, et al. Long-term effects of a randomized trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2011;54:300–307.
 64. Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, et al. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study: secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* 2009;4: e5656.
 65. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677–1686.
 66. Saito T, Watanabe M, Nishida J et al. Lifestyle modification and prevention of type 2 diabetes in overweight Japanese with impaired fasting glucose levels: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1352–1360.
 67. Hossain P, Kawar B, El Nahas M. Obesity and diabetes in the developing world: a growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213–215.
 68. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414 (6865):799–806.
 69. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113:1888–1904.
 70. Zeng G, Quon MJ. Insulin-stimulated production of nitric oxide is inhibited by wortmannin. Direct measurement in vascular endothelial cells. *J Clin Invest* 1996;98:894–898.
 71. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation* 2012;126:753–767.
 72. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–1327.
 73. Cosentino F, Hishikawa K, Katusic ZS, Luscher TF. High glucose increases nitric oxide synthase expression and superoxide anion generation in human aortic endothelial cells. *Circulation* 1997;96:25–28.
 74. Paneni F, Mocharla P, Akhmedov A, et al. Gene silencing of the mitochondrial adaptor p66 (Shc) suppresses vascular hyperglycemic memory in diabetes. *Circulation Research* 2012;111:278–289.
 75. Cosentino F, Eto M, De Paolis P, et al. High glucose causes upregulation of cyclooxygenase-2 and alters prostanoid profile in human endothelial cells: role of protein kinase C and reactive oxygen species. *Circulation* 2003;107:1017–1023.
 76. Camici GG, Schiavoni M, Francia P, et al. Genetic deletion of p66 (Shc) adaptor protein prevents hyperglycemia-induced endothelial dysfunction and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:5217–5222.
 77. Cosentino F, Francia P, Camici GG, et al. Final common molecular pathways of aging and cardiovascular disease: role of the p66Shc protein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28 (4):622–628.
 78. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. Clinical review 2: The "metabolic memory": is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:410–415.
 79. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance and roles of inflammation: mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:1771–1776.
 80. Cannon CP. Mixed dyslipidemia, metabolic syndrome, diabetes mellitus and cardiovascular disease: clinical implications. *Am J Cardiol* 2008;102:5L–9L.
 81. Sorrentino SA, Besler C, Rohrer L, et al. Endothelial-vasoprotective effects of high-density lipoprotein are impaired in patients with type 2 diabetes mellitus but are improved after extended-release niacin therapy. *Circulation* 2010;121:110–122.
 82. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007;262:157–172.
 83. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011;123:798–813.
 84. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy: a nationwide case-control study. *Diabetes Care* 2003;26:2791–2795.
 85. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006;98:596–605.
 86. Clark RJ, McDonough PM, Swanson E, et al. Diabetes and the accompanying hyperglycemia impairs cardiomyocyte calcium cycling through increased nuclear O-GlcNAcylation. *J Biol Chem* 2003;278:44230–44237.
 87. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–1645.
 88. Jarajapu YP, Grant MB. The promise of cell-based therapies for diabetic complications: challenges and solutions. *Circ Res* 2010;106:854–869.
 89. Perk J, De Backer G, Gohlke H, 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.
 90. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293–298.
 91. D'Agostino RB Sr., Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180–187.
 92. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MP, et al. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *BMJ* 2000;320:676–677.
 93. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R, Holman RR. Framingham, SCORE and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1292–1293.
 94. Jimeno Mollet J, Molist Brunet N, Franch Nadal J, et al. [Variability in the calculation of coronary risk in type-2 diabetes mellitus]. *Aten Primaria* 2005;35:30–36.
 95. Pencina MJ, D'Agostino RB Sr., Larson MG, et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham heart study. *Circulation* 2009;119:3078–3084.
 96. Balkau B, Hu G, Qiao Q, et al. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* 2004;47:2118–2128.
 97. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002;105:310–315.
 98. Stephens JW, Ambler G, Vallance P, et al. Cardiovascular risk and diabetes. Are the methods of risk prediction satisfactory? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:521–528.
 99. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al. (Coronary risk estimation in Spain using a calibrated Framingham function). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253–261.
 100. Consequences of the new diagnostic criteria for diabetes in older men and women. DECODE Study (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe). *Diabetes Care* 1999;22:1667–1671.
 101. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in Type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; 101:671–679.
 102. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, et al. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabet Med* 2005;22:554–562.
 103. Protosaltis ID, Konstantinopoulos PA, Kamaratos AV, Melidonis AI. Comparative study of prognostic value for coronary disease risk between the U.K. prospective diabetes study and Framingham models. *Diabetes Care* 2004;27:277–278.
 104. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, et al. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care* 2008; 31:2038–2043.
 105. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. *The Framingham Study. Stroke* 1994;25:40–43.
 106. Costa B, Cabre JJ, Martin F, et al. [The Framingham function overestimates stroke risk for diabetes and metabolic syndrome among Spanish population]. *Aten Primaria* 2005;35:392–398.
 107. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. *Stroke* 2002;33:1776–1781.
 108. Kengne AP, Patel A, Marre M, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:393–398.
 109. Chamnan P, Simmons RK, Sharp SJ, et al. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review. *Diabetologia* 2009; 52:2001–2014.
 110. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166:1368–1373.
 111. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PH, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia* 2004;47:1324–1330.

112. Lutgers HL, Gerrits EG, Graaff R, et al. Skin autofluorescence provides additional information to the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk score for the estimation of cardiovascular prognosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2009;52:789–797.
113. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–426.
114. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G, et al. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 2005;48:156–163.
115. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721.
116. Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG, et al. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2012;35:1731–1735.
117. Bernard S, Serusclat A, Targe F, et al. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005;28:1158–1162.
118. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, et al. Aortic pulsewave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–2090.
119. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578–1584.
120. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104:178–188.
121. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B et al. Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34:2101–2107.
122. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, 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.
123. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, 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.
124. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, et al. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:3244–3262.
125. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, 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.
126. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577–1596.
127. NICE Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE Clinical Guideline 87: National Institute for Health and Clinical Excellence 2009.
128. Nield L, Moore HJ, Hooper L, et al. Dietary advice for treatment of type 2 diabetes mellitus in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3: CD004097.
129. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1: S61–78.
130. Executive summary: Standards of medical care in diabetes: 2013. *Diabetes Care* 2013;36 Suppl 1: S4–10.
131. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007;30:1374–1383.
132. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566–1575.
133. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683–2693.
134. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859–873.
135. Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2361–2369.
136. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* February 25, 2013.
137. Nothlings U, Ford ES, Kroger J, Boeing H. Lifestyle factors and mortality among adults with diabetes: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Potsdam study*. *Journal of Diabetes* 2010;2:112–117.
138. Bidel S, Hu G, Qiao Q, et al. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006;49:2618–2626.
139. Jee SH, He J, Appel LJ, et al. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2001;153:353–362.
140. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 2010;33:2692–6.
141. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;1–11.
142. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, 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.
143. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518–2527.
144. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790–1709.
145. Kirk AF, Barnett J, Mutrie N. Physical activity consultation for people with Type 2 diabetes: evidence and guidelines. *Diabet Med* 2007;24:809–816.
146. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412.
147. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, 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.
148. Willi C, Bodenmann P, Ghali WA, et al. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:2654–2664.
149. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362:847–852.
150. Brunnhuber K, Cummings K, Feit S, et al. Putting evidence into practice: Smoking cessation BMJ Group 2007.
151. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–986.
152. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–853.
153. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854–865.
154. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
155. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
156. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591.
157. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007;30:2399–2400.
158. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225–232.
159. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
160. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
161. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
162. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, et al. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343: d6898.
163. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289–1298.
164. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233–240.
165. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222.
166. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, 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.

167. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Eng J Med* 2011;364:818–828.
168. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Eng J Med* 2012;367:319–328.
169. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.
170. Farmer AJ, Wade AN, French DP, 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.
171. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011;34:2237–2243.
172. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–494.
173. Raz I, Wilson PW, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381–386.
174. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, et al. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care* 2011;34:1511–1513.
175. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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 randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
176. Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1: CD002967.
177. Holstein A, Stumvoll M. Contraindications can damage your health: is metformin a case in point? *Diabetologia* 2005;48:2454–2459.
178. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457–2471.
179. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221–228.
180. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463–1476.
181. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab* 2010;36 Suppl 3: S64–74.
182. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2: S132–7.
183. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:493–503.
184. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab* 2011;12:57–69.
185. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al. The effect of intensive glycaemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes* 2006;55:3556–3565.
186. Soedamah-Muthu SS, Colhoun HM, Abrahamian H, et al. Trends in hypertension management in Type 1 diabetes across Europe, 1989/1990–1997/1999. *Diabetologia* 2002;45:1362–1371.
187. Nilsson PM, Cederholm J, Zethelius BR, et al. Trends in blood pressure control in patients with type 2 diabetes: data from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Blood Press* 2011;20:348–354.
188. Redon J, Cifkova R, Laurent S, et al. Mechanisms of hypertension in the cardiometabolic syndrome. *J Hypertens* 2009;27:441–451.
189. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens Suppl* 2003;21: S25–30.
190. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–234.
191. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–713.
192. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585.
193. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, 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.
194. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1565–1576.
195. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
196. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–419.
197. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799–2810.
198. Tatti P, Pahor M, Byington RP, et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597–603.
199. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, et al. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338:645–652.
200. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, et al. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091–2096.
201. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;18:1671–1675.
202. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359–365.
203. Mancia G, Brown M, Castaigne A, et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431–436.
204. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, 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.
205. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, 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.
206. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, 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.
207. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77–85.
208. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.
209. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213.
210. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
211. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Exploring the optimal combination therapy in hypertensive patients with diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1349–1361.
212. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, et al. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165:1410–1419.
213. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden L. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:216–223.
214. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121–2158.
215. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013;34:2159–2219.
216. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225–1236.
217. Fabbri E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679–689.
218. Taskinen MR, Adiels M, Westerbacka J, et al. Dual metabolic defects are required to produce hypertriglyceridemia in obese subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:2144–2150.
219. McQuaid SE, Hodson L, Neville MJ, et al. Downregulation of adipose tissue fatty acid trafficking in obesity: a driver for ectopic fat deposition? *Diabetes* 2011;60:47–55.
220. Kotseva K, Stagmo M, De Bacquer D, et al. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. *Atherosclerosis* 2008;197:710–717.

221. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:121–137.
222. Eriksson M, Zethelius B, Eeg-Olofsson K, et al. Blood lipids in 75,048 type 2 diabetic patients: a population-based survey from the Swedish National diabetes register. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18:97–105.
223. Eliasson B, Svensson AM, Miftaraj M, et al. Clinical use and effectiveness of lipid lowering therapies in diabetes mellitus: an observational study from the Swedish National Diabetes Register. *PLoS One* 2011; 6:e18744.
224. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, 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.
225. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123:2292–2333.
226. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007; 357:1301–1310.
227. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, 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.
228. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32:493–498.
229. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563–1574.
230. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, et al. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53:1846–1855.
231. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, et al. Major lipids, apolipoproteins and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302:1993–2000.
232. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of 40,000 patients. *Eur Heart J* 2011; 32:1409–1415.
233. Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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.
234. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117–125.
235. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:438–445.
236. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, et al. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:255–262.
237. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:615–628.
238. Baigent C, Landray MJ, Reith C, 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.
239. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685–696.
240. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005–2016.
241. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, 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.
242. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370:1781–1790.
243. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, 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.
244. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010; 375:735–742.
245. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305:2556–2564.
246. Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk-diabetes. *Lancet* 2010; 375:700–701.
247. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380:581–590.
248. Keech A, Simes RJ, Barter P, 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.
249. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, et al. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57:267–272.
250. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375:1875–1884.
251. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357:2109–2122.
252. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367:2089–2099.
253. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther* 2010; 126:314–345.
254. Lee JM, Robson MD, Yu LM, et al. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:1787–1794.
255. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365:2255–2267.
256. HPS2-THRIVE. www.thrivestudy.org (21 August 2013).
257. Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:804–811.
258. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5:319–335.
259. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482–2494.
260. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1282–1291.
261. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2010; 8:828–837.
262. Davi G, Catalano I, Aversa M, Notarbartolo A, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322:1769–1774.
263. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005; 353:2373–2383.
264. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010; 121:2694–2701.
265. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, 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.
266. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, et al. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes* 2007; 56:3014–3019.
267. Evangelista V, de Berardis G, Totani L, et al. Persistent platelet activation in patients with type 2 diabetes treated with low doses of aspirin. *J Thromb Haemost* 2007; 5:2197–2203.
268. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, 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.
269. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, et al. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2012; 164:600–606 e1.
270. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: I. Prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ* 1994; 308:81–106.
271. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3671–3689.
272. Belch J, MacCuish A, Campbell I, 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.
273. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 300:2134–2141.
274. Baigent C, Blackwell L, Collins R, 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.
275. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006; 4:22.

276. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922–2932.
277. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–1339.
278. Dasgupta A, Steinhilber SR, Bhatt DL, 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.
279. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
280. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, 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.
281. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
282. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, 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.
283. James S, Budaj A, Aylward P, 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.
284. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
285. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90:625–628.
286. NgAC, DelgadoV, Djaber R, et al. Multimodality imaging in diabetic heart disease. *Curr Probl Cardiol* 2011;36:9–47.
287. van Dieren S, Peelen LM, Nothlings U, et al. External validation of the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) risk engine in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:264–270.
288. Janssen PG, Gorter KJ, Stolk RP, Rutten GE. Randomised controlled trial of intensive multifactorial treatment for cardiovascular risk in patients with screen-detected type 2 diabetes: 1-year data from the ADDITION Netherlands study. *Br J Gen Pract* 2009;59:43–48.
289. Simmons RK, Sharp SJ, Sandbaek A et al. Does early intensive multifactorial treatment reduce total cardiovascular burden in individuals with screen-detected diabetes? Findings from the ADDITION-Europe cluster-randomized trial. *Diabet Med* 2012;29: e409–e416.
290. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617–622.
291. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.
292. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, et al. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care* 2008;31:1510–1515.
293. Abbasi F, Chen YD, Farin HM, et al. Comparison of three treatment approaches to decreasing cardiovascular disease risk in nondiabetic insulin-resistant dyslipidemic subjects. *Am J Cardiol* 2008;102:64–69.
294. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140–2144.
295. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880–1890.
296. Lenzen M, Ryden L, Ohrvik J, et al. Diabetes known or newly detected, but not impaired glucose regulation, has a negative influence on 1-year outcome in patients with coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2006;27:2969–2974.
297. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, et al. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004;25:1990–1997.
298. Meisinger C, Heier M, von Scheidt W, et al. Gender-Specific short and long-term mortality in diabetic versus nondiabetic patients with incident acute myocardial infarction in the reperfusion era (the MONICA/KORA Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol* 2010;106:1680–1684.
299. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334.
300. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, et al. Diabetes, insulin resistance and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2770–2776.
301. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation* 2008;117:2172–2177.
302. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004; 164:1457–1463.
303. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, et al. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585–591.
304. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
305. Fox K, GarciaMA, Ardissino D, 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.
306. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, 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.
307. Steg PG, James SK, Atar D, 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.
308. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
309. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;10:423–428.
310. Kjekshus J, Gilpin E, Cali G, et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11:43–50.
311. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin* 2010;26:615–629.
312. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. 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* 2000;342:145–153.
313. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, et al. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005;26:1369–1378.
314. Anselmino M, Ohrvik J, Ryden L. Resting heart rate in patients with stable coronary artery disease and diabetes: a report from the euro heart survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2010;31:3040–3045.
315. Borer JS, Tardif JC. Efficacy of ivabradine, a selective I (f) inhibitor, in patients with chronic stable angina pectoris and diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105:29–35.
316. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
317. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–2190.
318. Valentine N, Van de Laar FA, van Driel ML. Adenosine-diphosphate (ADP) receptor antagonists for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;11: CD005449.
319. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein K. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773–778.
320. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008; 117:1018–1027.
321. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827–1831.
322. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:178–180.
323. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26:1255–1261.
324. Kloner RA, Nesto RW. Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction: continuing controversy over cardioprotection. *Circulation* 2008;117:2523–2533.
325. Selker HP, Beshansky JR, Sheehan PR, et al. Out-of-hospital administration of intravenous glucose-insulin-potassium in patients with suspected acute coronary syndromes: the IMMEDIATE randomized controlled trial. *JAMA* 2012;307:1925–1933.
326. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57–65.
327. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, 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.
328. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765–770.
329. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term

- survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512–1515.
330. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, et al. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997;34:248–253.
 331. Zhao YT, Weng CL, Chen ML, 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.
 332. Fisher M. Impact of hypoglycaemia on coronary artery disease and hypertension. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:456–459.
 333. Heller SR. Cardiac arrhythmias in hypoglycaemia. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:461–465.
 334. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:1555–1564.
 335. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenström A, et al. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart* 2009;95:721–727.
 336. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, et al. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:766–774.
 337. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, et 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.
 338. Rana JS, Venkitchalam L, Selzer F, et al. Evolution of percutaneous coronary intervention in patients with diabetes: a report from the National Heart, Lung and Blood Institute-sponsored PTCA (1985–1986) and Dynamic (1997–2006) Registries. *Diabetes Care* 2010;33:1976–1982.
 339. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515.
 340. Lagerqvist B, Husted S, Konrny F, et al. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998–1004.
 341. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, et al. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:858–864.
 342. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, 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.
 343. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1353–1359.
 344. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395–2407.
 345. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, 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.
 346. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–972.
 347. Banning AP, Westaby S, Morice MC, 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.
 348. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013.
 349. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, 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.
 350. Hannan EL, Wu C, Walford G, et al. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331–341.
 351. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, et al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467–1476.
 352. Kim WJ, Park DW, Yun SC, Lee JY, et al. Impact of diabetes mellitus on the treatment effect of percutaneous or surgical revascularization for patients with unprotected left main coronary artery disease: a subgroup analysis of the MAIN-COMPARE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:956–963.
 353. Sarno G, Lagerqvist B, Frobert O, et al. Lower risk of stent thrombosis and restenosis with unrestricted use of 'new-generation' drug-eluting stents: a report from the nationwide Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *Eur Heart J* 2012;33:606–613.
 354. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D, et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012;379:1393–1402.
 355. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–2384.
 356. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Cost-Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention with Drug Eluting Stents versus Bypass Surgery for Patients with Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease: Results from the FREEDOM Trial. *Circulation* 2012.
 357. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, 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* 2005;112:2175–2183.
 358. Stettler C, Allemann S, Wandel S, et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;337: a1331.
 359. Mulukutla SR, Vlachos HA, Marroquin OC, 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.
 360. Kereiakes DJ, Cutlip DE, Applegate RJ, 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.
 361. Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, 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.
 362. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569–578.
 363. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–2217.
 364. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, 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.
 365. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA, et al. Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:710–715.
 366. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, et al. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2013;95:862–869.
 367. Locker C, Mohr R, Lev-Ran O, et al. Comparison of bilateral thoracic artery grafting with percutaneous coronary interventions in diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2004;78:471–475.
 368. Ascione R, Rogers CA, Rajakaruna C, Angelini GD. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2008;118:113–123.
 369. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, et al. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008;29:166–176.
 370. Zeller M, Danchin N, Simon D, et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4993–5002.
 371. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, 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.
 372. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, et al. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:543–551.
 373. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, et al. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2529–2540.
 374. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, 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.
 375. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, et al. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105:373–377.
 376. Seferovic Mitrovic JP, Seferovic PM, Vujisic Tescic B, et al. Predictors of diabetic cardiomyopathy in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2012;156:219–221.
 377. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;28:612–616.
 378. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699–703.

379. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:45–51.
380. He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996–1002.
381. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:2154–2162.
382. Vaur L, Gueret P, Lievre M, et al. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 Diabetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003;26:855–860.
383. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, et al. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1224–1240.
384. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab* 1997;23:213–218.
385. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Gudnason V, et al. Increasing glucose levels and BMI predict future heart failure experience from the Reykjavik Study. *European journal of heart failure* 2007;9(10):1051–7.
386. Jarnert C, Melcher A, Caidahl K, et al. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1080–1087.
387. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1943–1949.
388. Nagueh SF, Appleton CP, Gilbert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
389. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, 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.
390. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, 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.
391. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, 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.
392. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, et al. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107:1291–1296.
393. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:771–777.
394. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, 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.
395. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, et al. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21:1967–1978.
396. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, 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.
397. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752–760.
398. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, 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.
399. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–776.
400. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477–1490.
401. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146:848–853.
402. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
403. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
404. Wlodarczyk JH, Keogh A, Smith K, McCosker C. CHART: congestive cardiac failure in hospitals, an Australian review of treatment. *Heart Lung Circ* 2003;12:94–102.
405. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, 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.
406. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, 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.
407. MacDonald MR, Petrie MC, Fisher M, McMurray JJ. Pharmacologic management of patients with both heart failure and diabetes. *Curr Heart Fail Rep* 2009;6:126–132.
408. Giugliano D, Acampora R, Marfella R, et al. Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:955–959.
409. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Antihypertensives and the risk of serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *JAMA* 1997;278:40–43.
410. Kostis JB, Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2005;18:731–737.
411. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
412. Fernandez HM, Leipzig RM. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2000;342:132.
413. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
414. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
415. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1143–1153.
416. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
417. Mehra MR, Kobashigawa J, Starling R, et al. Listing criteria for heart transplantation: International Society for Heart and Lung Transplantation guidelines for the care of cardiac transplant candidates: 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:1024–1042.
418. Kilic A, Weiss ES, George TJ, et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thor Surg* 2012;93:699–704.
419. Gitt AK, Halle M, Hanefeld M, et al. Should antidiabetic treatment of type 2 diabetes in patients with heart failure differ from that in patients without? *Eur J Heart Fail* 2012;14:1389–1400.
420. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335:497.
421. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circulation*. *Heart failure* 2011;4:53–58.
422. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583–590.
423. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, et al. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U. K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213–1218.
424. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345–2351.
425. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, 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.
426. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis. *N Engl J Med* 2007;357:28–38.
427. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694–699.
428. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, et al. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose? Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I (f) inhibitor ivabradine Trial) Study. 2012. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1938–1945
429. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.
430. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–2461.
431. Levy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028–3035.
432. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, et al. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk

- factors and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–484.
433. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. *The Framingham Heart Study*. *JAMA* 1994;271:840–844.
 434. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009;373:739–745.
 435. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care* 2009;32:1851–1856.
 436. Du X, Ninomiya T, de Galan B, 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.
 437. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295–304.
 438. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–554.
 439. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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.
 440. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385–1413.
 441. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131:492–501.
 442. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–1912.
 443. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360 (20):2066–78.
 444. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–1151.
 445. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;364:806–817.
 446. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2011;365:981–992.
 447. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Eng J Med* 2011;365:883–891.
 448. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. 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.
 449. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473–1482.
 450. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374–1450.
 451. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205–212.
 452. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, et al. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107:2096–2101.
 453. Balkau B, Jouven X, Ducimetiere P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999;354:1968–1969.
 454. Curb JD, Rodriguez BL, Burchfiel CM, et al. Sudden death, impaired glucose tolerance and diabetes in Japanese American men. *Circulation* 1995;91:2591–2595.
 455. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, et al. Diabetes, glucose level and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26:2142–2147.
 456. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, et al. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010;47 (Suppl 1):161–168.
 457. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377–1385.
 458. Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, et al. Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm* 2010;7:1396–1403.
 459. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, 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.
 460. O'Brien IA, McFadden JP, Corral RJ. The influence of autonomic neuropathy on mortality in insulin-dependent diabetes. *Q J Med* 1991;79:495–502.
 461. Forsen A, Kangro M, Sterner G, et al. A 14-year prospective study of autonomic nerve function in Type 1 diabetic patients: association with nephropathy. *Diabet Med* 2004;21:852–858.
 462. Veglio M, Chinaglia A, Cavallo-Perin P. QT interval, cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes. *J Endocrinol Invest* 2004;27:175–181.
 463. Rozanski GJ, Xu Z. A metabolic mechanism for cardiac K⁺ channel remodeling. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002;29:132–137.
 464. Ewing DJ, Campbell IW, Clarke BF. The natural history of diabetic autonomic neuropathy. *The Quarterly Journal of Medicine* 1980;49:95–108.
 465. Gerritsen J, Dekker JM, TenVoorde BJ, et al. Glucose tolerance and other determinants of cardiovascular autonomic function: the Hoorn Study. *Diabetologia* 2000;43:561–570.
 466. Ewing DJ, Boland O, Neilson JM, et al. Autonomic neuropathy, QT interval lengthening and unexpected deaths in male diabetic patients. *Diabetologia* 1991;34:182–185.
 467. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes: the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009;52:42–45.
 468. Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, et al. Association of hyperglycemia with reduced heart rate variability (The Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 2000;86:309–312.
 469. Valensi P, Extramiana F, Lange C, et al. Influence of blood glucose on heart rate and cardiac autonomic function. The DESIR study. *Diabet Med* 2011;28:440–449.
 470. Schroeder EB, Chambless LE, Liao D, et al. Diabetes, glucose, insulin and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2005;28:668–674.
 471. Barthel P, Bauer A, Muller A, et al. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2011;34:1833–1837.
 472. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895–1901.
 473. Suarez GA, Clark VM, Norell JE, et al. Sudden cardiac death in diabetes mellitus: risk factors in the Rochester diabetic neuropathy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:240–245.
 474. Ziegler D, Zentel CP, Perz S, et al. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008;31:556–561.
 475. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, 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.
 476. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, et al. Smoking, lipids, glucose intolerance and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331–340.
 477. Criqui MH. Peripheral arterial disease: epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001;6:3–7.
 478. Bots ML, Breslau PJ, Briet E, et al. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension* 1992;19:717–720.
 479. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:44–51.
 480. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, et al. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752–1760.
 481. Ferrieres J, Cambou JP, Gayet JL, et al. Prognosis of patients with atherothrombotic disease: a prospective survey in a non-hospital setting. *Int J Cardiol* 2006;112:302–307.
 482. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, 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.
 483. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:341–347.
 484. Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2009;30:834–839.
 485. Campbell WB, Ponette D, Sugiono M. Long-term results following operation for diabetic foot problems: arterial disease confers a poor prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:174–177.
 486. Stettler C, Allemann S, Juni P, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27–38.
 487. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, et al. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009;120:2053–2061.
 488. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *Am J Prev Med* 2005;29:68–74.
 489. de L II, Hoeks SE, van Gestel YR, et al. The prognostic value of impaired walking distance on long-term outcome in patients with known or suspected peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:482–487.
 490. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, et al. Home versus center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;1: CD004017.
 491. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, et al. Drug therapy for improving walking distance

- in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:463–474.
492. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769–1776.
493. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;87:1284–1286.
494. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645–654.
495. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;261:276–284.
496. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences and medical therapy: Part II. *Circulation* 2003;108:1655–1661.
497. Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C, et al. Chapter V: Diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42: S60–74.
498. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035–2038.
499. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, et al. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke* 2007;38:1154–1160.
500. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, et al. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559–2566.
501. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379–1387.
502. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, 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.
503. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005;366:29–36.
504. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356–360.
505. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813–1821.
506. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better?: a long-term epidemiological perspective. *Diabetes* 2010;59:1853–1860.
507. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497–503.
508. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, et al. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2307–2313.
509. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, et al. Diabetic Retinopathy, its Progression and Incident Cardiovascular Events in the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 2012.
510. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ Res* 2010; 107:1058–1070.
511. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med* 2011;171:412–420.
512. Beulens JW, Patel A, Vingerling JR, et al. Effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on the incidence and progression of retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:2027–2036.
513. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233–244.
514. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–430.
515. The effect of intensive diabetes treatment on the progression of diabetic retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1995;113:36–51.
516. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolje AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009;151:11–20, W3–4.
517. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40–51.
518. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM. *Diabetes* 1998;47:1507–1511.
519. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370–379.
520. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
521. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253–259.
522. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
523. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860.
524. Sjolje AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1385–1393.
525. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebocontrolled trials. *Lancet* 2008;372:1394–1402.
526. Herz M, Gaspari F, Perico N, et al. Effects of high dose aloglitazar on renal function in patients with type 2 diabetes. *Int J Cardiol* 2011;151:136–142.
527. Davis TM, Ting R, Best JD, 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.
528. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, et al. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol* 2010;6:494–508.
529. Pfeffer MA, Burdman EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361:2019–2032.
530. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2003;26:226–229.
531. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399–2405.
532. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615–625.
533. Frampton JE. Ranibizumab: in diabetic macular oedema. *Drugs* 2012;72:509–523.
534. Lewin SA, Skea ZC, Entwistle V, et al. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4: CD003267.
535. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RD. Group based training for selfmanagement strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2: CD003417.
536. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26:3230–3236.
537. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, 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.
538. Tierney S, Mamas M, Woods S, et al. What strategies are effective for exercise adherence in heart failure? A systematic review of controlled studies. *Heart Fail Rev* 2012;17:107–115.
539. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2: CD000011.
540. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messeri FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713–719.
541. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, et al. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res* 2007;7:55.
542. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen T, Christensen B. Motivational interviewing: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2005;55:305–312.
543. Aschner P, LaSalle J, McGill M. The team approach to diabetes management: partnering with patients. *Int J Clin Pract Suppl* 2007;22–30.
544. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–819.
545. Allen JK, Dennison CR. Randomized trials of nursing interventions for secondary prevention in patients with coronary artery disease and heart failure: systematic review. *J Cardiovasc Nurs* 2010;25:207–220.
546. Berra K. Does Nurse Case Management Improve Implementation of Guidelines for Cardiovascular Disease Risk Reduction? *J Cardiovasc Nurs* 2011;26:145–167.