



Guía ESC 2023

sobre el tratamiento de
la enfermedad cardiovascular
en pacientes con diabetes

Desarrollada por el Grupo de Trabajo para
el manejo de enfermedad cardiovascular
en los pacientes con diabetes de la Sociedad
Europea de Cardiología (ESC)



ESC

European Society
of Cardiology

SEC: 2024-B



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
CARDIOLOGÍA
Publicación oficial

Guía ESC 2023 sobre el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes

Desarrollada por el Grupo de Trabajo para el manejo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)

Traducción de la Sociedad Española de Cardiología de la guía original *2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes* (<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>); la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) no es responsable del contenido de esta traducción.

©The European Society of Cardiology 2022. Reservados todos los derechos. Para la solicitud de autorizaciones, contacte con: journals.permissions@oup.com

Autores/miembros del Grupo de Trabajo: Nikolaus Marx ^{*†}, (coordinador) (Alemania), Massimo Federici ^{*†}, (coordinador) (Italia), Katharina Schütt [‡], (coordinadora del Grupo de Trabajo) (Alemania), Dirk Müller-Wieland [‡], (coordinador del Grupo de Trabajo) (Alemania), Ramzi A. Ajjan (Reino Unido), Manuel J. Antunes (Portugal), Ruxandra M. Christodorescu (Rumanía), Carolyn Crawford (Reino Unido), Emanuele Di Angelantonio (Reino Unido/Italia), Björn Eliasson (Suecia), Christine Espinola-Klein (Alemania), Laurent Fauchier (Francia), Martin Halle (Alemania), William G. Herrington (Reino Unido), Alexandra Kautzky-Willer (Austria), Ekaterini Lambrinou (Chipre), Maciej Lesiak (Polonia), Maddalena Lettino (Italia), Darren K. McGuire (Estados Unidos de América), Wilfried Mullens (Bélgica), Bianca Rocca (Italia), Naveed Sattar (Reino Unido) y el Grupo de Documentos científicos de la ESC.

Revisores del documento: Eva Prescott, (coordinadora de la revisión de las guías de práctica clínica) (Dinamarca), Francesco Cosentino, (coordinador de la revisión de las guías de práctica clínica) (Suecia), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Sotiris Antoniou (Reino Unido), Riccardo Asteggiano (Italia), Iris Baumgartner (Suiza), Sergio Buccheri (Suecia), Hector Bueno (España), Jelena Čelutkienė (Lituania), Alaide Chieffo (Italia), Christina Christersson (Suecia), Andrew Coats (Reino Unido), Bernard Cosyns (Bélgica), Martin Czerny (Alemania), Christi Deaton (Reino Unido), Volkmar Falk (Alemania), Brian A. Ference (Reino Unido), Gerasimos Filippatos (Grecia), Miles Fisher (Reino Unido), Heikki Huikuri (Finlandia), Borja Ibáñez (España), Tiny Jaarsma (Suecia), Stefan James (Suecia), Kamlesh Khunti (Reino Unido), Lars Køber (Dinamarca), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Basil S. Lewis (Israel), Maja-Lisa Løchen (Noruega), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (Reino Unido), Richard Mindham (Reino Unido), Lis Neubeck (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Gianfranco Parati (Italia), Agnes A. Pasquet (Bélgica), Carlo Patrono (Italia), Steffen E. Petersen (Reino Unido), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Amina Rakisheva (Kazajistán), Xavier Rosselló (España), Peter Rossing (Dinamarca), Lars Rydén (Suecia), Eberhard Standl (Alemania), Lale Tokgozoglu (Turquía), Rhian M. Touyz (Canadá/Reino Unido), Frank Visseren (Países Bajos), Massimo Volpe (Italia), Christiaan Vrints (Bélgica) y Jens Cosedis Nielsen (Reino Unido).

Véase contenido relacionado: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>

***Autores para correspondencia:** Nikolaus Marx, Department of Internal Medicine I, Cardiology, RWTH Aachen University, Aachen, Alemania. Tel: +49 241 80-89300, E-mail: nmarx@ukaachen.de; y Massimo Federici, Department of Systems Medicine, University of

Rome Tor Vergata, Roma, Italia, y Center for Atherosclerosis, Policlinico Tor Vergata, Roma, Italia. Tel: +39 06 20902085, E-mail: federicm@uniroma2.it

Los dos coordinadores del grupo de trabajo contribuyeron de la misma forma al documento.

Versión en español traducida por Elena Avanzas; traducción revisada por Lucía Matute Blanco (Grupo Jóvenes Cardiólogos de la Sociedad Española de Cardiología) y Pilar Mazón Ramos y Raquel Campuzano Ruíz, coordinadoras del Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Cardiología para esta guía.

Las afiliaciones de los autores/miembros del Grupo de Trabajo se detallan en la información sobre los autores.

Comité de la ESC para las guías de práctica clínica (GPC): listado en el anexo.

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

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

Consejos: *Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension.*

Grupos de trabajo: *Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Thrombosis.*

Foro de pacientes

El contenido de esta GPC de la ESC se ha publicado exclusivamente para uso personal y educativo. No se autoriza su uso comercial. No se autoriza la traducción o reproducción de ningún fragmento de esta guía sin la autorización escrita de la ESC. La autorización

se solicitará por escrito a *Oxford University Press*, editorial de *European Heart Journal* y representante autorizado de la ESC para tales permisos (journals.permissions@oup.com).

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

Las declaraciones de conflicto de intereses de los expertos que participaron en el desarrollo de esta guía se recogen en un informe publicado simultáneamente en el documento de material adicional. Este informe está disponible en la página web de la ESC (www.escardio.org/guidelines). El anexo de material adicional, solo disponible online y en inglés, incluye información básica y discusiones detalladas sobre los datos que sirven de base a esta guía y se encuentra disponible en la página web del *European Heart Journal*, así como los capítulos correspondientes de ESC CardioMed.

Véase la publicación *on-line* de *European Heart Journal* para acceder al material suplementario que incluye información adicional y tablas de evidencia.

Palabras clave

Guías · Enfermedad arterial periférica y aórtica · Arritmias · Fibrilación auricular · Enfermedad cardiovascular · Evaluación del riesgo cardiovascular · Insuficiencia renal crónica · Enfermedad coronaria · Diabetes mellitus · Insuficiencia cardíaca · Atención centrada en el paciente · Tratamiento farmacológico · Prevención · Factores de riesgo

CONTENIDO

1. Preámbulo	8	5.3.2.1. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4	27
2. Introducción	8	5.3.2.2. Lixisenatida y exenatida	27
2.1. Figura central	10	5.3.2.3. Insulina	27
2.2. ¿Qué hay de nuevo en la edición de 2023?	11	5.3.2.4. Climepirida	28
3. Diagnóstico de diabetes	15	5.3.3. Consideraciones cardiovasculares de antihiperglucemiantes antiguos no testados en ensayos específicos de resultados cardiovasculares	28
3.1. Criterios de laboratorio para el diagnóstico de diabetes y prediabetes	15	5.3.3.1. Metformina	28
3.1.1. Glucemia en ayunas	15	5.3.3.2. Sulfonilureas	28
3.1.2. Test de sobrecarga de glucosa a las dos horas y determinación aleatoria de glucosa	15	5.3.4. Consideraciones especiales	28
3.1.3. Hemoglobina glicosilada	15	5.3.4.1. Hipoglucemia y riesgo cardiovascular	28
3.2. Clasificación de diabetes	17	5.3.4.2. Efectos sobre el peso corporal	29
3.2.1. Diabetes tipo 1	17	5.3.5. Implicaciones de los resultados cardiovasculares de ensayos específicos con antihiperglucemiantes	29
3.2.2. Diabetes tipo 2	17	5.4. Presión arterial y diabetes	31
3.2.3. Diabetes monogénica	17	5.4.1. Cribado y diagnóstico	31
3.2.4. Diabetes secundaria e hiperglucemia por estrés	17	5.4.2. Objetivos de tratamiento	32
3.2.5. Diabetes gestacional	17	5.4.3. Tratamiento de la hipertensión	33
3.2.6. Ampliación de la clasificación de subgrupos de diabetes de tipo 2	17	5.4.3.1. Efectos de la intervención en el estilo de vida y la pérdida de peso	33
3.3. Cribado de la diabetes	17	5.4.3.2. Tratamientos farmacológicos en los pacientes con diabetes	33
4. Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2	18	5.4.3.3. Cambios en la presión arterial con antihiperglucemiantes	33
4.1. Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2	18	5.4.4. Aspectos específicos del sexo	33
4.1.1. Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2	18	5.5. Lípidos y diabetes	34
4.1.2. SCORE2-Diabetes: estimación del riesgo cardiovascular a 10 años	18	5.5.1. Objetivos de tratamiento	34
5. Reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes: objetivos y tratamientos	20	5.5.2. Hipolipemiantes	34
5.1. Estilo de vida y diabetes	20	5.5.2.1. Estatinas	34
5.1.1. Pérdida de peso	20	5.5.2.2. Ezetimiba	35
5.1.2. Cambios en la dieta o la nutrición	21	5.5.2.3. Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9	35
5.1.3. Aumento de la actividad física y el ejercicio	21	5.5.2.4. Fibratos y otros tratamientos reductores de triglicéridos	36
5.1.4. Deshabitación tabáquica	22	5.5.3. Nuevos fármacos reductores de colesterol	36
5.2. Objetivos glucémicos	22	5.5.3.1. Inclisirán	36
5.2.1. El papel de la hemoglobina glicosilada	22	5.5.3.2. Ácido bempedoico	36
5.2.2. Objetivos glucémicos adicionales	22	5.6. Tratamiento antitrombótico y diabetes	36
5.2.3. Control glucémico tras eventos vasculares	23	5.6.1. Pacientes sin antecedentes de enfermedad aterosclerótica sintomática o revascularización	37
5.3. Reducción del riesgo de enfermedad aterosclerótica con antihiperglucemiantes en la diabetes	24	5.6.2. Pacientes con enfermedad aterosclerótica y/o revascularización sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo	38
5.3.1. Antihiperglucemiantes con eficacia cardiovascular demostrada en los ensayos específicos de resultados cardiovasculares	24	5.6.2.1. Síndromes coronarios crónicos	38
5.3.1.1. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2	24	5.6.2.2. Síndromes coronarios agudos	39
5.3.1.2. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1	25	5.6.2.2.1. Manejo perioperatorio.	39
5.3.1.3. Pioglitazona	27	5.6.2.2.2. Manejo posoperatorio	39
5.3.2. Antihiperglucemiantes con seguridad cardiovascular, pero sin aumento demostrado de la eficacia en ensayos específicos de resultados cardiovasculares	27	5.6.2.2.3. Prolongación del tratamiento antiagregante plaquetario doble tras síndrome coronario agudo	39
		5.6.2.2.4. Reducción o desescalada del tratamiento antiagregante plaquetario doble tras síndrome coronario agudo en diabetes	39
		5.6.3. Pacientes con enfermedad aterosclerótica y/o revascularización que requieren anticoagulación oral a largo plazo	41
		5.6.4. Prevención de los sangrados gastrointestinales	41
		5.7. Manejo global de los factores de riesgo en la diabetes	42
		6. Manejo de la enfermedad coronaria y la diabetes	43
		6.1. Síndromes coronarios crónicos y diabetes	43

6.1.1. Presentación clínica	43	8.1. Fibrilación auricular y diabetes	57
6.1.2. Cribado y diagnóstico	44	8.1.1. Epidemiología de la fibrilación auricular y su asociación con la diabetes	57
6.1.3. Manejo	44	8.1.2. Cribado y manejo de la fibrilación auricular en los con diabetes	57
6.1.3.1. Tratamiento farmacológico	44	8.1.3. Prevención del ictus en los pacientes con fibrilación auricular y diabetes	59
6.1.3.1.1. Antihiperglucemiantes	44	8.2. Arritmias ventriculares y riesgo de muerte súbita cardiaca en la diabetes	59
6.1.3.1.2. Otros medicamentos	44		
6.1.3.2. Revascularización	44	9. Insuficiencia renal crónica y diabetes	60
6.2. Síndromes coronarios agudos y diabetes	45	9.1. Definición, clasificación y cribado de la insuficiencia renal crónica	60
6.2.1. Presentación clínica y diagnóstico	45	9.2. Manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular y fallo renal en los pacientes con insuficiencia renal crónica y diabetes	61
6.2.2. Manejo	45	9.3. Presión arterial y control glucémico en los pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica	63
6.2.2.1. Tratamiento farmacológico	45	9.4. El papel del tratamiento antitrombótico y las estrategias invasivas en el manejo de la enfermedad aterosclerótica en los pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica	65
6.2.2.2. Control de la glucosa en los pacientes con síndrome coronario agudo	45	10. Enfermedad arterial periférica y/o aórtica y diabetes	66
6.2.2.3. Estrategias de reperfusión en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST	46	10.1. El impacto de la diabetes en la aterosclerosis periférica	66
6.2.2.4. Tiempo óptimo de programación de las estrategias invasivas en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST	46	10.1.1. Diabetes y enfermedad arterial de las extremidades inferiores	66
6.3. Isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva en la diabetes	46	10.1.2. Diabetes y enfermedad carotídea	68
		10.2. Diabetes y aneurisma aórtico	68
7. Insuficiencia cardiaca y diabetes	46	11. Diabetes tipo 1 y enfermedad cardiovascular	69
7.1. Definición y fisiopatología	46	11.1. Evaluación del riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 1	69
7.2. Epidemiología y pronóstico	47	11.2. Manejo del riesgo cardiovascular	70
7.3. Cribado y diagnóstico	47	11.2.1. Ejercicio y estilo de vida	70
7.4. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes	49	11.2.2. Hipolipemiantes	70
7.4.1. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida	49	11.2.3. Presión arterial	70
7.4.1.1. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2	49	11.2.4. Tratamiento antiagregante plaquetario	70
7.4.1.2. Inhibidor del receptor angiotensina-nepilisinasa e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	50	11.3. Antihiperglucemiantes distintos a la insulina	70
7.4.1.3. Antagonistas de los receptores mineralocorticoides	50	11.4. Protección renal en la diabetes tipo 1	70
7.4.1.4. Betabloqueantes	50	12. Atención centrada en las personas	70
7.4.1.5. Antagonistas del receptor de angiotensina II	50	13. Recomendaciones prácticas	72
7.4.1.6. Ivabradina	51	14. Mensajes clave	72
7.4.1.7. Hidralazina y dinitrato de isosorbida	51	15. Lagunas en la evidencia	74
7.4.1.8. Digoxina	51	16. Diferencias entre sexos	75
7.4.1.9. Diuréticos	51	17. Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no	75
7.4.1.10. Tratamientos con dispositivos y cirugía	51	18. Indicadores de calidad	80
7.4.2. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida	52	19. Material suplementario	80
7.4.3. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada	52	20. Declaración sobre la disponibilidad de los datos	80
7.5. Perfil de toxicidad de los antihiperglucemiantes en los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes	52	21. Información sobre los autores	80
7.5.1. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2	52	22. Anexo	81
7.5.2. Agonistas del péptido 1 similar al glucagón	54	23. Agradecimientos	82
7.5.3. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4	54	24. Bibliografía	82
7.5.4. Insulina	54		
7.5.5. Metformina	54		
7.5.6. Sulfonilureas	54		
7.5.7. Tiazolidinedionas	55		
7.5.8. Consideraciones especiales: hipoglucemia y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca	55		
8. Arritmias: fibrilación auricular, arritmias ventriculares y muerte súbita cardiaca en la diabetes	57		

RECOMENDACIONES

Tabla de recomendaciones 1. Recomendaciones para el diagnóstico de la diabetes	18
Tabla de recomendaciones 2. Recomendaciones para la evaluación del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2	19
Tabla de recomendaciones 3. Recomendaciones sobre la pérdida de peso en los pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular	20
Tabla de recomendaciones 4. Recomendaciones sobre nutrición en los pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular	21
Tabla de recomendaciones 5. Recomendaciones sobre actividad física/ejercicio en los pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular	22
Tabla de recomendaciones 6. Recomendaciones para la deshabituación tabáquica en los pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular	22
Tabla de recomendaciones 7. Recomendaciones sobre objetivos glucémicos en los pacientes con diabetes	24
Tabla de recomendaciones 8. Recomendaciones sobre el uso de antihiperoglucemiantes en los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad aterosclerótica para reducir el riesgo cardiovascular	31
Tabla de recomendaciones 9. Recomendaciones sobre el uso de antihiperoglucemiantes en los pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad aterosclerótica o daño de órgano diana grave para reducir el riesgo cardiovascular	31
Tabla de recomendaciones 10. Recomendaciones sobre el manejo de la presión arterial en los pacientes con diabetes	34
Tabla de recomendaciones 11. Recomendaciones para el manejo de la dislipidemia en los pacientes con diabetes	36
Tabla de recomendaciones 12. Recomendaciones para los pacientes con diabetes sin antecedentes de enfermedad aterosclerótica o enfermedad cardiovascular sintomáticas o revascularización	38
Tabla de recomendaciones 13. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico en los pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo o crónico sin indicación de anticoagulación a largo plazo	40
Tabla de recomendaciones 14. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico en los pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo o crónico y/o tras intervención coronaria percutánea con indicación de anticoagulación a largo plazo	41
Tabla de recomendaciones 15. Recomendaciones sobre protección gástrica en los pacientes con diabetes tratados con antitrombóticos	41
Tabla de recomendaciones 16. Recomendaciones sobre el enfoque multifactorial en los pacientes con diabetes tipo 2 con y sin enfermedad cardiovascular	43
Tabla de recomendaciones 17. Recomendaciones sobre revascularización en los pacientes con diabetes	44
Tabla de recomendaciones 18. Recomendaciones sobre el control glucémico en los pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo	45
Tabla de recomendaciones 19. Recomendaciones sobre el cribado y el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes	49

Tabla de recomendaciones 20. Recomendaciones sobre los tratamientos de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y diabetes	51
Tabla de recomendaciones 21. Recomendaciones sobre los tratamientos de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes y fracción de eyección ventricular izquierda superior al 40%	52
Tabla de recomendaciones 22. Recomendaciones sobre antihiperoglucemiantes en los pacientes con diabetes tipo 2 con y sin insuficiencia cardiaca	55
Tabla de recomendaciones 23. Recomendaciones sobre la fibrilación auricular en los pacientes con diabetes	59
Tabla de recomendaciones 24. Recomendaciones para los pacientes con insuficiencia renal crónica y diabetes	65
Tabla de recomendaciones 25. Recomendaciones sobre enfermedad arterial periférica y aórtica en los pacientes con diabetes	68
Tabla de recomendaciones 26. Recomendaciones para los pacientes con diabetes tipo 1	70
Tabla de recomendaciones 27. Recomendaciones para la atención centrada en las personas en la diabetes	7

TABLAS

Tabla 1. Clases de recomendaciones	9
Tabla 2. Niveles de evidencia	9
Tabla 3. ¿Qué hay de nuevo en la edición de 2023?	11
Tabla 4. Recomendaciones revisadas	13
Tabla 5. Conceptos revisados en la guía de 2023	14
Tabla 6. Criterios diagnósticos bioquímicos para la diabetes y la prediabetes según la Organización Mundial de la Salud y la <i>American Diabetes Association</i>	16
Tabla 7. Categorías de riesgo cardiovascular para la diabetes tipo 2	18
Tabla 8. Medición de la presión arterial	32
Tabla 9. Fenotipos de insuficiencia cardiaca según la fracción de eyección	47
Tabla 10. Factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes	47
Tabla 11. Categorías de clasificación KDIGO por tasa de filtrado glomerular y cociente de albúmina-creatinina en orina con una tabla con colores para el riesgo de inicio del tratamiento de sustitución renal	61
Tabla 12. Mensajes clave de la guía sobre qué hacer y qué no	75

FIGURAS

Figura 1. Manejo de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: enfoque clínico y recomendaciones clave.	10
Figura 2. Diagnóstico de diabetes y prediabetes	16
Figura 3. Categorías de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2	19
Figura 4. Guía simple para los objetivos glucémicos en los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular	23
Figura 5. Metaanálisis de los resultados de ensayos cardiovasculares con los inhibidores del cotransportador	

sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo o enfermedad aterosclerótica 25

Figura 6. Metaanálisis de los resultados de ensayos cardiovasculares con agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (análisis de sensibilidad sin ELIXA). Riesgo de complicaciones cardíacas graves y sus componentes 26

Figura 7. Tratamiento antihiper glucemiante en los pacientes con diabetes tipo 2 para la reducción del riesgo cardiovascular según la presencia de enfermedad aterosclerótica/daño de órgano diana grave y estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años con SCORE2-Diabetes. 29

Figura 8. Tratamiento antihiper glucemiante en los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad aterosclerótica para la reducción del riesgo cardiovascular 30

Figura 9. Cribado y diagnóstico de hipertensión en los pacientes con diabetes 32

Figura 10. Recomendaciones sobre los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad según categorías de riesgo cardiovascular en los con diabetes tipo 2 35

Figura 11. Mecanismos que contribuyen a la alteración de la actividad plaquetaria y a la aterotrombosis en los pacientes con diabetes 37

Figura 12. Recomendaciones sobre el tratamiento antiagregante plaquetario en los pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo o crónico sometidos a intervención coronaria percutánea o *bypass* coronario sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo 40

Figura 13. Evaluación de los factores de riesgo del estilo de vida y las recomendaciones escalonadas para el estilo de vida en los pacientes con diabetes 43

Figura 14. Algoritmo diagnóstico para la insuficiencia cardíaca en los pacientes con diabetes 48

Figura 15. Reducción absoluta del riesgo con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en relación al riesgo individual de cada paciente según la tasa de resultados relacionados con la insuficiencia cardíaca en el grupo placebo de los ensayos respectivos 53

Figura 16. Tratamiento antihiper glucemiante para los pacientes con insuficiencia cardíaca y diabetes tipo 2 56

Figura 17. Cribado de la fibrilación auricular en los pacientes con diabetes 58

Figura 18. Tratamiento farmacológico para la reducción del riesgo cardiovascular o de fallo renal en los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica 62

Figura 19. Beneficios y daños absolutos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en los pacientes con y sin diabetes 64

Figura 20. Cribado y manejo de la enfermedad arterial de las extremidades inferiores en los pacientes con diabetes 67

Figura 21. Enfoque centrado en las personas para pacientes con diabetes con o sin enfermedad cardiovascular. 71

ADA	American Diabetes Association
AF	actividad física
AMPA	automedida de la presión arterial por parte del paciente
Angio-TC	angiografía por tomografía computarizada
ARAI	antagonistas del receptor de angiotensina II
arGLP-1	agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1
ARM	antagonistas del receptor de mineralocorticoides
AVK	antagonista de la vitamina K
BCC	bloqueadores de los canales del calcio
BNP	péptido natriurético tipo B
c-HDL	colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
c-LDL	colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
CAC	calcio coronario
CACu	cociente de albúmina-creatinina en orina
CI	cardiopatía isquémica
CV	cardiovascular
DAI	desfibrilador automático implantable
DD	diabetes doble
DPP-4	dipeptidil peptidasa-4
DMG	diabetes mellitus gestacional
DMT1	diabetes mellitus tipo 1
DMT2	diabetes mellitus tipo 2
DOD	daño de órgano diana
EA	enfermedad aterosclerótica
EAP	enfermedad arterial periférica
EC	enfermedad coronaria
ECA	ensayo clínico aleatorizado
ECG	electrocardiograma
ECV	enfermedad cardiovascular
EEII	enfermedad arterial de las extremidades inferiores
ERO	especies reactivas de oxígeno
ESC	Sociedad Europea de Cardiología
FA	fibrilación auricular
FEVI	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
GA	glucemia en ayunas
GBA	glucemia basal alterada
GPC	guías de práctica clínica
HbA1c	hemoglobina glicosilada
HR	<i>hazard ratio</i>
i.v.	intravenoso/a
IAMCEST	infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
IC	insuficiencia cardíaca
ICE	isquemia crítica de las extremidades
ICFEI	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida
ICFEp	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
ICFEr	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
ICP:	intervención coronaria percutánea
IDB	índice dedo-brazo
IECA	inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

ABREVIATURAS

ACO no AVK	anticoagulantes orales no antagonistas a la vitamina K
ACO	anticoagulante oral

IM	infarto de miocardio	SCA-SEST	síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
IMC	índice de masa corporal		
INR	rango internacional normalizado	SCA	síndrome coronario agudo
INRA	inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina	SCC	síndrome coronario crónico
IRC	insuficiencia renal crónica	SGLT2	cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (específicos, medibles, alcanzables, realistas y medibles en el tiempo)
ITB	índice tobillo brazo	SMART	
l.p.m.	latidos por minuto	SRA	sistema renina-angiotensina
MAPA	monitorización ambulatoria de la presión arterial con dispositivo	ST	saturación de transferrina
MCG	monitorización continua de glucosa	TAG	tolerancia alterada a la glucosa
MSC	muerte súbita cardíaca	TAPD	tratamiento antiagregante plaquetario doble
NNH	número necesario de pacientes para causar daño	TAPS	tratamiento antiagregante plaquetario simple
NNT	número de pacientes que es necesario tratar	TAT	tratamiento antitrombótico triple
NT-proBNP	propéptido natriurético cerebral N-terminal	TC	tomografía computarizada
NYHA	<i>New York Heart Association</i>	TFG	tasa de filtrado glomerular
OMS	Organización Mundial de la Salud	TFGe	tasa de filtrado glomerular estimada
OR	<i>odds ratio</i>	TMO	tratamiento médico óptimo
PA	presión arterial	TRC-D	terapia de resincronización cardíaca con un desfibrilador implantable
PAD	presión arterial diastólica		
PAS	presión arterial sistólica	TRC-M	terapia de resincronización cardíaca con un marcapasos
PCSK9	proteína convertidora de subtilisina/kexina tipo 9	TRC	terapia de resincronización cardíaca
PO ₂ Tc	presión de oxígeno transcutánea	TSR	tratamiento de sustitución renal
QTc	intervalo QT corregido	VI	ventricular izquierdo/a
RAR	reducción absoluta del riesgo	Wifi	<i>Wound</i> (herida); <i>Ischemia</i> (isquemia); <i>Foot Infection</i> (infección del pie)
RR	riesgo relativo		

1. PREÁMBULO

Las guías de práctica clínica (GPC) tienen como objetivo reunir y evaluar toda la evidencia relevante disponible para ayudar a los profesionales de la salud a seleccionar la mejor estrategia posible de tratamiento para un paciente con una enfermedad en particular. Las GPC están diseñadas para ser utilizadas por profesionales de la salud y la ESC publica las guías de forma gratuita.

Las guías de la ESC no sustituyen la relación del paciente con el profesional de la salud a la hora de tomar decisiones apropiadas y precisas tomando en consideración la enfermedad de cada paciente y al propio paciente o representante legal cuando sea apropiado/necesario. Es responsabilidad del profesional de la salud comprobar las normas y regulaciones que se aplican en cada país en cuanto a medicamentos y dispositivos en el momento de la prescripción y, si se aplican, las normas éticas de su profesión.

Las GPC representan la postura oficial de la ESC sobre un tema particular y se actualizan con regularidad. Las normas y procedimientos de la ESC para la elaboración y la publicación de las GPC están disponibles en la sección de guías de la página web de la ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

Los miembros del Grupo de Trabajo fueron seleccionados por la ESC para representar a los profesionales responsables del tratamiento de pacientes con la enfermedad descrita en esta GPC. El proceso de selección se diseñó para asegurar una selección representativa de miembros de la gran mayoría de las regiones de la ESC y de las Comunidades de Subespecialidades de la ESC. Se tomaron en consideración la diversidad y la inclusión, especialmente por género y país de origen. Se llevó a cabo una evaluación crítica de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, incluyendo un análisis de la ratio riesgo-beneficio. El nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones de cada opción de tratamiento se consideraron y puntuaron según escalas predefinidas, como se detalla a continuación. El Grupo de Trabajo siguió los procedimientos de votación de la ESC. Todas las recomendaciones sometidas a votación recibieron al menos la aprobación del 75% entre los miembros de la votación.

Los expertos responsables de la redacción y la revisión del presente documento han declarado por escrito cualquier relación que se pueda considerar un conflicto de interés real o potencial. Estas declaraciones escritas han sido revisadas y están archivadas y disponibles en la página web de la ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>) y también se han recopilado en un informe y publicado en un documento suplementario paralelo a estas GPC. El informe del Grupo de Trabajo fue financiado en su totalidad por la ESC y se desarrolló sin ninguna participación de la industria.

El Comité para la elaboración de GPC de la ESC supervisa y coordina la preparación de las nuevas guías y también es responsable del proceso de su aprobación. Las guías de la ESC se someten a una revisión exhaustiva por el Comité de las GPC y expertos externos, incluyendo miembros de todas las regiones de la ESC y de Comités de Subespecialidades relevantes de la ESC y de las sociedades cardíacas nacionales. Por último, el documento final

fue aprobado por el Comité de GPC de la ESC para su publicación en *European Heart Journal*. La guía se desarrolló tras la evaluación exhaustiva de los datos científicos, el conocimiento médico y la evidencia disponible en el momento de su elaboración. Se incluyen tablas con evidencias en las que se resumen los resultados de los estudios acerca del desarrollo de las guías. La ESC advierte a los lectores que el lenguaje técnico puede ser malinterpretado y declina cualquier responsabilidad al respecto.

El uso en condiciones diferentes de las de las especificadas en la ficha técnica de los medicamentos puede aparecer en estas GPC si existen suficientes niveles de evidencia que demuestren el uso adecuado del medicamento para tratar una enfermedad determinada. Sin embargo, los profesionales de la salud deben tomar las decisiones definitivas en cada caso individual teniendo en especial consideración:

- La situación específica del paciente. Se especifica que, a no ser que lo estipulen regulaciones nacionales, el uso en condiciones diferentes de las especificadas en la ficha técnica se debe limitar a situaciones en las que sea de interés para el paciente, en cuanto a la calidad, la seguridad y la eficacia del tratamiento y solo después de que el paciente haya sido informado y haya dado su consentimiento.
- Regulaciones específicas a cada país, indicaciones de agencias de regulación de medicamentos y las reglas éticas a las que se adhieren los profesionales de la salud, donde se aplique.

2. INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes presentan un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV), que se puede manifestar como enfermedad coronaria (EC), insuficiencia cardíaca (IC), fibrilación auricular (FA) e ictus, así como enfermedad arterial periférica y/o aórtica. Además, los pacientes con diabetes presentan más factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC), que puede asociarse con el desarrollo de ECV. La combinación de la diabetes con estas comorbilidades cardiorrenales aumenta el riesgo no solo de eventos cardiovasculares (CV), sino también de mortalidad CV y por todas las causas. La presente guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) sobre el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes está diseñada para guiar la prevención y el manejo de las manifestaciones de ECV en los pacientes con diabetes según los datos publicados hasta finales de enero de 2023. Durante la última década, los resultados de varios ensayos cardiovasculares en pacientes con diabetes y alto riesgo CV con los nuevos antihiperoglucemiantes, como los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1), pero también los antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM), como la finerenona, han aumentado de forma significativa las opciones terapéuticas, dando lugar a numerosas recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de esta población específica de pacientes.

Tabla 1. Clases de recomendaciones

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

Tabla 2. Niveles de evidencia

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

La presente guía, en comparación con la *Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular*, se centra únicamente en la ECV y la diabetes y, dada la falta de evidencias claras, no incluye la prediabetes. Además, esta versión de la guía incluye recomendaciones sobre la estratificación del riesgo CV, así como sobre el cribado, el diagnóstico y el tratamiento de la ECV en pacientes con diabetes. Para todos aquellos aspectos relacionados con el manejo de los pacientes con diabetes, se recomienda consultar las recomendaciones de las asociaciones de diabetes, por ejemplo, la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) o la *American Diabetes Association* (ADA)¹.

En la presente guía se ofrecen recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo del riesgo CV en los pacientes con diabetes y se ofrece orientación sobre el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica (EA) en pacientes con diabetes. Para individualizar las estrategias de tratamiento, en esta guía se incluye una nueva escala específica para la evaluación del riesgo de ECV a 10 años en la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la SCORE2-Diabetes, para aquellos pacientes con DMT2 sin EA o daño de órgano diana (DOD) grave. Esta escala, que representa la ampliación actual del establecido algoritmo de predicción SCORE2 para la DMT2, aporta información sobre el riesgo a 10 años de eventos CV mortales y no mortales (infarto de miocardio [IM], ictus) según las características específicas de cada paciente. La SCORE2-Diabetes sirve como guía para la toma de decisiones clínicas en los pacientes con DMT2 con riesgo bajo, moderado alto o muy alto, pero sin EA sintomática o DOD grave.

Dada la alta prevalencia de diabetes no detectada en los pacientes con ECV y el elevado riesgo y las consecuencias terapéuticas de la coexistencia de ambas enfermedades, en estas guías se recomienda el cribado sistemático de la diabetes en todos los pacientes con ECV. Además, el riesgo y la presencia de ECV e IRC debe evaluarse en todos los pacientes con diabetes. Basándose en las evidencias de los ensayos de resultados cardiovasculares, en la guía actual se incluyen recomendaciones claras sobre cómo tratar a los pacientes con diabetes y manifestaciones clínicas de enfermedad cardiorrenal. Como tal, en los pacientes con diabetes y EA, se recomienda el tratamiento con arGLP-1 y/o inhibidores del SGLT2 para reducir el riesgo cardiovascular, independientemente del control glucémico y como complemento a la atención habitual, p. ej., tratamientos antiagregantes plaquetarios, antihipertensivos o hipolipemiantes. Una parte importante de esta guía se dedica al manejo de la insuficiencia cardíaca (IC) en la diabetes, un ámbito que se ha infravalorado durante mucho tiempo. Según los datos de los ensayos de resultados cardiovasculares, se recomienda tratar a los pacientes con diabetes e IC crónica (independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo [FEVI]) con inhibidores del SGLT2 para reducir las hospitalizaciones por IC. Por último, se recomienda tratar a los pacientes con diabetes e IRC con inhibidores del SGLT2 y/o finerenona, ya que estos medicamentos reducen el riesgo CV y el riesgo de fallo renal añadidos al tratamiento habitual (figura 1).

El manejo de los pacientes con diabetes y ECV requiere un enfoque interdisciplinar en el que deben participar especialistas en salud de diversas disciplinas y áreas de especialidad que participen en el proceso de toma de decisiones compartida e implementen una estrategia de tratamiento personalizada para reducir la carga de morbimortalidad de cada paciente. Por último, nuestro objetivo común en el manejo de la ECV en pacientes con diabetes es mejorar el pronóstico y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes.

2.1. Figura central

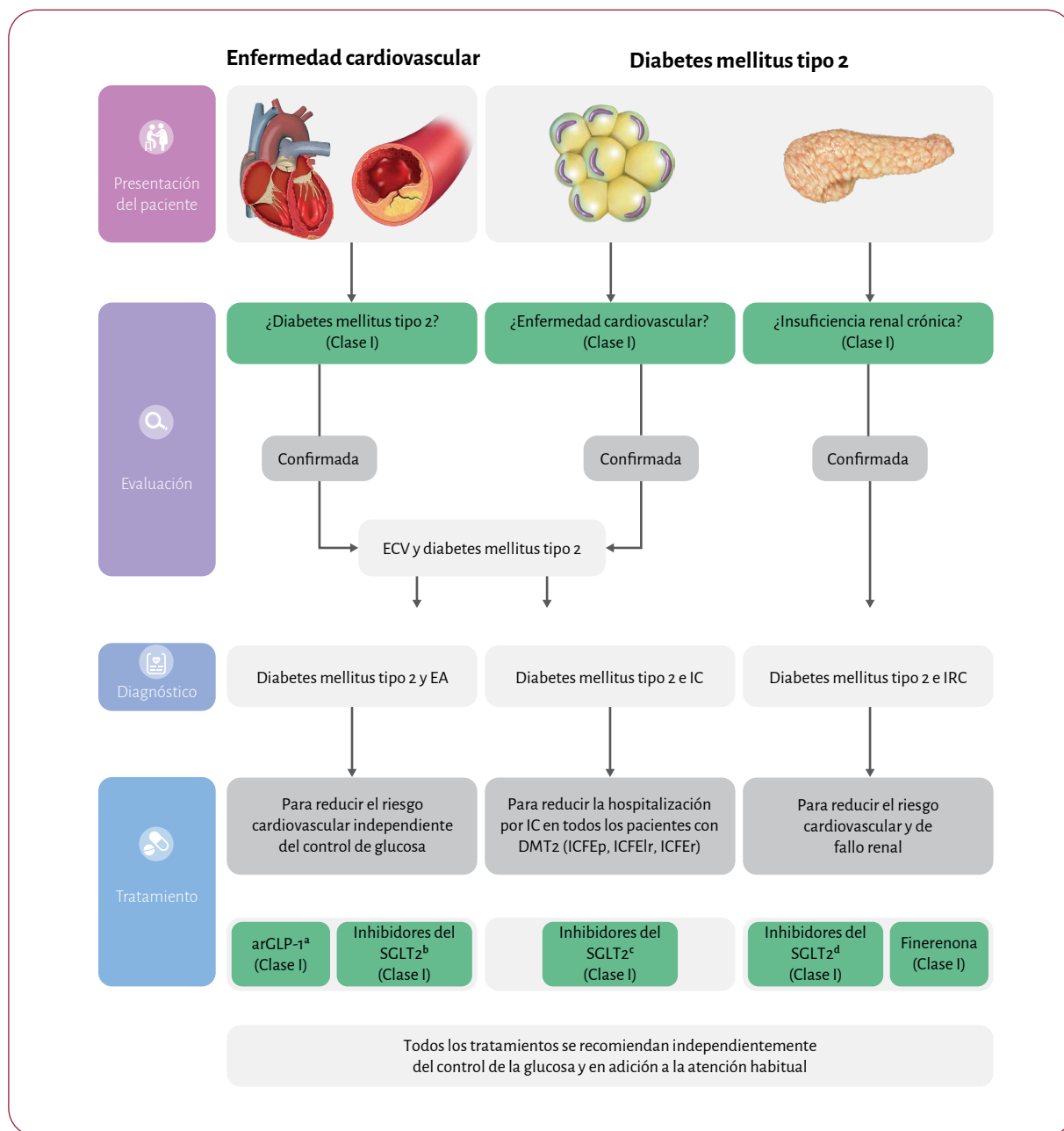


Figura 1. Manejo de la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: enfoque clínico y recomendaciones clave.

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; ICFeI: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFeP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICFeR: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IRC: insuficiencia renal crónica. ^aarGLP-1 con beneficio CV probado: liraglutida, semaglutida subcutánea, dulaglutida, efpeglenatida. ^bInhibidores del SGLT2 con beneficio CV probado: empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina. ^cEmpagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina en la ICFeR; empagliflozina, dapagliflozina en la ICFeP y la ICFeI. ^dCanagliflozina, empagliflozina, dapagliflozina.

2.2 ¿Qué hay de nuevo en la edición de 2023?

Tabla 3. ¿Qué hay de nuevo en la edición de 2023?

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 – Sección 4		
En pacientes con DMT2 sin EA sintomática o DOD grave, se recomienda estimar el riesgo de ECV a 10 años con SCORE2-Diabetes.	I	B
Pérdida de peso en pacientes con diabetes - Sección 5.1.1		
Se recomienda que los pacientes con sobrepeso u obesidad tengan como objetivo perder peso e incrementar el ejercicio físico para mejorar el control metabólico y el perfil de riesgo de ECV en general.	I	A
Se deben considerar los antihiperoglucemiantes con efectos sobre el peso (p. ej., arGLP-1) en pacientes con sobrepeso u obesidad para perder peso.	Ila	B
La cirugía bariátrica se debe considerar en los pacientes con riesgo alto y muy alto con IMC ≥35 kg/m ² (≥Clase II) cuando con los esfuerzos repetidos y estructurados para los cambios en el estilo de vida en combinación con medicamentos para la pérdida de peso no se obtenga una pérdida de peso mantenida.	Ila	B
Aumento de la actividad física y el ejercicio en pacientes con diabetes – Sección 5.1.3		
Se recomienda adaptar las intervenciones del ejercicio a las comorbilidades asociadas con la DMT2, p. ej., fragilidad, neuropatía o retinopatía.	I	B
Se recomienda introducir el entrenamiento de ejercicio estructurado en pacientes con DMT2 y ECV establecida, p. ej., EC, ICfEp, ICfElr, ICfEr o FA para mejorar el control metabólico, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida, así como para reducir los eventos CV.	I	B
Se debe considerar el uso de intervenciones con base teórica, como establecer objetivos, la reevaluación de los objetivos, el autocontrol y la retroalimentación para fomentar conductas relacionadas con la actividad física.	Ila	B
Se puede considerar el uso de dispositivos de control de la actividad física para aumentar las conductas relacionadas con la actividad física.	Ilb	B
Deshabitación tabáquica en pacientes con diabetes – Sección 5.1.4		
El tratamiento sustitutivo con nicotina, vareniclina y bupropión, así como el asesoramiento individual o por teleasistencia, se deben considerar para mejorar las tasas de éxito de la deshabituación tabáquica.	Ila	B
Objetivos glucémicos – Sección 5.2		
El control glucémico estricto se debe considerar para reducir la EC a largo plazo, preferiblemente con medicamentos con beneficios CV demostrados.	Ila	B
Reducción del riesgo de enfermedad aterosclerótica con antihiperoglucemiantes en la diabetes – Sección 5.3		
Se recomienda priorizar el uso de antihiperoglucemiantes con beneficios CV demostrados, y en segundo lugar de fármacos con seguridad CV demostrada antes que medicamentos sin beneficios CV ni seguridad CV demostrados.	I	C

Continúa

Si se requiriese un control de la glucosa adicional, se debe considerar la metformina en pacientes con DMT2 y EA.	Ila	C
Si se requiriese un control de la glucosa adicional, se puede considerar la pioglitazona en pacientes con DMT2 y EA sin IC.	Ilb	B
Presión arterial y diabetes – Sección 5.4		
Se recomiendan mediciones frecuentes de la PA en todos los pacientes con diabetes con el objetivo de detectar y tratar la hipertensión y reducir el riesgo CV.	I	A
Lípidos y diabetes – Sección 5.5		
Se recomienda un inhibidor de la PCSK9 en pacientes con muy alto riesgo CV, con niveles de c-LDL persistentemente por encima de los objetivos a pesar del tratamiento con la dosis máxima de estatinas tolerada, en combinación con ezetimiba o en pacientes con intolerancia a las estatinas	I	A
Si el tratamiento con estatinas no se tolerase a ninguna dosis (incluso tras reexposición), se debe considerar añadir un inhibidor de la PCSK9 a la ezetimiba.	Ila	B
Si el tratamiento con estatinas no se tolerase en ninguna dosis (incluso tras reexposición), se debe considerar la ezetimiba.	Ila	C
Se pueden considerar las dosis altas de icosapento de etilo (2 g dos veces al día) en combinación con una estatina en pacientes con hipertrigliceridemia.	Ilb	B
Tratamiento antitrombótico y diabetes – Sección 5.6		
Se recomienda añadir clopidogrel 75 mg una vez al día tras carga apropiada (p. ej., 600 mg o al menos 5 días de terapia de mantenimiento) al ácido acetilsalicílico durante 6 meses tras un <i>stent</i> coronario en pacientes con SCC, independientemente del tipo de <i>stent</i> , a no ser que una duración menor esté indicada por el riesgo de hemorragias letales.	I	A
En pacientes con diabetes y SCA tratados con TAPD que se someten a <i>bypass</i> coronario y no requieran anticoagulantes orales a largo plazo, se recomienda reinstaurar el inhibidor del receptor de P2Y ₁₂ tan pronto como sea seguro tras la cirugía y mantenerlo hasta 12 meses.	I	C
Se debe considerar añadir una dosis muy baja de rivaroxabán a una dosis baja de ácido acetilsalicílico para la prevención a largo plazo de los eventos vasculares en pacientes con diabetes y SCC o EAP sintomática sin alto riesgo hemorrágico.	Ila	B
En pacientes con SCA o SCC y diabetes sometidos a colocación de <i>stent</i> coronario con indicación de anticoagulación, se debe considerar prolongar el TAT con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, clopidogrel y un ACO hasta 1 mes si el riesgo trombotico supera al riesgo hemorrágico individual del paciente.	Ila	C
En pacientes con SCA o SCC y diabetes sometidos a colocación de <i>stent</i> coronario con indicación de anticoagulantes, se puede considerar prolongar el TAT con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, clopidogrel y un ACO hasta 3 meses si el riesgo trombotico supera al riesgo hemorrágico individual del paciente.	Ilb	C
Cuando se utilice clopidogrel, se recomienda añadir omeprazol o esomeprazol para la protección gástrica.	III	B

Continúa

Manejo global de los factores de riesgo en la diabetes – Sección 5.7		
Se recomienda la identificación y el tratamiento precoces de los factores de riesgo y las comorbilidades.	I	A
Se recomiendan enfoques conductuales multidisciplinares que combinen el conocimiento y las habilidades de los distintos cuidadores.	I	C
Se deben considerar los principios de la entrevista motivacional para inducir cambios conductuales.	Ila	C
La teleasistencia se puede considerar para mejorar el perfil de riesgo.	IIb	C
Manejo de la enfermedad coronaria en la diabetes – Sección 6		
Se recomienda la revascularización miocárdica en el SCC cuando la angina persista a pesar del tratamiento con antianginosos o en pacientes con un área de isquemia extensa (>10% del VI).	I	A
Se recomienda la revascularización coronaria completa en pacientes con IAMCEST sin shock cardiogénico y con EC multivaso.	I	A
Se recomienda determinar el estado glucémico en la evaluación inicial de todos los pacientes con SCA.	I	B
Se debe considerar la revascularización coronaria en pacientes con SCA-SEST sin shock cardiogénico y con EC multivaso.	Ila	C
Se debe considerar el tratamiento antihiper glucemiante en pacientes con SCA e hiper glucemia persistente al mismo tiempo que se evitan los episodios de hipoglucemia.	Ila	C
No se recomienda la revascularización inmediata rutinaria de lesiones no culpables en pacientes con IM y enfermedad multivaso con shock cardiogénico.	III	B
Insuficiencia cardíaca y diabetes – Sección 7		
Evaluación de la insuficiencia cardíaca en la diabetes		
Si se sospecha IC, se recomienda medir el BNP/NT-proBNP.	I	B
Se recomienda evaluar sistemáticamente los síntomas y/o signos de la IC en cada consulta en todos los pacientes con diabetes.	I	C
Pruebas diagnósticas en todos los pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca		
Se recomienda el ECG de 12 derivaciones.	I	C
Se recomienda la ecocardiografía transtorácica.	I	C
Se recomienda la radiografía torácica.	I	C
Se recomiendan análisis de sangre rutinarios para comorbilidades (incluyendo hemograma completo, urea, creatinina y electrolitos, función tiroidea y hepática, lípidos y hierro [ST y ferritina]).	I	C
Recomendaciones para el tratamiento farmacológico indicado en pacientes con ICFer (NYHA clase II-IV) y diabetes		
Se recomiendan los inhibidores del SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina) en todos los pacientes con ICFer y DMT2 para reducir el riesgo de hospitalización y muerte CV.	I	A

Continúa

Se recomienda una estrategia intensiva precoz de inicio temprano de tratamientos basados en las evidencias (inhibidores del SGLT2, INRA, IECA, betabloqueantes y ARM) con aumento rápido de la dosis hasta los objetivos definidos en los ensayos antes del alta hospitalaria y con consultas de seguimiento frecuentes en las 6 primeras semanas tras la hospitalización por IC para reducir las rehospitalizaciones o la mortalidad.	I	B
Otros tratamientos indicados en pacientes seleccionados con ICFer (NYHA clase II-IV) y diabetes		
Se debe considerar el tratamiento con hidralazina y dinitrato de isosorbida en pacientes que se autoidentifiquen como negros con diabetes y FEVI ≤35% o con FEVI <45% a pesar del tratamiento con un IECA (o INRA), un betabloqueante y un ARM para reducir el riesgo de hospitalización y muerte.	Ila	B
La digoxina se puede considerar en pacientes con ICFer sintomática en ritmo sinusal a pesar del tratamiento con sacubitril/valsartán o un IECA, un betabloqueante o un ARM para reducir el riesgo de hospitalización.	IIb	B
Tratamientos para la insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes y FEVI >40%		
Se recomiendan la empagliflozina o la dapagliflozina en pacientes con DMT2 y FEVI >40% (ICFElr e ICFEp) para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte CV.	I	A
Consideraciones especiales para antihiper glucemiantes en pacientes con DMT2 con y sin IC		
Se recomienda cambiar el tratamiento antihiper glucemiante de medicamentos sin beneficios o seguridad CV demostrados a medicamentos con beneficios CV demostrados.	I	C
Fibrilación auricular y diabetes – Sección 8.1		
Se recomienda el cribado oportunista de la FA con palpación del pulso o con ECG en pacientes con diabetes de <65 años (especialmente cuando haya otros factores de riesgo presentes) ya que los pacientes con diabetes presentan FA más frecuentemente y a menor edad.	I	C
El cribado sistemático de la FA con ECG debe considerarse en todos los pacientes de ≥75 años o en aquellos con alto riesgo de ictus.	Ila	B
Insuficiencia renal crónica y diabetes – Sección 9		
Se recomienda la disminución intensiva del c-LDL con estatinas o una combinación de estatina y ezetimiba.	I	A
Se recomienda un inhibidor del SGLT2 (canagliflozina, empagliflozina o dapagliflozina) en pacientes con DMT2 e IRC con una TFGe ≥20 ml/min/1,73 m ² para reducir el riesgo de ECV y fallo renal.	I	A
Se recomienda la finerenona añadida a un IECA o un ARAII en pacientes con DMT2 y TFGe >60 ml/min/1,73 m ² y CACu ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) o TFGe 25-60 ml/min/1,73 m ² y CACu ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) para reducir los eventos CV y el fallo renal.	I	A

Continúa

Se recomienda una dosis baja de ácido acetilsalicílico (75-100 mg una vez al día) en los pacientes con IRC y EA.	I	A
Se recomienda el tratamiento médico intensivo o una estrategia inicial intensiva en personas con IRC, diabetes y EC estable moderada o grave, debido a los resultados similares.	I	B
Se puede considerar la interconsulta con nefrólogos para manejar los niveles elevados de fosfato sérico, otras evidencias de enfermedad óseo mineral relacionada con la insuficiencia renal crónica o anemia renal.	IIb	C
No se recomienda combinar ARAII con IECA.	III	B
Enfermedad arterial periférica y aórtica y diabetes – Sección 10		
En pacientes con diabetes y aneurisma aórtico, se recomienda implementar el mismo proceso diagnóstico y las mismas estrategias de tratamiento (médico, quirúrgico o endovascular) que en los pacientes sin diabetes.	I	C
Diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad cardiovascular – Sección 11		
En pacientes con DMT1, se recomienda que el ajuste de los antihiper glucemiantes siga los principios de automanejo por el paciente guiados por un equipo multidisciplinar.	I	C
Se recomienda evitar las hipoglucemias, especialmente en pacientes con ECV establecida.	I	C
Se deben considerar las estatinas para disminuir el c-LDL en adultos mayores de 40 años con DMT1 sin antecedentes de ECV para reducir el riesgo CV.	IIa	B

Continúa

Se deben considerar las estatinas en los adultos menores de 40 años con DMT1 y otros factores de riesgo de ECV o daño orgánico microvascular o riesgo de ECV a 10 años $\geq 10\%$ para reducir el riesgo de ECV.	IIa	B
Se puede considerar el uso de los modelos de predicción de riesgo escocés/sueco para estimar el riesgo de ECV a 10 años en pacientes con DMT1	IIb	B

ACO: anticoagulante oral; ARAII: antagonistas del receptor de angiotensina II; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; BNP: péptido natriurético tipo B; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CACu: cociente de albúmina-creatinina en orina; CV: cardiovascular; DMT1: diabetes mellitus tipo 1; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; ECG, electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC: insuficiencia cardíaca; ICFElr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IM: infarto de miocardio; IMC: índice de masa corporal; INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; NYHA: *New York Heart Association*; PA: presión arterial; PCSK9: proproteína convertidora de subtilisina/kexina tipo 9; SCA-SEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; ST: saturación de transferrina; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VI: ventrículo izquierdo/ventricular izquierdo/a.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Tabla 4. Recomendaciones revisadas

2019	Clase ^a	Nivel ^b	2023	Clase ^a	Nivel ^b
Cambios en la dieta o la nutrición en pacientes con diabetes – Sección 5.1.2					
Se debe considerar la dieta mediterránea, rica en grasas polisaturadas y monosaturadas para reducir eventos CV.	IIa	B	Se recomienda adoptar una dieta mediterránea o basada en vegetales con altos contenidos de grasas insaturadas para disminuir el riesgo CV.	I	A
Reducción del riesgo de enfermedad aterosclerótica con antihiper glucemiantes en la diabetes – Sección 5.3					
Se recomiendan la empagliflozina, la canagliflozina o la dapagliflozina para pacientes con DMT2 y ECV o de riesgo alto/muy alto ^c para reducir eventos CV.	I	A	Los inhibidores del SGLT2 con beneficios CV demostrados ^c se recomiendan para reducir los eventos CV en pacientes con DMT2 y EA independientemente de la HbA1c basal u objetivo y del tratamiento concomitante con antihiper glucemiantes	I	A
			En pacientes con DMT2 sin EA o DOD grave con un riesgo de ECV calculado a 10 años $\geq 10\%$ se puede considerar el tratamiento con inhibidores del SGLT2 o arGLP-1 para reducir el riesgo CV.	IIb	C
Se recomiendan la liraglutida, la semaglutida o la dulaglutida para pacientes con DMT2 y ECV de riesgo alto/muy alto ^c para reducir los eventos CV.	I	A	Los arGLP-1 con beneficios CV demostrados se recomiendan para reducir los eventos CV en pacientes con DMT2 y EA independientemente de la HbA1c basal u objetivo y del tratamiento concomitante con antihiper glucemiantes.	I	A
			En pacientes con DMT2 sin EA o DOD grave con un riesgo de ECV calculado a 10 años $\geq 10\%$ se puede considerar el tratamiento con inhibidores del SGLT2 o arGLP-1 para reducir el riesgo CV.	IIb	C

Continúa

Tratamiento antitrombótico y diabetes – Sección 5.6					
Se deben considerar los inhibidores de la bomba de protones cuando se usan dosis bajas de ácido acetilsalicílico para prevenir hemorragias gastrointestinales	IIa	A	Cuando se combinen antitrombóticos, se recomiendan inhibidores de la bomba de protones para prevenir los sangrados gastrointestinales.	I	A
			Cuando se utilicen tratamientos antiagregantes plaquetarios simples o anticoagulantes, se deben considerar los inhibidores de la bomba de protones para prevenir los sangrados gastrointestinales, teniendo en consideración el riesgo de hemorragia individual de cada paciente.	IIa	A
Manejo global de los factores de riesgo en la diabetes – Sección 5.7					
Se debe considerar un enfoque multifactorial para el manejo de la DM con objetivos de tratamiento (véase la tabla 9) para pacientes diabéticos con EC	IIa	B	Se recomienda el manejo multifactorial de la DMT2 con objetivos de tratamiento.	I	B
Insuficiencia cardíaca y diabetes – Sección 7					
Los agonistas del receptor de GLP-1 (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida y dulaglutida) tienen un efecto neutro sobre el riesgo de hospitalización por IC y podrían considerarse para tratamiento de la DM en pacientes con IC.	IIb	A	Los arGLP-1 (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida de LP, dulaglutida, efpeglenatida) tienen un efecto neutro en el riesgo de hospitalización por IC y deben considerarse como antihiper glucemiantes en pacientes con DMT2 y riesgo de IC.	IIa	A
Se puede considerar la insulina en pacientes con ICFER sistólica avanzada	IIb	C	Las insulinas basales (glargina y degludec) tienen un efecto neutro en el riesgo de hospitalización por IC y deben considerarse como antihiper glucemiantes en pacientes con DMT2 y riesgo de IC o con IC.	IIa	B
Fibrilación auricular y diabetes – Sección 8.1					
Se debe considerar el cribado de FA con palpación de pulso en pacientes >65 años con DM y confirmarse con ECG, si existen sospechas de FA, ya que la FA aumenta la morbilidad y la mortalidad en pacientes con DM	IIa	C	Se recomienda el cribado oportunista de la FA con palpación del pulso o con ECG en pacientes de ≥65 años.	I	B
Insuficiencia renal crónica y diabetes – Sección 9					
El tratamiento con los arGLP-1 liraglutida y semaglutida se asocia con un riesgo menor de resultados y debería considerarse en el tratamiento de la DM si la TFGe es >30 ml/min/1,73m ² .	IIa	B	Se recomienda un arGLP-1 con una TFGe >15 ml/min/1,73 m ² para conseguir un control glucémico adecuado, debido al bajo riesgo de hipoglucemia y a los efectos beneficiosos sobre el peso, el riesgo CV y la albuminuria	I	A

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; CV: cardiovascular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; ECG, electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; HbA1c, hemoglobina glicosilada; IC: insuficiencia cardíaca; ICFER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; SGLT2, cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Tabla 5. Conceptos revisados en la guía de 2023

El objetivo principal de la guía es la prevención y el manejo de la enfermedad cardiovascular en la diabetes
La prediabetes no se incluye en la presente guía.
Evaluación del riesgo cardiovascular en la diabetes
Para los pacientes sin EA o DOD grave, se presenta una nueva escala de riesgo específica de DMT2 (SCORE2-Diabetes).
Las categorías de riesgo CV en la DMT2 se definen ahora según la presencia de EA o DOD grave o con el riesgo de ECV a 10 años utilizando SCORE2-Diabetes.
Reducción del riesgo de enfermedad aterosclerótica con antihiper glucemiantes en la diabetes
Según varios metaanálisis, incluyendo datos de los ensayos con resultados cardiovasculares específicos con inhibidores del SGLT2 y arGLP-1, en la presente guía se ofrecen recomendaciones separadas para los pacientes con y sin EA/DOD grave.
Se dedica especial atención a los beneficios CV demostrados y/o la seguridad de los antihiper glucemiantes.
Insuficiencia cardíaca y diabetes
Se ofrecen recomendaciones específicas para el cribado y el diagnóstico de la IC en pacientes con diabetes.

Continúa

Según los datos de ensayos de resultados en pacientes con IC (ICFEr, ICFElr, ICFEp) con y sin diabetes, en la presente guía se ofrecen recomendaciones para el tratamiento de la IC en pacientes con diabetes con todo tipo de fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
Se ofrecen recomendaciones detalladas para el uso de los antihiperoglucemiantes en pacientes con IC y diabetes.
Arritmias y diabetes
Dado que los pacientes con diabetes presentan más frecuentemente FA a una edad más temprana, se introduce el concepto de cribado oportunista de la FA con palpación de pulso o ECG en pacientes con diabetes y <65 años (especialmente con otros factores de riesgo asociados).
Insuficiencia renal crónica y diabetes
Se introduce una sección específica para el manejo del riesgo CV en pacientes con IRC y diabetes en la que se cubren todos los aspectos del cribado (incluido el cribado frecuente con TFGe y CACu) y el tratamiento.

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; CACu: cociente de albúmina-creatinina en orina; CV: cardiovascular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; ECG: electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; IC: insuficiencia cardiaca; ICFElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFEp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; ICFEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IRC: insuficiencia renal crónica; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

3. DIAGNÓSTICO DE DIABETES

La diabetes mellitus, una enfermedad metabólica frecuente, afectaba a 537 millones de personas en todo el mundo en 2021 (prevalencia del 10,5%) y se espera que llegue a los 783 millones de casos en 2045 (prevalencia del 12,2%)².

Se debe sospechar diabetes en presencia de síntomas específicos, incluyendo poliuria, polidipsia, fatiga, visión borrosa, pérdida de peso, mala cicatrización e infecciones recurrentes. Sin embargo, la diabetes puede ser asintomática y, por tanto, está infradiagnosticada en más del 40% de los adultos en el mundo (variando del 24 al 75% en distintas regiones)³. Las alteraciones del metabolismo de la glucosa se han dividido en dos categorías clínicas: diabetes y prediabetes, que son definiciones bioquímicas (detalladas a continuación).

3.1. Criterios de laboratorio para el diagnóstico de diabetes y prediabetes

Se utilizan diversas pruebas bioquímicas para el diagnóstico de la diabetes, incluida la glucemia en ayunas, la glucosa a las dos horas (mediante el test de sobrecarga oral de glucosa), la determinación aleatoria de glucosa y la hemoglobina glicosilada (HbA_{1c})⁴⁻⁷

3.1.1. Glucemia en ayunas

Los niveles de glucosa en ayunas $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl) confirman el diagnóstico de diabetes, aunque generalmente se recomiendan dos pruebas para el diagnóstico en ausencia de síntomas de hiperglucemia. En los pacientes con sintomatología típica, es suficiente con solo una prueba, y debe aclararse que “ayunas” significa ninguna ingesta calórica durante al menos 8 horas.

Mientras que en las guías internacionales se ha llegado a un acuerdo sobre los umbrales para el diagnóstico de la diabetes, hay discrepancias sobre los criterios utilizados para el diagnóstico de la prediabetes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la prediabetes con niveles de glucosa en ayunas de 6,1–6,9 mmol/l (110–125 mg/dl) y considera los niveles <6,1 mmol/l (<110 mg/dl) como normales⁵. Sin embargo, la *American Diabetes Association* (ADA) tiene criterios más estrictos y considera niveles de glucosa 5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl) como prediabetes, y niveles de glucosa <5,6 mmol/l (<100 mg/dl) se clasifican como metabolismo de la glucosa normal^{7,8}.

3.1.2. Test de sobrecarga de glucosa a las dos horas y determinación aleatoria de glucosa

Tras una sobrecarga oral de glucosa equivalente a 75 g de glucosa, una glucosa a las 2 horas $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) confirma el diagnóstico de diabetes. Una glucosa a las 2 horas de 7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl) indica una tolerancia alterada a la glucosa y el paciente recibirá el diagnóstico de prediabetes. Sin embargo, el test de sobrecarga de glucosa no se lleva a cabo de forma rutinaria, porque consume tiempo y es más incómodo, por lo que suele reservarse para los casos dudosos. Es importante que el test de sobrecarga de glucosa debe llevarse a cabo en reposo y que el ejercicio durante la prueba puede invalidar los resultados.

Una glucosa aleatoria de $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) también confirma el diagnóstico de diabetes en presencia de síntomas. En ausencia de síntomas, se requieren dos niveles de glucosa aleatoria de $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) para el diagnóstico de diabetes. También se ha sugerido que un test de sobrecarga de glucosa tras 1 hora de $\geq 8,6$ mmol/l (≥ 155 mg/dl) predice mejor la diabetes que un test de sobrecarga de glucosa a las 2 horas de $\geq 11,1$ mmol/l (≥ 200 mg/dl) y se asocia con complicaciones y mortalidad vasculares⁹. Sin embargo, se necesitan más validaciones antes de que se adopten estas nuevas medidas.

3.1.3. Hemoglobina glicosilada

En los estudios epidemiológicos de alta calidad se recomienda el uso de la HbA_{1c} para el diagnóstico de la diabetes, decisión que se apoya en las guías internacionales¹⁰. Debe subrayarse que los estudios epidemiológicos se basan en población adulta, aunque la HbA_{1c} también se puede utilizar como prueba diagnóstica en personas de menor edad¹¹. Las ventajas de la HbA_{1c} incluyen la facilidad de la determinación, la limitada variabilidad intrapersonal y la facilidad para llevar a cabo la prueba sin la necesidad de ayuno o los engorros del test de sobrecarga de glucosa.

Sin embargo, la HbA_{1c} no es precisa en ciertos grupos poblacionales en los que la relación entre la HbA_{1c} y los niveles de glucosa pueda estar alterada por cualquier motivo (material suplementario en línea, tabla S1)^{12,13}. Además, en casos de diabetes de corta duración, como la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) temprana o el daño pancreático agudo, la HbA_{1c} puede llevar a falsos negativos. Otra limitación práctica es que la prueba no está disponible en algunas partes del mundo debido a limitaciones financieras.

Tabla 6. Criterios diagnósticos bioquímicos para la diabetes y la prediabetes según la Organización Mundial de la Salud y la American Diabetes Association

Marcador glucémico	Criterios de la OMS (2011, 2019) ^{5,6}	Criterios de la ADA (2021) ⁷
	Diabetes	
Glucosa en ayunas	≥7,0 mmol/l (≥126 mg/dl)	
Test de sobrecarga de glucosa a las 2h	≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)	
HbA1c	≥6,5% (≥48 mmol/mol)	
Glucosa plasmática aleatoria	≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)	
Prediabetes		
Glucosa en ayunas	6,1–6,9 mmol/l (110–125 mg/dl)	5,6–6,9 mmol/l (100–125 mg/dl)
Test de sobrecarga de glucosa a las 2h	7,8–11,0 mmol/l (140–199 mg/dl)	
HbA1c	6,0–6,4% (42–47 mmol/mol)	5,7–6,4% (39–47 mmol/mol)

ADA, American Diabetes Association; HbA1c: hemoglobina glicosilada; OMS: Organización Mundial de la Salud.

En las guías se está de acuerdo en que una HbA1c ≥48 mmol/mol (≥6,5%) confirma el diagnóstico de diabetes, mientras que para el diagnóstico de prediabetes se utilizan dos umbrales distintos. Según los criterios de la OMS, la prediabetes se define como una HbA1c de 42–47 mmol/mol (6,0–6,4%), mientras que la ADA recomienda un rango más amplio de 39–47 mmol/mol (5,7–6,4%)^{5,7}. Nótese que la combinación de HbA1c y glucosa en ayunas en el rango de diabetes confirma la enfermedad y no se requiere una segunda prueba, incluso si la persona es asintomática. Sin embargo, si en estas dos pruebas se obtuviesen resultados contradictorios, debe repetirse el parámetro en el rango de la diabetes o, mejor aún, llevar a cabo un test de sobrecarga de glucosa, que sigue siendo la prueba de referencia para el diagnóstico de la diabetes en casos dudosos. Los criterios utilizados para el diagnóstico de la diabetes y la prediabetes se resumen en la tabla 6. Debe tenerse en consideración que en los datos de 73 estudios con 294.998 personas sin diabetes conocida se sugiere que la HbA1c es tan buena, o incluso mejor, que la glucosa en ayunas o aleatoria o el test de sobrecarga para predecir el riesgo CV¹⁴.

En la figura 2 se muestra un diagrama para el diagnóstico de la diabetes.

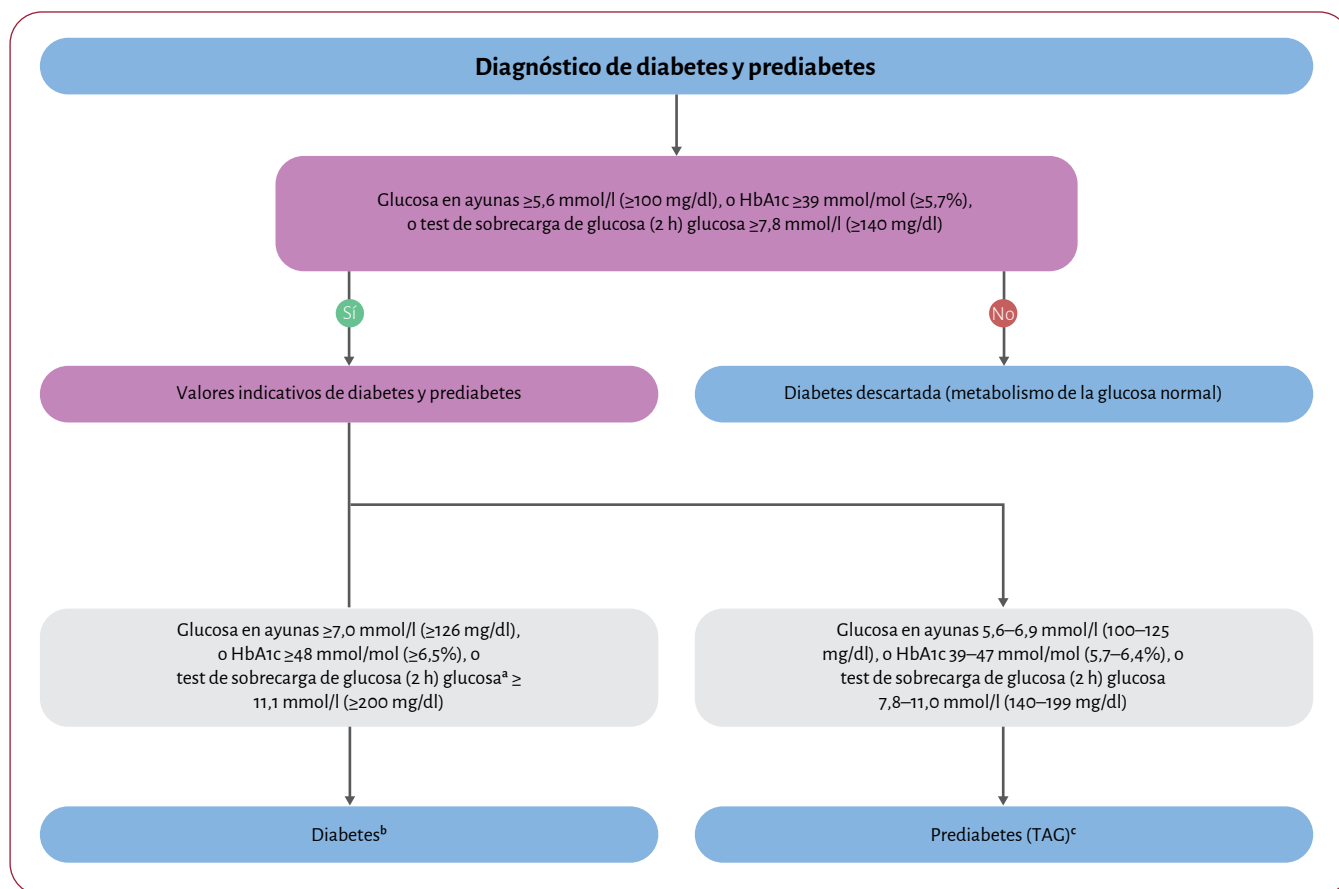


Figura 2. Diagnóstico de diabetes y prediabetes. HbA1c: hemoglobina glicosilada; TAG: tolerancia alterada a la glucosa. ^aDescartar hiperglucemia por estrés (generalmente se manifiesta como niveles elevados de glucosa y HbA1c normal) ^bEn presencia de síntomas, es suficiente con solo una prueba. En ausencia de síntomas, se necesitan dos pruebas alteradas para confirmar el diagnóstico. ^cEn este algoritmo se utilizan los criterios de la American Diabetes Association para el diagnóstico de la prediabetes.

3.2. Clasificación de diabetes

Tras el diagnóstico de alteración del metabolismo de la glucosa, el siguiente paso es confirmar el tipo de diabetes para iniciar los tratamientos apropiados (material suplementario en línea, tabla S2).

3.2.1. Diabetes tipo 1

La diabetes mellitus de tipo 1 (DMT1) constituye el 5-10% de las personas con diabetes y es el resultado de la destrucción de las células β pancreáticas por un proceso autoinmune, con la consiguiente deficiencia de insulina. Recientemente se han publicado recomendaciones para el diagnóstico de la DMT1¹³.

En resumen, en las personas de <35 años que presenten diabetes se debe sospechar DMT1, aunque esta enfermedad puede aparecer a cualquier edad. Los antecedentes recientes de síntomas osmóticos, junto con la pérdida de peso y el aumento de los niveles de glucosa en una persona joven son altamente sugestivos de DMT1. Las pruebas de anticuerpos contribuyen a confirmar el diagnóstico, aunque pueden ser negativas en el 5-10% de los pacientes con DMT1, mientras que el péptido-C contribuye a evaluar la producción endógena de insulina en los casos ambiguos (material suplementario en línea, tabla S2).

La función de las células β pancreáticas puede restaurarse parcialmente tras el diagnóstico de la DMT1 durante varios años, periodo generalmente conocido como “luna de miel”. Sin embargo, si persiste más allá de los 5 años, se debe considerar un tipo de diabetes alternativa¹⁵. Es importante resaltar que la combinación de DMT1 con resistencia a la insulina, conocida como doble diabetes (DD), aumenta el riesgo de complicaciones vasculares, aunque la definición exacta de DD todavía está por determinar¹⁶.

3.2.2. Diabetes tipo 2

La diabetes mellitus de tipo 2 (DMT2) es la causa más común de diabetes (el 90% de la población con diabetes) y generalmente está causada por resistencia a la insulina junto con deficiencia de insulina “relativa”, lo que da lugar a niveles elevados de glucosa. Las personas con DMT2 pueden ser asintomáticas y pueden recibir el diagnóstico tras presentar complicaciones CV (material suplementario en línea, tabla S2). Por tanto, es obligatorio llevar a cabo un cribado de diabetes en todos los pacientes con ECV.

3.2.3. Diabetes monogénica

En esta categoría se incluyen muchas mutaciones que causan alteraciones de la glucosa. La definición se incluye en otro documento¹⁷. Muy brevemente, se debe sospechar de diabetes monogénica con antecedentes familiares claros de alteraciones del metabolismo de la glucosa de forma autosómica dominante (i.e., generaciones sucesivas con diabetes a una edad temprana)¹⁷.

Se debe sospechar diabetes monogénica en aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes antes de los 6 meses de edad y aquellos que no encajan en los perfiles de DMT1 y DMT2.

3.2.4. Diabetes secundaria e hiperglucemia por estrés

La diabetes puede ser secundaria a diversas afecciones y tratamientos (material suplementario en línea, tabla S2). La hiperglucemia por estrés no es rara en los pacientes hospitalizados y puede

aparecer en aquellos con síndrome coronario agudo (SCA) o IC¹⁸. La hiperglucemia por estrés sin diabetes se asocia con resultados adversos intrahospitalarios y se debe sospechar en aquellos pacientes con niveles de glucosa elevados y HbA1c normal¹⁹. La mejor opción para estos pacientes es un test de sobrecarga de glucosa un par de semanas tras el alta hospitalaria para descartar diabetes o alteración de la tolerancia a la glucosa. En algunos estudios se sugiere llevar a cabo el test de sobrecarga de glucosa antes del alta hospitalaria, pero faltan datos robustos para este enfoque^{20,21}.

3.2.5. Diabetes gestacional

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como el diagnóstico de diabetes en el segundo o el tercer trimestre del embarazo sin diabetes franca antes de la gestación⁷. Aunque todavía no hay un consenso a nivel mundial sobre la mejor estrategia para las pruebas, el test de sobrecarga de glucosa con 75 g “de una vez”, también recomendado por la OMS, es la prueba preferida en muchos países²². En las mujeres con DMG se necesita repetir las pruebas durante el posparto para descartar alteración del metabolismo de la glucosa. Las mujeres con DMG necesitarán cribados de diabetes anuales el resto de su vida dado el alto riesgo de desarrollar diabetes²³⁻²⁵. Además, las evidencias sugieren que el riesgo CV aumenta en las mujeres con antecedentes de DMG, incluso cuando presentan niveles normales de glucosa tras el parto. Dado que la DMG es un importante precursor de complicaciones metabólicas, las mujeres con antecedentes de DMG deben someterse regularmente a cribados no solo para la diabetes, sino para la salud CV²⁶⁻²⁹.

3.2.6. Ampliación de la clasificación de subgrupos de diabetes de tipo 2

Para más información sobre otros subtipos de DMT2, véase el material suplementario en línea, sección 1.1.1.

3.3. Cribado de la diabetes

Los criterios para las pruebas de diabetes difieren entre regiones y todavía no se ha desarrollado un programa de cribado exhaustivo a nivel mundial. A pesar de todo, generalmente se está de acuerdo en que las personas que pertenecen a grupos de alto riesgo (aquellas con sobrepeso u obesidad, con signos de resistencia insulínica, como acantosis *nigricans* o esteatosis hepática) deben someterse a cribados de forma regular, especialmente después de los 45 años. La ADA ha desarrollado un sistema relativamente simple de 7 puntos basado en la edad, el sexo, el peso, la actividad física, los antecedentes de DMG, la presencia de hipertensión y los antecedentes familiares de diabetes. El cribado de la diabetes se recomienda a aquellas personas que obtengan ≥ 5 puntos⁷.

La prevalencia de la diabetes aumenta en los pacientes con ECV, con el 23-27% de los pacientes con SCA y el 10-47% de los pacientes con IC con diagnóstico confirmado de diabetes. Estos datos empeoran los resultados clínicos en comparación con los pacientes con metabolismo de la glucosa normal³⁰⁻³³. Por tanto, los pacientes con EA y/o IC o FA, especialmente si han sido hospitalizados por un evento agudo, deben someterse a pruebas para la diabetes. En aquellos pacientes en los que se sospeche hiperglucemia por estrés (niveles elevados de glucosa durante la hospitalización con niveles normales de HbA1c) deben someterse a test de glucosa tras el alta hospitalaria, preferiblemente un test de sobre-

carga de glucosa, para descartar alteraciones del metabolismo de la glucosa persistentes.

Aunque el test de sobrecarga de glucosa se ha defendido para el cribado de la diabetes en pacientes con ECV, su uso se ve limitado por ser poco práctico y tener baja reproductibilidad^{34,35}. Es importante recordar que las evidencias indican que la HbA1c o la glucosa en ayunas son predictores más potentes de las complicaciones vasculares que el test de sobrecarga de glucosa a las 2h y, por tanto, es preferible adoptar estas medidas para el cribado general, especialmente por su alta reproductibilidad³⁵⁻³⁸.

Tabla de recomendaciones 1. Recomendaciones para el diagnóstico de la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el cribado de la diabetes en todos los pacientes con ECV; con la determinación de la glucosa en ayunas y/o la HbA1c ^{9-7,36,37,39} .	I	A
Se recomienda basar el diagnóstico de diabetes en la HbA1c y/o en la glucosa en ayunas o con un test de sobrecarga de glucosa si los resultados son ambiguos ^{4,5-8,10,11} .	I	B

ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLa enfermedad cardiovascular incluye enfermedad aterosclerótica, fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca.

^dSe debe sospechar de a hiperglucemia por estrés en presencia de niveles altos de glucosa y niveles normales de HbA1c (consultar el cuerpo del texto para más información).

4. EVALUACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Los pacientes con DMT2 tienen un riesgo de dos a cuatro veces mayor de desarrollar ECV a lo largo de la vida, junto con sus manifestaciones, como la enfermedad coronaria (EC), el ictus la IC y la FA, así como enfermedad arterial periférica (EAP)^{40,41}. Además, la DMT2 está infradiagnosticada en muchos pacientes con ECV. Dado que sufrir diabetes y ECV, especialmente a una edad joven, tiene un impacto importante en el pronóstico, es esencial que los pacientes con ECV se sometan a cribados de diabetes para evaluar el riesgo CV, así como de cardiopatías y nefropatías⁴².

4.1. Evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2

Durante la evaluación del riesgo en pacientes con DMT2 es importante tener en consideración los antecedentes médicos y familiares, los síntomas, el examen físico y las pruebas de laboratorio, además de otras pruebas y la presencia de EA o DOD grave. No hay evidencias fuertes para respaldar la determinación del calcio coronario (CAC) o el grosor íntima-media para la reclasificación del riesgo CV en pacientes con DMT2. El DOD grave se define como:

- (i) Una tasa de filtrado glomerular estimada (eTFG) <45 ml/min/1,73 m² independiente de la albuminuria o
- (ii) Una TFGe 45–59 ml/min/1,73 m² y microalbuminuria (cociente de albúmina-creatinina en orina [CACu] 30-300 mg/g; estadio A2) o
- (iii) Proteinuria (CACu >300 mg/g; estadio A3) o

- (iv) Presencia de microangiopatía en al menos tres localizaciones (p. ej., microalbuminuria (estadio A2) junto con retinopatía y neuropatía; véase sección 9.1 para el cribado de la IRC)⁴³⁻⁴⁵.

4.1.1. Categorías de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2

Se debe categorizar a los pacientes con DMT2 en distintos grupos de riesgo CV según los siguientes criterios (tabla 7):

Tabla 7. Categorías de riesgo cardiovascular para la diabetes tipo 2

Riesgo CV muy alto	Pacientes con DMT2 y: EA clínicamente establecida o DOD grave o Riesgo de ECV a 10 años ≥20% con SCORE2-Diabetes
Riesgo CV alto	Pacientes con DMT2 que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: Riesgo de ECV a 10 años 10 a <20% con SCORE2-Diabetes
Riesgo CV moderado	Pacientes con DMT2 que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: Riesgo de ECV a 10 años 5 a <10% con SCORE2-Diabetes
Riesgo CV bajo	Pacientes con DMT2 que no cumplen los criterios para riesgo muy alto y: Riesgo de ECV a 10 años <5% con SCORE2-Diabetes

CACu: cociente de albúmina-creatinina en orina; CV: cardiovascular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

El DOD grave se define como una TFGe <45 ml/min/1,73 m² independiente de la albuminuria o una TFGe 45–59 ml/min/1,73 m² y microalbuminuria (CACu 30-300 mg/g; estadio A2) o proteinuria (CACu >300 mg/g; estadio A3) o presencia de microangiopatía en al menos tres localizaciones (p. ej., microalbuminuria [estadio A2] junto con retinopatía y neuropatía)⁴³⁻⁴⁵.

4.1.2. SCORE2-Diabetes: estimación del riesgo cardiovascular a 10 años

En los pacientes de ≥40 años y DMT2 sin EA o DOD grave, se recomienda estimar el riesgo cardiovascular a 10 años utilizando el algoritmo SCORE2-Diabetes (figura 3). En estos pacientes se deben evaluar los factores de riesgo para la EA de forma individual. En la *Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica* se recomendaban los modelos ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation*) o DIAL (*Diabetes lifetime-perspective prediction*) para la estimación del riesgo de ECV en los pacientes con diabetes⁴⁶⁻⁴⁸. Sin embargo, estos modelos tienen ciertas limitaciones para el uso en Europa, ya que no consideran las sustanciales variaciones de riesgo entre diferentes países, lo que significa que la estimación del riesgo puede ser incorrecta. Además, estos modelos se han desarrollado a partir de un pequeño número de estudios y no se han “recalibrado” de manera sistemática (p. ej., adaptados estadísticamente) a las tasas de ECV contemporáneas, por lo que su uso no es el idóneo en las poblaciones europeas contemporáneas. Para hacer frente a estas limitaciones, en la presente guía se recomienda el uso del

modelo SCORE2-Diabetes, que extiende la recalibración por regiones del modelo europeo SCORE2 para permitir su uso en pacientes con DMT2 de 40-69 años sin EA o DOD grave y para estimar el riesgo individual a 10 años de eventos de ECV mortales y no mortales (IM, ictus)⁴⁹.

En SCORE2-Diabetes se integra información sobre factores de riesgo de ECV convencionales (p. ej., edad, tabaquismo, presión arterial sistólica [PAS] y colesterol total y de lipoproteínas de alta densidad [c-HDL]) con información específica para la diabetes (p. ej., edad en el momento del diagnóstico, HbA1c y TFGe)⁵⁰. Este modelo está calibrado para cuatro grupos de países (riesgo de ECV bajo, moderado, alto y muy alto) empleando una metodología similar a la de los algoritmos SCORE2 y SCORE-2 Older Persons (SCORE2-OP) (material suplementario en línea, sección 2; tabla S3)^{49,51}.

La aplicación móvil (*app*) de la ESC para el cálculo del riesgo de ECV incluye SCORE2-Diabetes para facilitar la estimación del riesgo y la comunicación entre los profesionales de la salud y los pacientes con DMT2 (material suplementario en línea, tablas S4-6).

Las puntuaciones de riesgo adicionales con las que se intenta estimar el riesgo de por vida en pacientes con diabetes (como el modelo DIAL2 [*Diabetes Lifetime*], que está calibrado para distintos países europeos) también se pueden utilizar en la toma de decisiones terapéuticas⁵². Sin embargo, la estimación del riesgo de por vida debe adaptarse a los nuevos métodos que surjan en el futuro.

Los umbrales para las distintas categorías de riesgo se muestran en la tabla 7 y en la figura 3. En general, ningún umbral de riesgo tiene una aplicación universal y estos límites son una sugerencia de esta guía que se debe usar junto con SCORE2-Diabetes para iniciar las conversaciones con toma de decisiones conjuntas sobre la intensidad del tratamiento y las intervenciones adicionales para prevenir la EA (como los tratamientos hipolipemiantes [sección 5.5] o los inhibidores del

SGLT2 y/o los arGLP-1 [sección 5.3]). Sin embargo, los umbrales de riesgo a 10 años son una orientación y cualquier otra característica del paciente puede alterar las decisiones de tratar o no tratar de cada umbral.

Tabla de recomendaciones 2. Recomendaciones para la evaluación del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2

Recomendaciones para la evaluación del riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el cribado del DOD grave en pacientes con diabetes ^{c,43,44} .	I	A
Se recomienda evaluar los antecedentes médicos y la presencia de síntomas sugestivos de EA en pacientes con diabetes ⁵³⁻⁵⁵ .	I	B
En pacientes con DMT2 sin EA sintomática o DOD grave ^e , se recomienda estimar el riesgo de ECV a 10 años con SCORE2-Diabetes ^{d,50} .	I	B

CACu: cociente de albúmina-creatinina en orina; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEl DOD grave se define como una TFGe <45 ml/min/1,73 m² independiente de la albuminuria o una TFGe 45–59 ml/min/1,73 m² y microalbuminuria (CACu 30-300 mg/g; estadio A2) o proteinuria (CACu >300 mg/g; estadio A3) o presencia de microangiopatía en al menos tres localizaciones (p. ej., microalbuminuria (estadio A2) junto con retinopatía y neuropatía⁴³⁻⁴⁵.

^dSCORE2-Diabetes se aplica a los pacientes de ≥40 años. En los pacientes con DMT2 sin EA y/o DOD grave de <40 años, se deben evaluar los factores de riesgo para EA de forma individual.

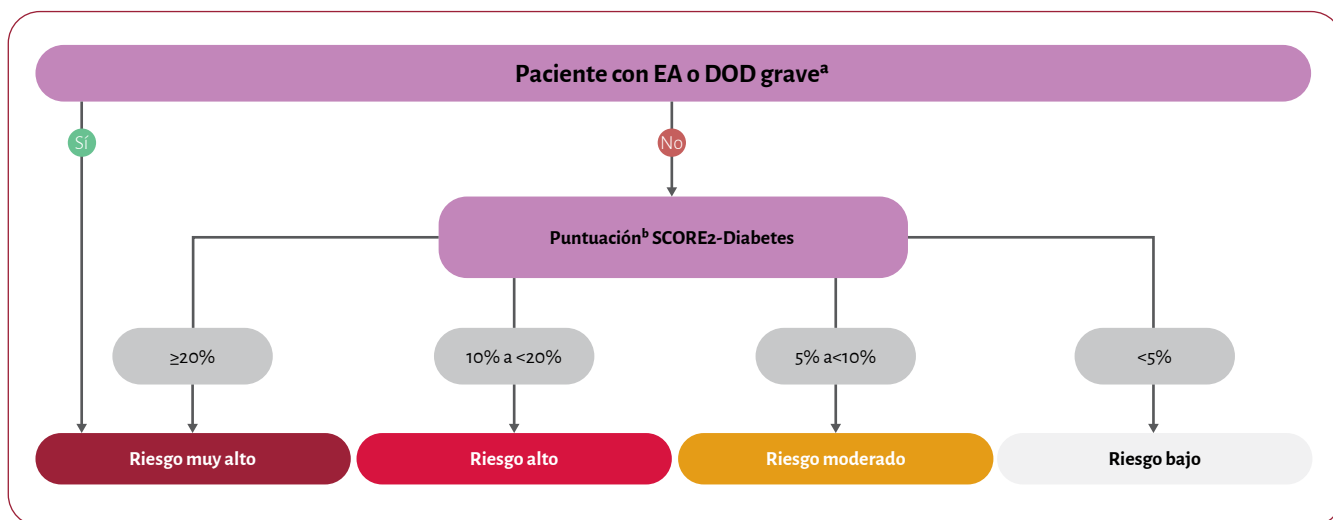


Figura 3. Categorías de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2. EA: enfermedad aterosclerótica; CACu: cociente de albúmina-creatinina en orina; DOD: daño de órgano diana; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. ^aEl DOD grave se define como una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGE) <45 ml/min/1,73 m² independiente de la albuminuria o una TFGe 45–59 ml/min/1,73 m² y microalbuminuria (cociente de albúmina-creatinina en orina [CACu] 30-300 mg/g; estadio A2) o proteinuria (CACu >300 mg/g; estadio A3) o presencia de microangiopatía en al menos tres localizaciones (p. ej., microalbuminuria (estadio A2) junto con retinopatía y neuropatía⁴³⁻⁴⁵. ^bLos umbrales (de riesgo de ECV a 10 años) sugeridos no son definitivos, sino que están diseñados para iniciar conversaciones sobre la toma de decisiones conjunta sobre la intensidad del tratamiento, así como intervenciones adicionales. SCORE2-Diabetes se aplica a los pacientes de ≥40 años.

5. REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON DIABETES: OBJETIVOS Y TRATAMIENTOS

5.1. Estilo de vida y diabetes

Los cambios en el estilo de vida están recomendados como la medida básica para la prevención y el manejo de la DMT2⁴⁸. Se deben dar recomendaciones utilizando un enfoque multifactorial con comunicación centrada en la atención al paciente y adaptado al estado de salud y a la cultura sanitaria de cada paciente (sección 5.7). En la DMT2, como se ha investigado en el ensayo *Action for Health in Diabetes (Look Ahead)*; 5.145 pacientes con DMT2, el 59% mujeres, edad media 58 años, índice de masa muscular [IMC] 36 kg/m², la intervención del estilo de vida a través de asesoramiento nutricional, reemplazo alimenticio y ejercicio produjo una pérdida de peso del 8,6%, que se asoció con una reducción significativa de la HbA1c y de la PA⁵⁶. Los efectos sobre el peso y el control de los factores de riesgo disminuyeron a los 5 años en aquellos pacientes con baja adherencia al programa⁵⁶. Tras 10 años, los eventos CV (es decir, un criterio de valoración compuesto de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal y hospitalización por angina) no fueron distintos a los observados en pacientes con atención habitual. Sin embargo, las complicaciones de las microangiopatías (p. ej., desarrollo de IRC) se redujeron significativamente (*hazard ratio* [HR] 0,69; intervalo de confianza del 95%, 0,55-0,87; *p* = 0,002) por la intervención en el estilo de vida, un efecto que se asoció con mejoras en los factores de riesgo CV⁵⁷. En los análisis adicionales 16,7 años tras el inicio del estudio (9,6 años de intervención y posterior observación) se mostró que los participantes que perdieron ≥10% de su peso corporal 1 año tras la intervención tenían una reducción del riesgo de mortalidad del 21% (HR 0,79; intervalo de confianza del 95%, 0,67-0,94; *p* = 0,007)⁵⁸. La disminución de la masa adiposa corporal se asoció de forma significativa con un menor riesgo de IC con fracción de eyección reducida (ICFER) e IC con fracción de eyección preservada (ICFEP), mientras que una disminución de la circunferencia de la cintura se asoció con un riesgo menor de IC-FEP⁵⁹. Además, la capacidad cardiopulmonar basal se asoció con una reducción de los riesgos de mortalidad y eventos CV durante el seguimiento de 9,2 años⁶⁰.

En el ensayo DiRECT (*Diabetes Remission Clinical Trial*), un ensayo abierto con aleatorización por grupos de pacientes con DMT2, se asignaron prácticas para un programa de control del peso incluyendo ejercicio (grupo intervención) o mejores prácticas según las guías (grupo placebo). A los 12 meses, casi la mitad de los participantes en el grupo intervención habían conseguido la remisión a un estado no diabético y habían abandonado los tratamientos antihiperoglucemiantes⁶¹. La intervención con ejercicio en el hogar en pacientes con EC y DMT2 (estudio ARTEMIS; ensayo clínico aleatorizado [ECA] finlandés; *n* = 127; control de 2 años; ejercicio en domicilio frente a atención habitual) sin embargo, no mejoró de forma significativa los factores de riesgo CV a pesar de mejoras importantes en la capacidad para el ejercicio (*p* = 0,030)⁶².

5.1.1. Pérdida de peso

En pacientes con obesidad y DMT2, la pérdida de peso es una de las piedras angulares del tratamiento⁶³. Una pérdida de peso >5% mejora el control glucémico, los niveles lipídicos y la PA en adul-

tos con sobrepeso y obesidad y DMT2^{64,65}. Estos efectos se pueden conseguir mejorando el balance energético y/o introduciendo medicamentos para la obesidad. Orlistat, naltrexona/bupropión o fentermina/topiramato se asocian con una pérdida de peso >5% a las 52 semanas comparados con placebo⁶⁶. Sin embargo, los antihiperoglucemiantes como los ar-GLP1, el agonista dual tirzepatida y los inhibidores del SGLT2 también reducen de forma significativa el peso corporal^{67,68}. Combinar los ar-GLP-1 (liraglutida) con ejercicio tuvo un efecto mayor sobre la pérdida y el mantenimiento del peso⁶⁹. Cuando se comparan los efectos sobre la pérdida de peso entre los ar-GLP-1 y los inhibidores del SGLT2, los primeros parecen ser superiores. Dado los efectos beneficiosos de los ar-GLP-1 y los inhibidores del SGLT2 en los resultados CV en la DMT2 (sección 5.3), estos medicamentos son los antihiperoglucemiantes preferidos para los pacientes con sobrepeso, obesidad, ECV y DMT2, ya que, hasta la fecha, los medicamentos para la obesidad no han demostrado reducir los eventos CV⁷⁰⁻⁷².

Si el peso no se logra manejar de forma efectiva con las intervenciones del estilo de vida y la medicación, la cirugía bariátrica debe considerarse en pacientes con DMT2 e IMC ≥35 kg/m² (≥Clase II; clasificación de la OMS) para conseguir la pérdida de peso a largo plazo, reducir la glucosa en sangre y mejorar los factores de riesgo CV. Los datos del ensayo *Swedish Obesity Subjects (SOS)* revelaron que, tras un seguimiento de 24 años, la cirugía bariátrica se asoció con un aumento de la esperanza de vida en comparación con los cambios en el estilo de vida y el tratamiento médico intensivo por sí solos^{73,74}. Las HR correspondientes fueron 0,70 (intervalo de confianza del 95%, 0,57-0,85) para la muerte CV y 0,77 (intervalo de confianza del 95%, 0,61-0,96) para la muerte por cáncer^{75,76}. Estas evidencias se extienden también a los pacientes con ECV y obesidad, ya que en un gran estudio de casos y controles (*n* = 2.638) se reveló que la cirugía bariátrica se asoció con una menor incidencia de complicaciones cardíacas graves en estos pacientes⁷⁷. Aun así, también deben considerarse los potenciales eventos adversos de la cirugía bariátrica⁷⁸.

Tabla de recomendaciones 3. Recomendaciones sobre la pérdida de peso en los pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda que los pacientes con sobrepeso u obesidad se pongan como objetivo perder peso y aumentar el ejercicio para mejorar el control metabólico y el perfil de riesgo de ECV en general ^{56,79} .	I	A
Se deben considerar los antihiperoglucemiantes con efectos sobre el peso (p. ej., ar-GLP-1) en pacientes con sobrepeso u obesidad para perder peso ⁶⁷ .	Ila	B
La cirugía bariátrica se debe considerar en los pacientes con riesgo alto y muy alto con IMC ≥35 kg/m ² (≥Clase II) cuando con los esfuerzos repetidos y estructurados para los cambios en el estilo de vida en combinación con medicamentos para la pérdida de peso no se obtenga una pérdida de peso mantenida ⁷³⁻⁷⁷ .	Ila	B

ar-GLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; ECV: enfermedad cardiovascular; IMC: índice de masa corporal.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cClasificación de la Organización Mundial de la Salud.

5.1.2. Cambios en la dieta o la nutrición

En general, los pacientes con DMT2 deben seguir recomendaciones nutricionales enfocadas a la pérdida de peso y a la mejora del control y los resultados metabólicos⁴⁸. Una dieta mediterránea mejora el control glucémico, los lípidos y la PA^{80,81}. Si esta dieta se suplementa con aceite de oliva o frutos secos, como en el ensayo no aleatorizado PREvención con Dieta MEDiterranea (PREDIMED) en pacientes de alto riesgo CV (el 49% con DMT2), el riesgo de EA se redujo un 28-31%⁸². En los datos recientes del ensayo *Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention (CORDIOPREV)* se confirmaron los beneficios de la dieta mediterránea al mostrar que los pacientes varones con EC establecida se beneficiaron más de una intervención con una dieta mediterránea que con una dieta baja en grasas tras un seguimiento de 7 años. El cambio de una dieta basada en alimentos animales a alimentos vegetales también puede reducir el riesgo de EA⁸³⁻⁸⁵.

Los datos de estudios con suplementación de ácidos grasos n-3 no apoyan la recomendación de suplementos de ácidos grasos n-3 para la prevención secundaria de la ECV en la DMT2⁸⁶⁻⁸⁷. El consumo de azúcares, bebidas azucaradas y zumos de frutas debe evitarse^{88,89}. Además, el consumo de alcohol debe ser moderado, ya que cualquier cantidad de alcohol aumenta uniformemente tanto la PA como el IMC⁹⁰⁻⁹². Una dieta alta en proteínas (30% proteínas, 40% carbohidratos y 30% grasas) parece ser superior a una dieta con niveles de proteína estándar (15% proteína, 55% carbohidratos y 30% grasa) en pacientes con sobrepeso y obesidad (peso medio 107,8 ± 20,8 kg) e IC. Ambas dietas fueron igual de efectivas en la reducción del peso (3,6 frente a 2,9 kg, respectivamente) y de la circunferencia de la cintura (1,9 frente a 1,3 cm, respectivamente), pero la dieta alta en proteínas obtuvo mayores reducciones de los factores de riesgo CV, p. ej., HbA1c, colesterol, triglicéridos y PA⁹³.

Se anima a las personas con EC y DMT2 a que reduzcan el consumo de sodio, ya que esto puede reducir la PA en 5,8 mmHg de media en pacientes con hipertensión y 1,9 en pacientes con normotensión^{94,95}. En un metaanálisis, en las personas con hipertensión y normotensión, una reducción del consumo de sal de 2,5g/día obtuvo como resultado una reducción relativa del 20% de eventos relacionados con la EA⁹⁵. Además, la sustitución de la sal con niveles reducidos de sodio y aumentados de potasio ha demostrado reducir la mortalidad por ictus, ECV y general en pacientes con riesgo CV alto⁹⁶.

Tabla de recomendaciones 4. Recomendaciones sobre nutrición en los pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda adoptar una dieta mediterránea o basada en vegetales con altos contenidos de grasas insaturadas para disminuir el riesgo cardiovascular ^{82,85} .	I	A

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

5.1.3. Aumento de la actividad física y el ejercicio

Practicar actividad física (AF) de moderada a vigorosa de forma regular tiene efectos beneficiosos sobre el control metabólico y los factores de riesgo CV en la T2DM⁹⁷⁻¹⁰⁰. Los programas de intervención reducen la HbA1c en un 0,6% en pacientes con DMT2, con los mayores efectos beneficiosos observados con una combinación de ejercicios aeróbicos y de fuerza¹⁰¹. Además, en comparación con una AF total baja, una AF total alta se asocia con un menor riesgo de mortalidad CV, así como con una reducción de la mortalidad por todas las causas (mortalidad por todas las causas: HR 0,60 [intervalo de confianza del 95%, 0,49-0,73] comparando AF total alta frente a baja)⁹⁷.

Las intervenciones estructuradas de ejercicio también se recomiendan para pacientes con DMT2 y ECV establecida (p. ej., EC, FA, ICFeP, IC con fracción de eyección levemente reducida [ICFEI], IC-FeR)¹⁰²⁻¹⁰⁴. Los ejercicios de fuerza a intervalos de mayor intensidad (p. ej., marcha a intervalos, alterar entre intensidades moderadas y vigorosas) tienen efectos superiores en comparación con la marcha continua de intensidad moderada sobre el peso corporal, la circunferencia de la cintura y el control de la glucosa¹⁰⁵. Antes de empezar un programa de ejercicio estructurado en pacientes con DMT2 y ECV establecida, se debe considerar una ergometría máxima para evaluar las patologías CV. La determinación de los umbrales aeróbicos y anaeróbicos con espiroergometría es extremadamente útil para la prescripción de ejercicios de fuerza personalizados, incluyendo la intensidad del ejercicio¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. La intensidad óptima se determina según el esfuerzo máximo (pico) del paciente durante la espiroergometría, p. ej., porcentaje de capacidad cardiopulmonar (% consumo pico de oxígeno), porcentaje de frecuencia cardíaca máxima (pico) (% HR_{max}) o el esfuerzo percibido según la escala Borg¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Se recomienda practicar ejercicios de fuerza al menos dos veces a la semana (intensidad de 60-80% del máximo de una repetición). Para los adultos mayores o con mala forma física se recomiendan menos volúmenes e intensidades, especialmente durante la fase de iniciación de 3-6 semanas¹⁰⁶.

Las intervenciones se basan en fomentar el aumento de cualquier AF, ya que incluso los pequeños aumentos han demostrado tener efectos beneficiosos. Incluso dar 1.000 pasos más caminando al día tiene beneficios y puede ser un buen punto de partida para muchos pacientes^{98,100}. También se recomienda un aumento gradual de los niveles de actividad. El ejercicio estructurado debe introducirse de forma adicional al inicio o tras los primeros logros de aumento de la actividad. Los pacientes deben practicar ≥2 sesiones por semana de ejercicio aeróbico y/o de fuerza. La AF acumulada en sesiones de <10 minutos se asocia con efectos favorables, influyendo una reducción de la mortalidad^{110,111}.

Las intervenciones muestran que el aumento de los niveles de AF o la reducción de las conductas sedentarias deben incluir intervenciones con base teórica, como establecer objetivos, la reevaluación de los objetivos, el autocontrol y la retroalimentación^{112,113}. El uso de un dispositivo que controle la actividad (p. ej., un *smartphone*) puede aumentar la AF¹¹⁴. Lo más importante es fomentar que las personas practiquen AF que disfruten y/o puedan incluir en sus rutinas diarias, ya que así es más posible que la práctica de actividades sea viable y sostenible.

Tabla de recomendaciones 5. Recomendaciones sobre actividad física/ejercicio en los pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda aumentar cualquier actividad física (p. ej., 10 minutos de caminata al día) en todos los pacientes con DMT2 con y sin ECV. Los niveles óptimos son 150 minutos de actividad semanal de intensidad moderada o 75 minutos de ejercicio aeróbico vigoroso ^{97,98} .	I	A
Se recomienda adaptar las intervenciones del ejercicio a las comorbilidades asociadas con la DMT2, p. ej., fragilidad, neuropatía o retinopatía ^{108,115} .	I	B
Se recomienda introducir el entrenamiento de ejercicio estructurado en pacientes con DMT2 y ECV establecida, p. ej., EC, ICFeP, ICFeI, ICFeR o FA para mejorar el control metabólico, la capacidad para el ejercicio y la calidad de vida, así como para reducir los eventos CV ^{108,115,116} .	I	B
Se recomienda practicar ejercicio de fuerza además de ejercicio aeróbico al menos dos veces a la semana ^{115,117} .	I	B
Se debe considerar el uso de intervenciones conductuales con base teórica, como establecer objetivos, la reevaluación de los objetivos, el autocontrol y la retroalimentación para fomentar conductas relacionadas con la actividad física ^{112,113} .	IIa	B
Se debe considerar llevar a cabo una ergometría de máximo ejercicio tolerado en los pacientes con DMT2 y ECV establecida antes de iniciar un programa de ejercicio estructurado.	IIa	C
Se puede considerar el uso de dispositivos de control de la actividad física para aumentar las conductas relacionadas con la actividad física ^{121,124} .	IIb	B

CV: cardiovascular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FA: fibrilación auricular; ICFeI: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFeP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICFeR: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

5.1.4. Deshabituación tabáquica

La deshabituación tabáquica es una intervención del estilo de vida clave en pacientes con DMT2 con o sin ECV, ya que las evidencias sugieren una reducción de 36% en la mortalidad en pacientes con ECV¹¹⁸⁻¹²⁰. Si asesorar, alentar y motivar no fuesen suficientes, las opciones farmacológicas deben considerarse pronto, incluyendo el tratamiento sustitutivo con nicotina (chicles, parches transdérmicos de nicotina, *sprays* nasales, inhaladores, pastillas sublinguales) seguidas del bupropión¹²¹. En pacientes con EA, la vareniclina, el bupropión, la teleasistencia y el asesoramiento psicológico individual tienen altas tasas de éxito¹²². Los cigarrillos electrónicos se han considerado como una forma de transición potencial hacia la deshabituación tabáquica, pero, si se usasen, debe ser por un periodo de tiempo limitado. Todavía no se ha llegado a un consenso sobre la eficacia y la seguridad de su uso^{123,124}. En general, los programas de deshabituación tabáquica tienen una eficacia a los 12 meses baja, sin embargo, las medidas de deshabituación deben abor-

darse reiteradamente para que la deshabituación tabáquica tenga éxito¹²⁵.

La evaluación de los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida y las recomendaciones escalonadas para el estilo de vida en los con diabetes se especifican en la sección 5.7.

Tabla de recomendaciones 6. Recomendaciones para la deshabituación tabáquica en los pacientes con diabetes tipo 2 con o sin enfermedad cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la deshabituación tabáquica para reducir el riesgo cardiovascular ¹¹⁸⁻¹²⁰ .	I	A
El tratamiento sustitutivo con nicotina, vareniclina y bupropión, así como el asesoramiento individual o por teleasistencia, se deben considerar para mejorar las tasas de éxito de la deshabituación tabáquica ¹²¹ .	IIa	B

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

5.2. Objetivos glucémicos

5.2.1. El papel de la hemoglobina glicosilada

La reducción de la HbA1c disminuye las complicaciones microvasculares, especialmente cuando se consiguen niveles cercanos a los normales (HbA1c <7%, <53 mmol/mol), pero los efectos sobre las enfermedades macrovasculares son más complejos¹²⁶⁻¹²⁹. En el ensayo DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) con pacientes con DMT1 y en el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) con pacientes con diagnóstico reciente de DMT2, se ha mostrado que reducir la HbA1c disminuye los eventos macrovasculares a largo plazo sin un efecto significativo en un plazo medio de 6,5-10,0 años¹³⁰⁻¹³². En otros estudios, como ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation*), ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) y VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*), donde se incluyeron cohortes con DMT2 de alto riesgo, tampoco se ha logrado mostrar el efecto del control glucémico intensivo en el riesgo macrovascular a corto/medio plazo (3,5-5,6 años). En los metaanálisis de los ensayos UKPDS, ADVANCE, ACCORD y VADT, que incluyeron 27.049 pacientes, se ha demostrado que disminuir la HbA1c disminuye los eventos cardíacos graves debido a una reducción en los IM (el riesgo de IC e ictus no se vio afectado) y disminuye las complicaciones macrovasculares (renales y retinianas, pero no la neuropatía)^{133,134}.

Cabe señalar que en el ensayo ACCORD, en el que un 35% de los participantes tenían un evento CV previo, se mostró un aumento de la mortalidad (HR 1,22; intervalo de confianza del 95%, 1,01-1,46; *p* = 0,04) en el grupo con control glucémico intensivo (HbA1c 6,5%, 48 mmol/mol) en comparación con los controles¹²⁹. Además, en los estudios observacionales se ha mostrado una relación en forma de U entre la HbA1c y los resultados clínicos, lo que sugiere que disminuir la HbA1c no siempre es mejor^{135,136}.

5.2.2. Objetivos glucémicos adicionales

La hipoglucemia se asocia con un aumento del riesgo de eventos vasculares, lo que explica el reciente consenso en el que se aboga

por una exposición a la hipoglucemia <1% (es decir, <15 minutos/día) en pacientes de alto riesgo CV^{137,138}. La relación causal entre la hipoglucemia y los resultados adversos no siempre está clara, ya que los niveles bajos de glucosa pueden ser un marcador de enfermedad¹⁴⁰.

Además de la hipoglucemia, la variabilidad de la glucemia se está posicionando como un potencial factor de riesgo vascular, pero los estudios son limitados y se necesitan más investigaciones en esta área.

Se ha sugerido que la glucosa posprandial es un predictor independiente de enfermedad vascular, incluso en pacientes sin antecedentes de diabetes¹⁴¹. Sin embargo, la modificación de los niveles de glucosa prandial no tuvo efecto sobre los resultados clínicos y, por tanto, sigue siendo un tema sin resolver^{142,143}.

5.2.3. Control glucémico tras eventos vasculares

La hiperglucemia tras SCA se asocia con peores resultados clínicos¹⁴⁴. En el ensayo DIGAMI 1 (*Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infu-*

sion in Acute Myocardial Infarction) se demostró una reducción de la mortalidad con un control intensivo de la glucosa tras SCA, pero en el estudio DIGAMI 2, sin suficiente potencia estadística, no se pudieron confirmar estos resultados^{145,146}. Sorprendentemente, en DIGAMI 2 se observó un aumento numérico de la mortalidad en el grupo intervención, especialmente en los pacientes tratados con insulina, lo que sugiere el papel adverso de la hipoglucemia en esta población¹⁴⁷. Por tanto, se requieren estudios glucémicos a gran escala en los que se emplee la monitorización continua de la glucosa (MCG) para determinar los niveles de glucosa y así analizar si la optimización de la glucemia en los pacientes con ECV y diabetes mejora los resultados clínicos.

En resumen, el control de la glucosa en pacientes con diabetes y alto riesgo CV es un área compleja y las evidencias actuales indican la necesidad de tratar distintas medidas de la glucosa, incluyendo la personalización de los objetivos de HbA1c, minimizar la exposición a la hipoglucemia y limitar la variabilidad de la glucemia. En la figura 4 se muestra una guía simple para el control glucémico en pacientes con DMT2 y ECV.

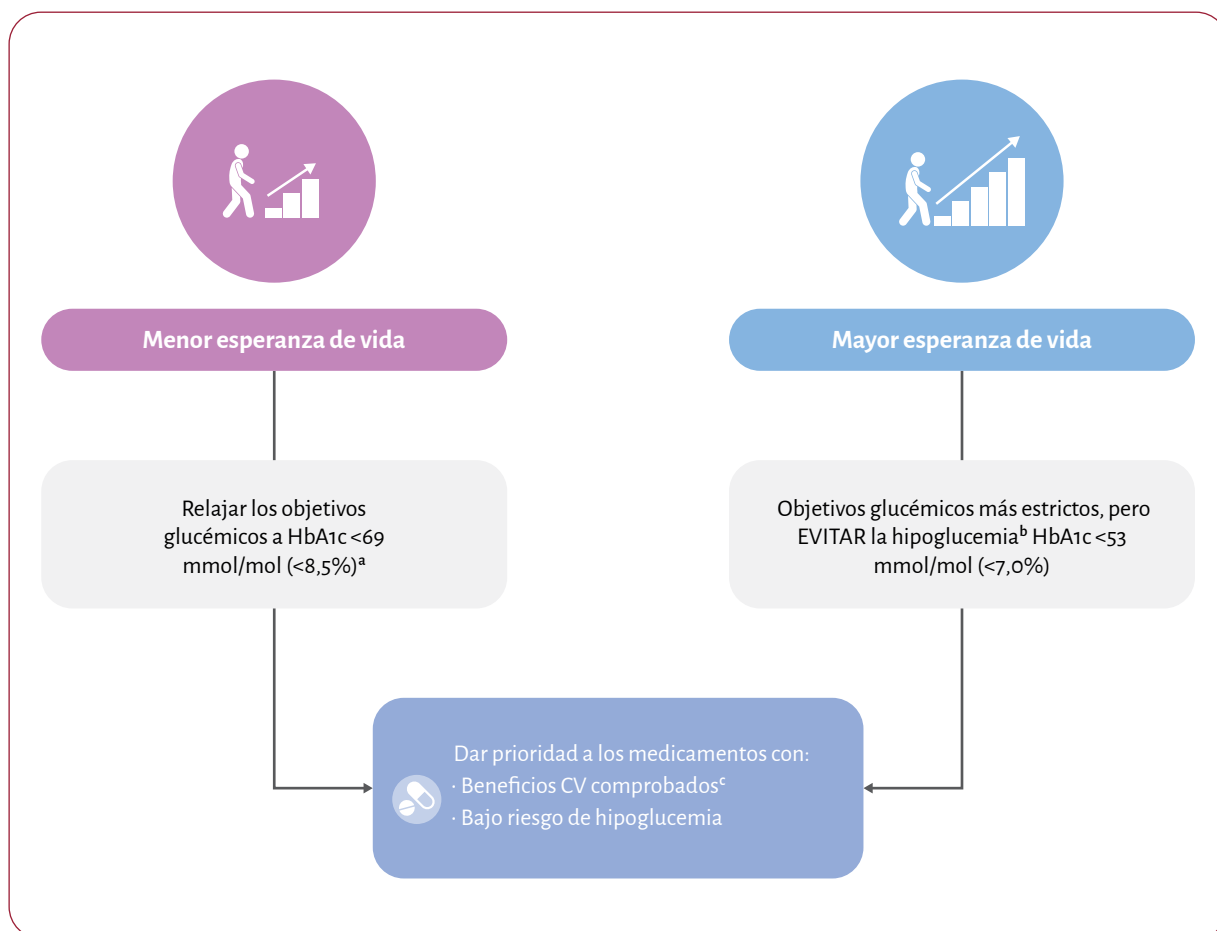


Figura 4. Guía simple para los objetivos glucémicos en los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; CV: cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2. ^aAjustar el objetivo en presencia de síntomas de hiperglucemia (poliuria y polidipsia). ^bLa hipoglucemia generalmente es un problema solo en los pacientes tratados con sulfonilureas y/o insulina. ^cInhibidores del SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina, canagliflozina, sotagliflozina) o ar-GLP1 (liraglutida, semaglutida subcutánea, dulaglutida, epeglenatida).

Tabla de recomendaciones 7. Recomendaciones sobre objetivos glucémicos en los pacientes con diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el control glucémico estricto (HbA1c <7%) para reducir las complicaciones microvasculares ^{c126-128,133} .	I	A
Se recomienda evitar la hipoglucemia, especialmente en pacientes con ECV ^{f34-137,147} .	I	B
Se recomienda individualizar los objetivos de HbA1c según las comorbilidades, la duración de la diabetes y la esperanza de vida ¹³⁴⁻¹³⁷ .	I	C
El control glucémico estricto se debe considerar para reducir la EC a largo plazo, preferiblemente con medicamentos con beneficios CV demostrados ^{c,129-132} .	Ila	B

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cInhibidores del SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina, canagliflozina, sotagliflozina) o los arGLP-1 (liraglutida, semaglutida subcutánea, dulaglutida, efpeglenatida).

5.3. Reducción del riesgo de enfermedad aterosclerótica con antihiperoglucemiantes en la diabetes

La DMT2 es frecuente en pacientes con EA o con el mayor riesgo de ECV. También es cierto a la inversa: la EA es frecuente en pacientes con DMT2¹⁴⁸. Dada esta relación, es esencial considerar la presencia de DMT2 cuando se seleccionan estrategias para mitigar el riesgo CV. Es imperativo que el primer paso del proceso sea el cribado de DMT2 en todos los pacientes con ECV. Muchas decisiones son independientes del control de la glucosa, por tanto, la presencia de DMT2 puede influir la toma de decisiones clínicas para mitigar el riesgo CV, como también ocurre en otras intervenciones en la presente guía¹⁴⁹. Considerando los ensayos específicos de resultados cardiovasculares con antihiperoglucemiantes en pacientes con diabetes y EA o con alto riesgo CV, contamos con una gran cantidad de datos para apoyar el uso preferencial de antihiperoglucemiantes para reducir el riesgo CV, independientemente de las consideraciones para el control de la glucosa. Los antihiperoglucemiantes pueden prescribirse con dos intenciones paralelas, mutuamente excluyentes: (i) mejorar los resultados y la seguridad CV; y (ii) el control de la glucosa. Por tanto, en la presente guía se ha diferenciado entre las recomendaciones de prescripción para aquellos que buscan mejorar los resultados CV y aquellos que buscan controlar la glucosa. Tras estas recomendaciones se encuentran los ensayos específicos de resultados cardiovasculares en los que se detalla la eficacia y la seguridad de los antihiperoglucemiantes para el tratamiento de la DMT2 y sus efectos sobre los resultados CV.

5.3.1. Antihiperoglucemiantes con eficacia cardiovascular demostrada en los ensayos específicos de resultados cardiovasculares

5.3.1.1. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Se han publicado los resultados de seis ensayos específicos de resultados cardiovasculares con inhibidores del SGLT2 y un ensayo con un inhibidor del SGLT1 y del SGLT2, entre los que se incluyen el ensayo EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose*) y el programa CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*) (dos ensayos combinados para el análisis), el ensayo DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events—Thrombolysis In Myocardial Infarction 58*), el ensayo CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*), el ensayo VERTIS CV (*eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes*) y el ensayo SCORED (*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk*) (material suplementario en línea, tabla S7)^{71,150-154}.

En un metaanálisis de los seis ensayos con inhibidores del SGLT2 se demostró una reducción del compuesto de valoración primario basado en EA hasta el primer evento de muerte CV, IM o ictus (eventos cardíacos graves). Estos resultados fueron más evidentes en los pacientes con EA establecida (figura 5)¹⁵⁵. Nótese que ni la dapagliflozina ni la ertugliflozina disminuyeron el riesgo de eventos cardíacos graves, pero ambas redujeron el riesgo de hospitalización por IC consistentemente en todas las clases de IC (sección 7). Según estos resultados acumulados, junto con los de los arGLP-1 (véase a continuación), los inhibidores del SGLT2 son el tratamiento antihiperoglucemiante preferido para los pacientes con DMT2 y EA, independientemente del control de la glucosa y del tratamiento de base con metformina.

En los resultados de los metaanálisis no se encontró un beneficio estadísticamente significativo para el riesgo de eventos cardíacos graves en los subgrupos de pacientes sin EA, pero con múltiples factores de riesgo para la EA. A pesar de todo, la estimación puntual sigue siendo favorable en este subgrupo, sin interacciones significativas por el estado de la EA ($p = 0,063$, figura 5). En pacientes con DMT2 sin EA ni DOD grave, pero un cálculo de riesgo de ECV a 10 años $\geq 10\%$ con el algoritmo SCORE2-Diabetes (sección 4.1.), se puede considerar el tratamiento con inhibidores del SGLT2 y/o arGLP-1 para reducir el riesgo CV, independientemente de las consideraciones sobre el control de la glucosa. Esta recomendación es un consenso del Grupo de Trabajo basado en la hipótesis de que cierto nivel de predicción del riesgo de ECV parece ser equivalente a “riesgo de DOD grave”, reconociendo que se trata de una recomendación de nivel C. Sin embargo, se adhiere a las recomendaciones de la EASD y la ADA^{1,156,157}.

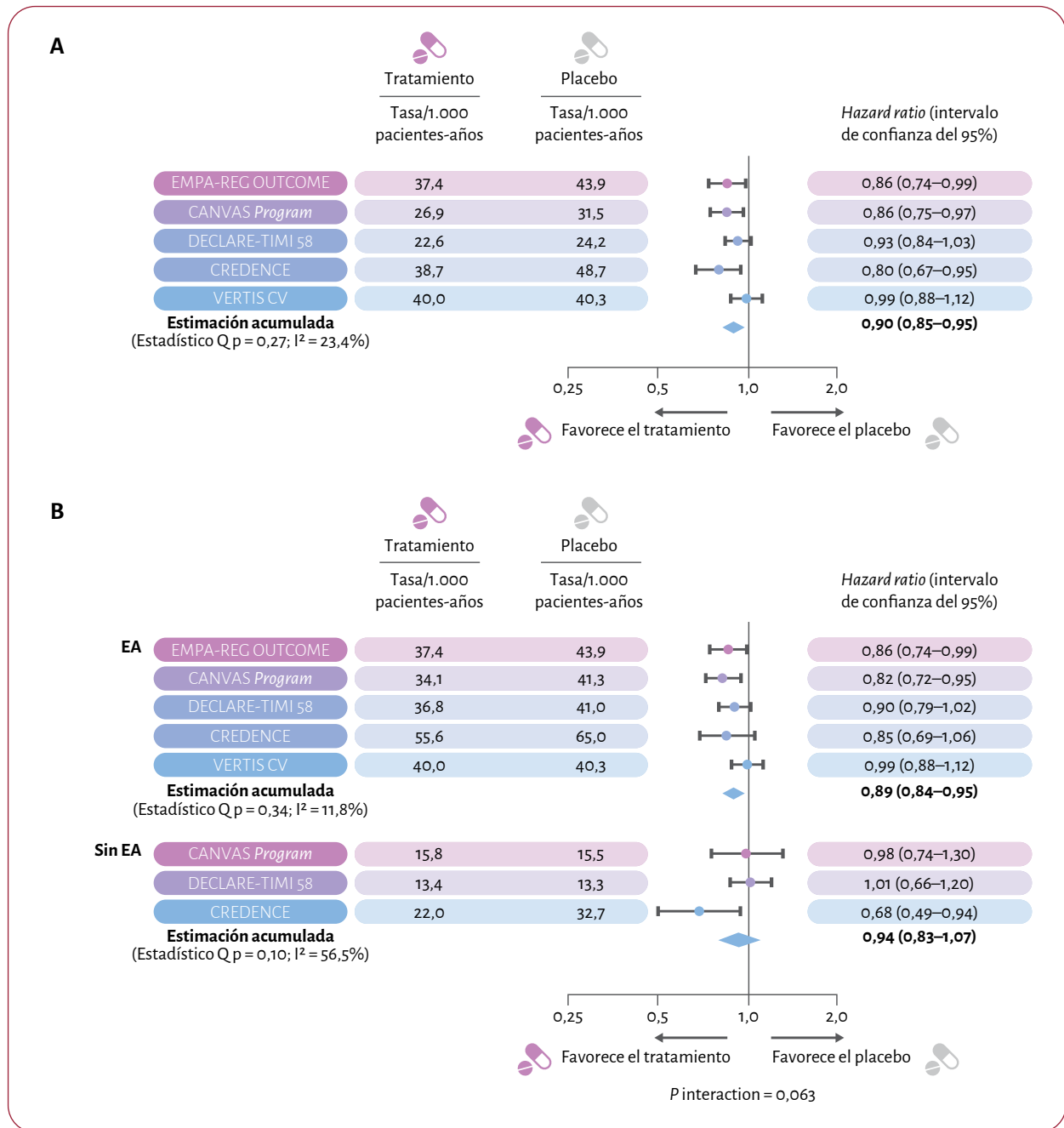


Figura 5. Metaanálisis de los resultados de ensayos cardiovasculares con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo o enfermedad aterosclerótica. (A) Total de eventos adversos cardiovasculares graves; (B) Eventos adversos cardiovasculares graves por estado aterosclerótico vascular. EA: enfermedad aterosclerótica. Figura adaptada de McGuire et al, 2021, un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia CC-BY-NC-ND License <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>¹⁵⁵

5.3.1.2. Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

La seguridad y la eficacia CV de los arGLP-1 se ha evaluado en ocho ensayos específicos de resultados cardiovasculares controlados con placebo en pacientes con DMT2 con o de alto riesgo de EA. Entre estos ensayos se incluyen ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome), LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), SUSTAIN 6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes), EXSCEL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering), HARMONY Outcomes (Effect of Albiglutide, When Added to

Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus), REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes), PIONEER 6 (Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) y AMPLITUDE-O (Effect of Efglenatide on Cardiovascular Outcomes) (material suplementario en línea, tabla S8)^{70,72,158–163}.

Cinco de los ocho arGLP-1 evaluados han demostrado resultados CV superiores en el criterio de valoración primario compuesto hasta el primer evento de muerte CV, IM e ictus comparado con placebo. En un metaanálisis de siete de los ocho ensayos con arGLP-1 completados, excluyendo los resultados del ELIXA (debido a la baja

semivida farmacodinámica [3 horas] de una dosis al día de lixisenatida y la población estudiada de muy alto riesgo tras SCA que lo diferencian de otros ensayos), se mostró que la estimación acumulada de los arGLP-1 frente a placebo para el criterio de valoración primario se redujo en un 15% (HR 0,85; intervalo de confianza del 95%, 0,80–0,90; figura 6)¹⁶⁴. Los resultados de los análisis combinados sobre los efectos de los arGLP-1 frente a placebo en los resultados CV individuales incluyeron muerte CV (HR 0,85; intervalo de confianza del 95%, 0,78–0,93), IM (HR 0,88; intervalo de confianza del 95%, 0,81–0,96), ictus (HR 0,81; intervalo de confianza del 95%, 0,74–0,90) y hospitalización por IC (HR 0,88; intervalo de confianza

del 95%, 0,79–0,98). En particular, la estimación puntual en los siete ensayos fue menor (HR = 0,85) en los pacientes con EA establecida que en aquellos sin ella (HR = 0,94) con $p_{int} = 0,068$, lo que sugiere, pero no prueba de forma concluyente, que los arGLP-1 pueden reducir los riesgos en aquellas personas con EA establecida. Ya que los riesgos absolutos son mayores en pacientes con enfermedad CV, se espera que los beneficios absolutos también sean mayores.

Según estos resultados acumulados, junto con los de los inhibidores del SGLT2 (ver más arriba), los arGLP-1 son el tratamiento antihiper glucemiante preferido para los pacientes con DTM2 y EA, independientemente de las consideraciones sobre el control de la

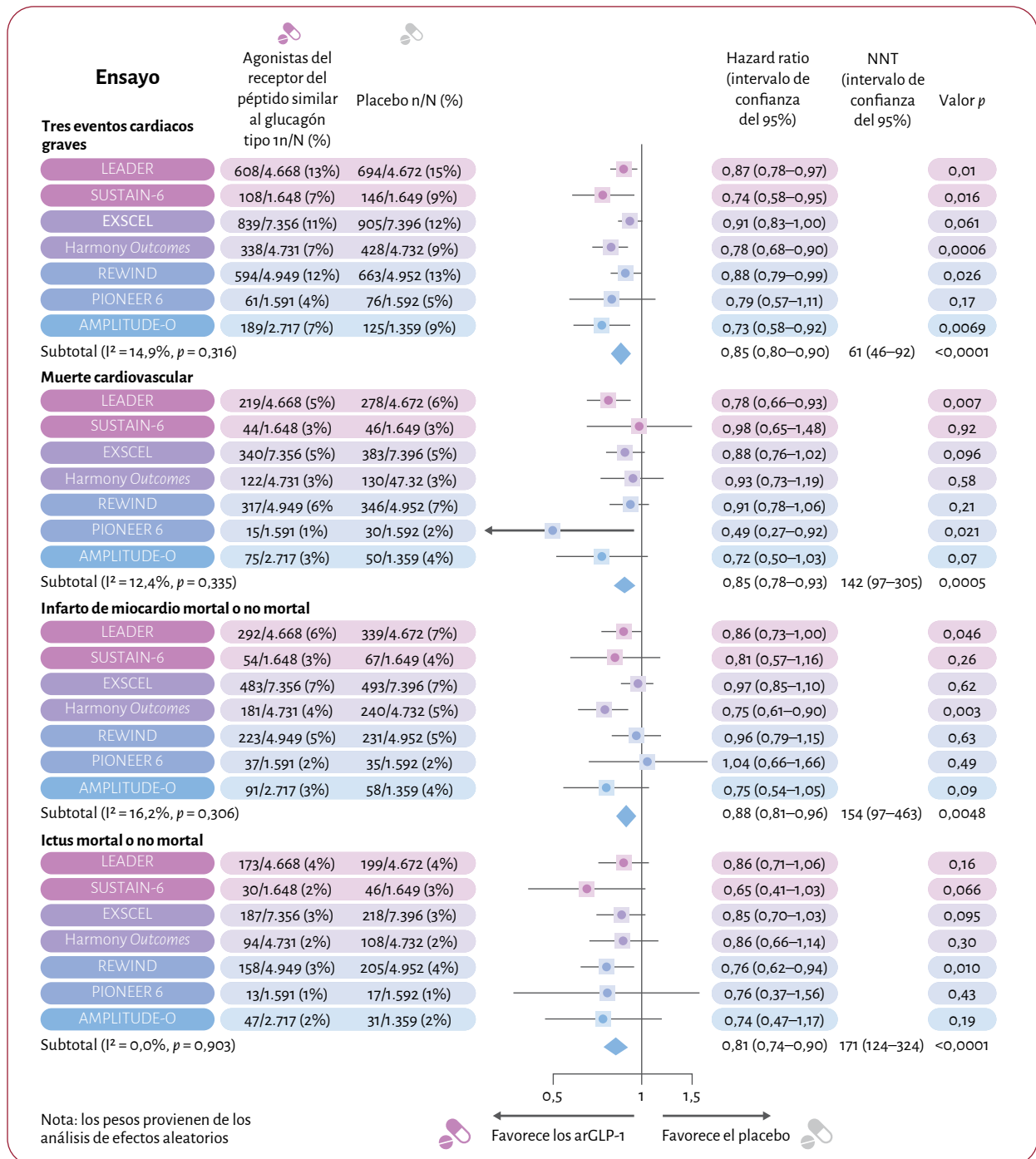


Figura 6. Metaanálisis de los resultados de ensayos cardiovasculares con agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (análisis de sensibilidad sin ELIXA). Riesgo de complicaciones cardiacas graves y sus componentes. arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; NNT: número necesario para tratar. Figura adaptada de Sattar et al, 2021, reproducida de la revista *Lancet* con permiso de Elsevier¹⁶⁴.

glucosa y del tratamiento de base con metformina. En pacientes con DMT2 sin EA o DOD grave, pero con un riesgo de ECV a 10 años $\geq 10\%$ calculado con el algoritmo SCORE2-Diabetes (sección 4), el tratamiento con arGLP-1 y/o inhibidores del SGLT2 puede considerarse para reducir el riesgo CV, independientemente de las consideraciones del control de la glucosa. Esta recomendación es un consenso del Grupo de Trabajo basado en la hipótesis de que cierta predicción de riesgo de ECV parece ser equivalente a “riesgo de DOD grave”, reconociendo que se trata de una recomendación de nivel C. Sin embargo, se adhiere a las recomendaciones de la EASD y la ADA^{156,157}.

5.3.1.3. Pioglitazona

En el ensayo específico de resultados cardiovasculares PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*) se evaluaron los efectos CV de la tiazolidinediona pioglitazona frente a placebo, independientemente del control de la glucosa, en pacientes con DMT2 y EA. Fracásó al no conseguir significancia estadística para el compuesto de valoración primario de muerte por todas las causas, IM, ictus, angina inestable, revascularización coronaria o periférica o amputación (HR 0,90; intervalo de confianza del 95%, 0,80–1,02)¹⁶⁵. Sin embargo, para el principal compuesto de valoración secundario que evaluaba el criterio de referencia de tres resultados de muerte CV, IM e ictus, hubo una reducción significativa del riesgo relativo (RR) significativo del 16% (HR 0,84; intervalo de confianza del 95%, 0,72–0,98)¹⁶⁵.

Los resultados de los metaanálisis y de los estudios observacionales posteriores han apoyado la eficacia sugerida de la pioglitazona en personas con EA¹⁶⁶⁻¹⁶⁹. Es importante subrayar que la magnitud de los beneficios estimados del tratamiento con pioglitazona en estos estudios coincide con las estimaciones de los metaanálisis contemporáneos sobre los efectos de los inhibidores del SGLT2 y los arGLP-1 sobre el mismo criterio de valoración de eventos cardíacos graves^{155,164}.

Las tiazolidinedionas aumentan la retención de líquidos y el riesgo de edema periférico, especialmente con el tratamiento concomitante con insulina y en el contexto de disfunción renal. Además, la tiazolidinedionas aumentan el riesgo de IC, estimándose este aumento con pioglitazona en un aumento absoluto del 0,4% anualizado¹⁷⁰. La IC asociada a tiazolidinedionas parece ser atribuible a la expansión del volumen de plasma, sin evidencias de toxicidad miocárdica¹⁷¹. Las tiazolidinedionas producen aumento de peso debido a la expansión del tejido adiposo, pero el peso se distribuye predominantemente a tejido adiposo menos activo metabólicamente. Este aumento del peso puede ser la mayor preocupación tanto de pacientes como de médicos con las tiazolidinedionas. Según los datos y la evaluación del riesgo-beneficio neto, sería razonable considerar el uso de la pioglitazona para mitigar el riesgo de EA en pacientes con DMT2 y EA prevalente.

5.3.2. Antihiperglucemiantes con seguridad cardiovascular, pero sin aumento demostrado de la eficacia en ensayos específicos de resultados cardiovasculares

5.3.2.1. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

En cinco ensayos aleatorizados sobre seguridad CV en poblaciones con DMT2 con o sin alto riesgo de EA se han evaluado los efectos CV de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (material suplementario en línea, tabla S9): saxagliptina, alogliptina, sitagliptina y linagliptina, cada uno frente a placebo y linagliptina frente a

glimiperida¹⁷²⁻¹⁷⁵. En los cuatro ensayos controlados con placebo se demostró la no inferioridad estadística, pero no la superioridad, de los inhibidores de la DPP-4 para el criterio de valoración primario compuesto de eventos cardíacos graves. En el ensayo SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus—Thrombolysis in Myocardial Infarction 53*) la saxagliptina aumentó de forma significativa el riesgo de hospitalización por IC frente a placebo¹⁷⁶. Numéricamente, ocurrieron más eventos de IC con la alogliptina frente a placebo en el ensayo EXAMINE (*Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome*), aunque la diferencia no fue nominalmente significativa¹⁷⁷.

Estas observaciones llevaron al desarrollo y la presentación regulatoria de planes de análisis prospectivos de IC para los ensayos TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) y CARMELINA (*Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus*), en los que no se reveló un aumento de la IC con la sitagliptina o la linagliptina en comparación con el placebo^{178,179}. En el ensayo CAROLINA (*Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimiperide in Patients With Type 2 Diabetes*) la linagliptina se comparó con el comparador activo glimepirida y no se demostraron diferencias en los criterios de valoración CV ni renales evaluados, aunque se observó un mayor riesgo de hipoglucemia con la glimepirida¹⁸⁰.

5.3.2.2. Lixisenatida y exenatida

De los ocho arGLP-1 evaluados en ensayos específicos de resultados cardiovasculares, dos han demostrado seguridad, pero no un aumento de la eficacia. En el ensayo ELIXA, la lixisenatida de 10 o 20 μg una vez al día no fue inferior al placebo, pero no afectó de forma significativa a los cuatro eventos cardíacos graves (tres eventos cardíacos graves y hospitalización por angina inestable) en pacientes con DMT2 tras SCA¹⁵⁸. En el ensayo EXSCEL con pacientes con DMT2, de quienes el 73% había sufrido un evento CV previo, 2 mg una vez a la semana de exenatida de liberación extendida mostró no inferioridad, pero no mostró superioridad en comparación con el placebo para el criterio de valoración primario de muerte CV, IM e ictus¹⁵⁹.

5.3.2.3. Insulina

Dos insulinas basales han sido estudiadas en ensayos específicos de resultados cardiovasculares. En el ensayo ORIGIN (*Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention*), se aleatorizó a 12.537 pacientes (edad media 63,5 años) de alto riesgo de ECV y con glucemia basal alterada (GBA), tolerancia alterada a la glucosa (TAG) o DMT2 a insulina glargina para niveles de glucosa en ayunas de $\leq 5,3$ mmol/l (≤ 95 mg/dl) o atención habitual¹⁸⁶. Tras un seguimiento medio de 6,2 años, la incidencia de resultados CV no difirió entre ambos grupos.

En el ensayo DEVOTE (*A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events*), un ensayo aleatorizado, doble ciego en el que se comparó la insulina degludec de acción ultraprolongada una vez al día frente a la insulina glargina U100 participaron 7.637 pacientes con DMT2 y EA o alto riesgo CV¹⁸¹. Durante un seguimiento medio de 1,8 años, no hubo diferencias significativas en el compuesto de valoración primario compuesto de muerte CV, IM no mortal o ictus no mortal entre los grupos. Se observó una frecuencia significativamente menor de hipoglucemias en el grupo con degludec en comparación con el grupo glargina¹⁸¹.

5.3.2.4. Glimepirida

Según los resultados estadísticos de no inferioridad de la linagliptina frente a placebo en el ensayo CARMELINA junto con la no inferioridad de la linagliptina frente a la glimepirida demostrada en el ensayo CAROLINA, se podría concluir que es probable que la glimepirida no es diferente al placebo en cuanto a seguridad CV¹⁸⁰. Por tanto, la incertidumbre sobre la seguridad CV de las sulfonilureas podría no ser ya relevante para glimepirida, al menos para los pacientes con una duración corta de la diabetes como los que participaron en el ensayo CAROLINA (duración media de la diabetes ~6 años)¹⁸².

5.3.3. Consideraciones cardiovasculares de antihiperglucemiantes antiguos no testados en ensayos específicos de resultados cardiovasculares

5.3.3.1. Metformina

A pesar de ser históricamente el tratamiento de primera línea recomendado para la hiperglucemia en pacientes con DMT2, no se han desarrollado ensayos clínicos aleatorizados específicos para evaluar de forma rigurosa la seguridad o la eficacia CV de la metformina. Los ensayos aleatorizados en los que se ha informado de resultados CV con metformina están generalmente limitados por tamaños pequeños muestrales y escasos eventos CV analizados, lo que les confiere poca potencia estadística y una importante falta de certeza para la precisión estadística de las estimaciones.

El mayor ensayo aleatorizado con los resultados CV más prometedores para la metformina fue un ensayo aleatorizado anidado de 753 pacientes del ensayo UKPDS que presentaban sobrepeso u obesidad en el momento de inclusión en el ensayo. En este análisis se evaluaron los objetivos glucémicos habituales con una estrategia antihiperglucemiante intensiva con metformina¹⁸³. En los pacientes con sobrepeso y obesidad con DMT2 de reciente diagnóstico sin ECV previa, la metformina redujo los IM en un 39%, la muerte coronaria en un 50% y el ictus en un 41% durante un periodo medio de 10,7 años. Sin embargo, con solo 39 IM y 16 muertes coronarias en el grupo metformina del UKPDS, la precisión de estas estimaciones de eficacia es bastante dudosa. La asignación inicial de metformina en el UKPDS también se asoció con una menor incidencia de IM y mayor supervivencia durante los 8-10 años adicionales de seguimiento pasivo¹³².

En los metaanálisis de 13 ensayos clínicos aleatorizados en los que se evaluaron los efectos CV de la metformina frente a placebo o control activo, incluyendo datos del UKPDS, ninguna de las diferencias en los resultados CV evaluados fue estadísticamente significativa¹⁸⁴. Las HR acumuladas (intervalos de confianza del 95%) fueron: mortalidad por todas las causas 0,96 (0,84–1,09); muerte CV 0,97 (0,80–1,16); IM (0,89 (0,75–1,06); ictus 1,04 (0,73–1,48) y enfermedad vascular periférica 0,81 (0,50–1,31). Aunque fracasaron en demostrar eficacia CV, los límites superiores de los intervalos de confianza de cada uno de los resultados analizados aseguran la seguridad CV de la metformina.

Dada la falta de resultados concluyentes sobre los efectos CV de la metformina descritos anteriormente, la metformina no debe ser un prerrequisito para considerar el tratamiento con inhibidores del SGLT2 o arGLP-1 para obtener beneficios CV. Sin embargo, la mayoría de los pacientes en los ensayos específicos de resultados cardiovasculares con inhibidores del SGLT2 o arGLP-1 recibían tratamiento con metformina. Por tanto, en los pacientes que ya tratados con metformina, se debe añadir un inhibidor del SGLT2 y/o arGLP-1, independientemente de la necesidad de control de la glucosa adicional. En los

pacientes con DMT2 y EA no tratados con metformina, un inhibidor del SGLT2 y/o arGLP-1 debe administrarse como tratamiento de primera línea, y la metformina debe considerarse para aquellos pacientes que necesiten un control de la glucosa adicional posterior. Esta recomendación de Clase IIa para la metformina se basa en el peso de las opiniones más que en el peso de las evidencias. Los resultados de los metaanálisis de estudios observacionales sugieren asociaciones con mejores resultados CV, pero estos datos no están respaldados por los resultados de metaanálisis restringidos a ensayos aleatorizados en pacientes con DMT2 y EA, en los que no se observó un efecto significativo de la metformina en ningún resultado CV grave^{184,185}.

En pacientes sin EA o DOD grave con riesgo CV bajo o moderado, se debe considerar el tratamiento con metformina teniendo en consideración las evidencias sobre la metformina de los subgrupos aleatorizados con sobrepeso u obesidad del ensayo UKPDS¹⁸³. Para los pacientes con EA o DOD grave con riesgo CV alto o muy alto, el tratamiento con metformina se puede considerar según el consenso de expertos del Grupo de Trabajo

5.3.3.2. Sulfonilureas

Excepto la glimepirida, que se ha evaluado para eficacia y seguridad CV comparada directamente con linagliptina en el ensayo CAROLINA, y la gliclazida de liberación controlada, que se ha comparado con la atención habitual (que podría haber incluido el tratamiento con una sulfonilurea distinta a la gliclazida) en el ensayo ADVANCE, no se han llevado a cabo evaluaciones CV específicas sobre otras sulfonilureas^{132,173,174,184}. En el ensayo UKPDS, en el que participaron pacientes con DMT2 de nuevo diagnóstico, las sulfonilureas clorpropamida y glibenclamida (también conocida como gliburida) no tuvieron efectos significativamente estadísticos sobre los resultados CV, pero, notablemente, no se observó ningún signo preocupante de riesgo CV¹²⁷. Asimismo, en el ensayo ADVANCE, en el que se evaluó un control más intensivo de la glucosa frente a los objetivos habituales, los pacientes asignados al grupo intensivo fueron aleatorizados a recibir tratamiento con gliclazida de liberación controlada¹²⁸. Mientras que la estrategia basada en un control intensivo con gliclazida no mejoró de forma significativa los resultados CV, no surgieron preocupaciones sobre la seguridad CV. La relativa seguridad CV de la gliclazida y la glimepirida está, en parte, respaldada por los resultados de análisis en la práctica clínica contemporánea¹⁸⁶.

5.3.4. Consideraciones especiales

5.3.4.1. Hipoglucemia y riesgo cardiovascular

Los resultados de diversos estudios han demostrado la asociación entre la hipoglucemia y los eventos CV, con dudas importantes sobre si esta relación es causal o simplemente una asociación. Los resultados de ensayos clínicos aleatorizados cuestionan una relación causal entre la hipoglucemia y los desenlaces CV adversos. Por ejemplo, la insulina degludec en comparación con la glargina en el ensayo DEVOTE redujo el riesgo de hipoglucemia, pero esto no se tradujo en diferencias en el riesgo CV¹⁸¹. De la misma forma, en el ensayo aleatorizado CAROLINA, mientras que la glimepirida se asoció de forma significativa con más hipoglucemia que el inhibidor de la DPP-4 linagliptina, no hubo diferencias en los eventos cardiacos graves entre ambos grupos¹⁸⁰. Los resultados de estos dos ensayos cuestionan, en cierta manera, la premisa de que evitar las hipoglucemias puede mejorar el riesgo CV. En los análisis de datos del ensayo clínico aleatorizado TECOS, en el

que se comparó la sitagliptina con el placebo, las hipoglucemias se asociaron de forma independiente con eventos CV posteriores, pero debe notarse que lo contrario también se demostró¹³⁹. Un evento CV no mortal se asoció de forma independiente con hipoglucemia posterior. Se confirmaron resultados similares en otros ensayos^{140,187,188}.

Por tanto, los datos sugieren que la relación entre la hipoglucemia y el riesgo de eventos CV (y viceversa) es muy probablemente una asociación más que una relación causal, aumentando cada riesgo la vulnerabilidad y la fragilidad de los pacientes de alto riesgo CV. Aun así, en ciertos pacientes, las hipoglucemias pueden contribuir directamente al riesgo CV. Además, evitar las hipoglucemias sigue siendo importante al ser una experiencia negativa para los pacientes y, para las hipoglucemias graves, potencialmente mortal si la asistencia por terceras partes no está disponible.

5.3.4.2. Efectos sobre el peso corporal

La elección de antihiperoglucemiante generalmente está influenciada por los efectos sobre el peso, cuando la prioridad es perder peso o evitar ganarlo. Las insulinas, las sulfonilureas y la pioglitazona causan ganancia de peso; la metformina, la acarbosa y los inhibidores de la DPP-4 son neutrales para el peso o pueden causar pequeñas pérdidas de peso y los inhibidores del SGLT2 y los arGLP-1 se asocian

con pérdidas de peso clínicamente significativas, siendo los efectos de los arGLP-1 más pronunciados que los de los iSGLT-2.

5.3.5. Implicaciones de los resultados cardiovasculares de ensayos específicos con antihiperoglucemiantes

Empezando con los resultados del ensayo EMPA-REG OUTCOME en 2015, existen cada vez más evidencias de muchos ensayos específicos de resultados cardiovasculares con antihiperoglucemiantes para pacientes con DMT2 que demuestran los beneficios de ciertos inhibidores del SGLT2 y arGLP-1 en pacientes con EA. Los resultados combinados obtenidos de ensayos específicos de resultados cardiovasculares en los que se utilizaron arGLP-1 e iSGLT2 apoyan su prioridad como recomendación para todos los pacientes con DMT2 y EA prevente, siendo estas consideraciones independientes del control glucémico (figuras 7 y 8). De la misma forma que la DMT2 fundamenta la prescripción de estatinas, tratamiento antitrombótico e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII) y otros tratamientos que mitigan el riesgo CV independientemente de las consideraciones sobre la glucemia, se debe hacer lo mismo en la actualidad con la prescripción de inhibidores del SGLT2 y/o arGLP-1.

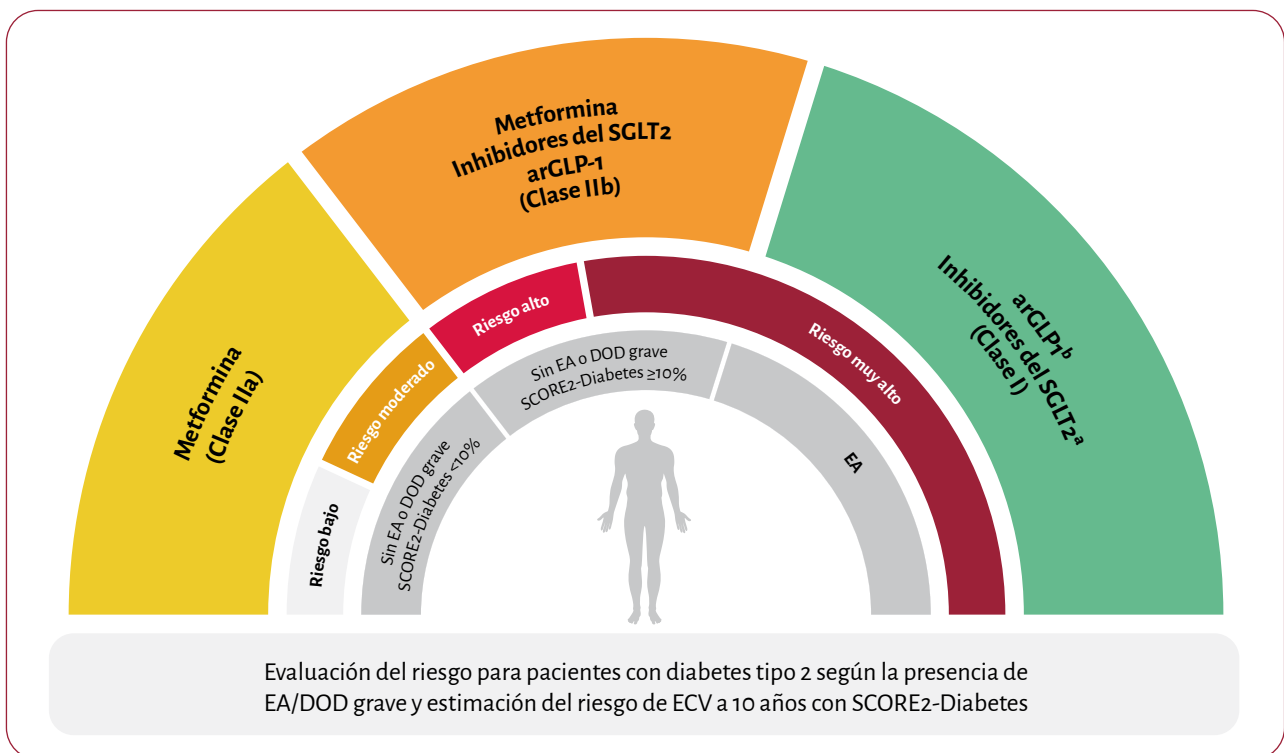


Figura 7. Tratamiento antihiperoglucemiante en los pacientes con diabetes tipo 2 para la reducción del riesgo cardiovascular según la presencia de enfermedad aterosclerótica/daño de órgano diana grave y estimación del riesgo de enfermedad cardiovascular a 10 años con SCORE2-Diabetes. arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Las categorías de riesgo se basan en la presencia de EA/DOD grave y la estimación del riesgo de ECV a 10 años con SCORE2-Diabetes. Para pacientes con EA, solo se muestran las recomendaciones de Clase I. Las recomendaciones de tratamiento para pacientes con DMT2 y DOD grave se detallan en la sección 9. El DOD grave se define como una TFGe <45 ml/min/1,73 m² independiente de la albuminuria o una TFGe 45–59 ml/min/1,73 m² y microalbuminuria (CACu 30–300 mg/g; estadio A2) o proteinuria (CACu >300 mg/g; estadio A3) o presencia de microangiopatía en al menos tres localizaciones (p. ej., microalbuminuria (estadio A2) junto con retinopatía y neuropatía). ^aarGLP-1 con beneficio CV probado: liraglutida, semaglutida subcutánea, dulaglutida, efglenatida. ^bInhibidores del SGLT2 con beneficio CV probado: empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina.

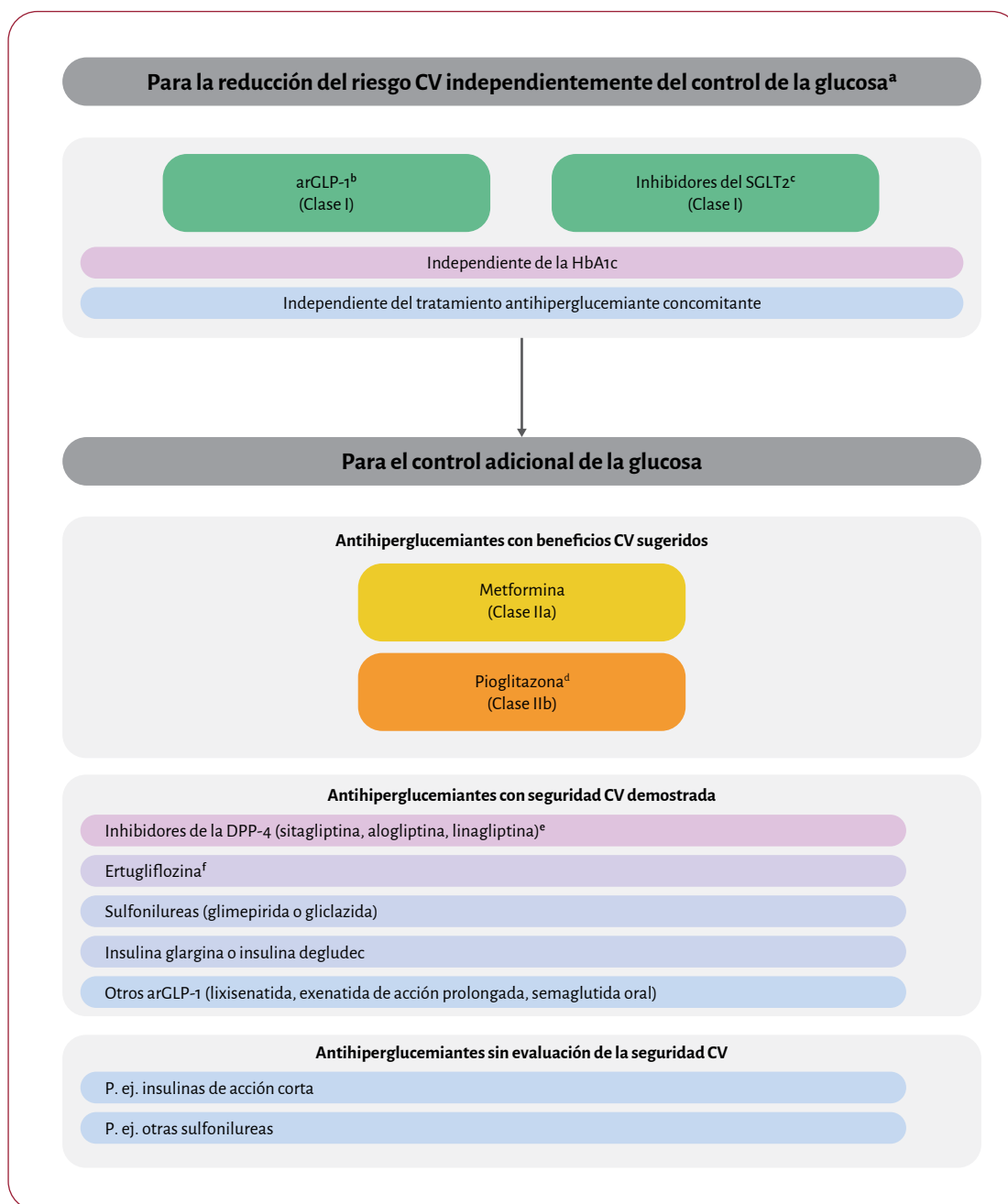


Figura 8. Tratamiento antihiper glucemiante en los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad aterosclerótica para la reducción del riesgo cardiovascular. arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; CV: cardiovascular; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; EA: enfermedad aterosclerótica; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IRC: insuficiencia renal crónica; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. ^aSe recomienda tratar a todos los pacientes con EA y DMT2 con un arGLP-1 y un inhibidor del SGLT2 con beneficios comprobados para reducir el riesgo CV, independientemente de la HbA1c y del tratamiento antihiper glucemiante concomitante. Si se requiriese control adicional de la glucosa, se debe considerar el tratamiento con metformina y se puede considerar el tratamiento con pioglitazona. ^barGLP-1 con beneficio CV demostrado: liraglutida, semaglutida subcutánea, dulaglutida, efpeglenatida. ^cInhibidores del SGLT2 con beneficio CV probado: empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina. ^dLa pioglitazona no se debe administrar a pacientes con insuficiencia cardíaca. Su uso en la IRC requiere precaución, ya que la expansión del volumen intravascular y la insuficiencia cardíaca son frecuentes con TFGe reducida. ^eLos inhibidores de la DPP-4 no se deben administrar a pacientes tratados con arGLP-1. ^fEn el ensayo VERTIS CV, la ertugliflozina mostró seguridad en cuanto a los tres eventos cardíacos graves, pero no beneficios.

Los mecanismos de los beneficios CV en los nuevos antihiper-glucemiantes con eficacia demostrada siguen sin entenderse en su totalidad. Para los arGLP-1, la eficacia CV se debe a la reducción del riesgo de eventos relacionados con la EA¹⁶⁴. Mientras que la empagliflozina y la canagliflozina mejoran el resultado compuesto de muerte CV e ictus, todos los inhibidores del SGLT2 reducen los resultados relacionados con la IC (sección 7) y la progresión de las nefropatías (sección 9)^{155,190}. Por tanto, los inhibidores del SGLT2 se recomiendan para reducir la hospitalización por IC en pacientes con DMT2 con IC, o con riesgo de ella, o con IRC. En los pacientes con DMT2 de nuevo diagnóstico sin ECV u otros factores de riesgo CV importantes que tengan riesgo CV moderado o bajo, otros factores distintos a la mitigación del riesgo CV y de fallo renal podrían ser más importantes a la hora de seleccionar un antihiper-glucemiante, por ejemplo, precio, accesibilidad, efectos secundarios, beneficios sobre el peso corporal, tolerabilidad y facilidad de uso.

Tabla de recomendaciones 8. Recomendaciones sobre el uso de antihiper-glucemiantes en los pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad aterosclerótica para reducir el riesgo cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda priorizar el uso de antihiper-glucemiantes con beneficios CV demostrados ^c seguidos de fármacos con seguridad CV demostrada ^e antes que medicamentos sin beneficios CV ni seguridad CV demostrados.	I	C
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2		
Los inhibidores del SGLT2 con beneficios CV demostrados ^c se recomiendan para reducir los eventos CV en pacientes con DMT2 y EA independientemente de los objetivos de HbA1c y del tratamiento concomitante con antihiper-glucemiantes. ^{71,150-152,155,189}	I	A
Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1		
Los arGLP-1 con beneficios CV demostrados ^d se recomiendan para reducir los eventos CV en pacientes con DMT2 y EA independientemente de la HbA1c y los objetivos y del tratamiento concomitante con antihiper-glucemiantes. ^{70,72,161,163,164}	I	A
Otros antihiper-glucemiantes para reducir el riesgo cardiovascular		
Si se requiriese un control de la glucosa adicional, se debe considerar la metformina en pacientes con DMT2 y EA.	IIa	C
Si se requiriese un control de la glucosa adicional, se puede considerar la pioglitazona en pacientes con DMT2 y EA sin IC ¹⁶⁵ .	IIb	B

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; CV: cardiovascular; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: insuficiencia cardiaca; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEmpagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina.

^dLiraglutida, semaglutida subcutánea., dulaglutida, efpeglenatida.

^eMetformina, pioglitazona, inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina, alogliptina, linagliptina), glimepirida, gliclazida, insulina glargina, insulina degludec, ertugliflozina, lixisenatida, exenatida (liberación prolongada) semaglutida oral.

Tabla de recomendaciones 9. Recomendaciones sobre el uso de antihiper-glucemiantes en los pacientes con diabetes tipo 2 sin enfermedad aterosclerótica o daño de órgano diana grave para reducir el riesgo cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En pacientes con DMT2 sin EA o DOD ^c grave de riesgo bajo o moderado se debe considerar el tratamiento con metformina para reducir el riesgo CV ¹⁸³ .	IIa	C
En pacientes con DMT2 sin EA o DOD ^c grave de riesgo alto o muy alto se puede considerar el tratamiento con metformina para reducir el riesgo CV.	IIb	C
En pacientes con DMT2 sin EA o DOD ^c grave con un riesgo de ECV calculado a 10 años $\geq 10\%$ se puede considerar el tratamiento con inhibidores del SGLT2 o arGLP-1 para reducir el riesgo CV ^{155,164} .	IIb	C

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; CACu: cociente de albúmina-creatinina en orina; CV: cardiovascular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica; ECV: enfermedad cardiovascular; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cEl DOD grave se define como una tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) <45 ml/min/1,73 m² independiente de la albuminuria o una TFGe 45-59 ml/min/1,73 m² y microalbuminuria (cociente de albúmina-creatinina en orina [CACu] 30-300 mg/g; estadio A2) o proteinuria (CACu >300 mg/g; estadio A3) o presencia de microangiopatía en al menos tres localizaciones (p. ej., microalbuminuria (estadio A2) junto con retinopatía y neuropatía).

^dUtilizando SCORE2-Diabetes.

5.4. Presión arterial y diabetes

En las encuestas ESC/EURObservational Research Programme (EORP) EUROASPIRE más recientes, el 80% de los hombres y el 87% de las mujeres con diabetes conocida y el 74% de los hombres y el 81% de las mujeres con diabetes de nuevo diagnóstico y antecedentes de enfermedad coronaria (EC) tenían antecedentes de hipertensión¹⁹¹.

5.4.1. Cribado y diagnóstico

La medición de la PA en condiciones estándar es obligatoria para todos los pacientes con diabetes (figura 9; tabla 8). La hipertensión debe confirmarse en ambos brazos con múltiples lecturas, incluyendo mediciones en distintos días^{48,157}. En los pacientes con ECV y PA $>180/110$ mmHg, se puede considerar el diagnóstico de hipertensión en una única consulta¹⁹². Los detalles sobre la medición de la PA se describen exhaustivamente en la *Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial* y en el material suplementario, sección 2.6.1.¹⁹³

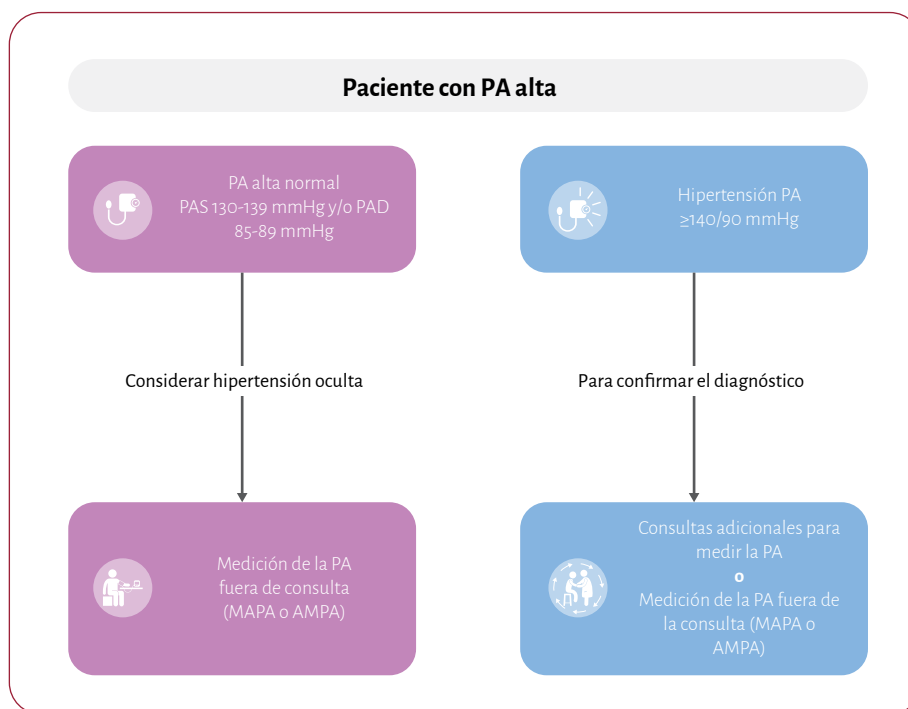


Figura 9. Cribado y diagnóstico de hipertensión en los pacientes con diabetes. AMPA: automedida de la presión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica. Figura adaptada de Williams *et al.* 2018¹⁹³.

Tabla 8. Medición de la presión arterial

Mediciones de la PA en la primera consulta y en cada consulta de seguimiento (en cada consulta rutinaria).
Los pacientes deben estar sentados y cómodos en un entorno silencioso durante 5 minutos antes de iniciar las mediciones de la PA. Se deben registrar tres mediciones, separadas por 1-2 minutos, y se deben realizar mediciones adicionales si entre las dos primeras hay una diferencia de >10 mmHg. La PA se registra como la media de las dos últimas mediciones de PA.
En la primera visita, la PA se debe medir tras 1 y 3 minutos en bipedestación tras sedestación en todos los pacientes para excluir la hipotensión ortostática. Las mediciones de la PA en sedestación y bipedestación también deben considerarse en las visitas posteriores.
Las mediciones de la PA fuera de la consulta con monitorización ambulatoria y/o en el hogar de la presión arterial con dispositivo deben implementarse siempre que sea posible. Debe considerarse la hipertensión enmascarada en pacientes con normotensión e hipertensión en consulta, pero con daño orgánico mediado por hipertensión o de alto riesgo cardiovascular ¹⁹³ .

PA: presión arterial.

5.4.2. Objetivos de tratamiento

Los ensayos clínicos aleatorizados han demostrado los beneficios (reducción de ictus, eventos coronarios y nefropatías) de la disminución de la PAS a <140 mmHg y de la presión arterial diastólica (PAD) a <90 mmHg en pacientes con diabetes. Sin embargo, los objetivos óptimos de PA para los pacientes con diabetes todavía siguen debatiéndose. Durante el seguimiento de 10 años tras el ensayo UKPDS no se informó de beneficios

persistentes después del control intensivo de la PA en cuanto a eventos macrovasculares, muerte y complicaciones microvasculares, y no se mantenían las diferencias iniciales entre los grupos de PA¹³². Los ECA en los que se evalúan los beneficios y los riesgos de un control más intensivo de la hipertensión frente a las estrategias de tratamiento habituales en pacientes con diabetes se resumen en el material complementario, tabla S10.

En un metaanálisis de ECA con pacientes con diabetes o prediabetes, la reducción de la PAS a ≤135 mmHg en comparación con un control menos intensivo redujo el RR de la mortalidad por todas las causas en un 10% (*odds ratio* [OR] 0,90; intervalo de confianza del 95%, 0,83-0,98), mientras que un control más intensivo de la PA (≤130 mmHg) se asoció con una mayor reducción de ictus, pero no de otros eventos^{194,195}. De la misma forma, el tratamiento antihipertensivo redujo significativamente la mortalidad en personas con DMT2, EC, IC e ictus con un objetivo de PAS alcanzado de 138 mmHg, mientras que solo se redujo de forma significativa el ictus con una PAS media de 122 mmHg en comparación con valores mayores de PA¹⁹⁶. Por tanto, la reducción de la PAS <130 mmHg puede beneficiar a los pacientes con un riesgo particularmente alto de ictus^{193,194,196-200}. Sin embargo, la PAS >140 mmHg o <120 mmHg se relacionó con un riesgo mayor de desenlaces renales adversos en pacientes con diabetes cuando se compararon con aquellos sin diabetes y alto riesgo CV¹⁹⁹⁻²⁰².

En la *Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial* se recomienda que el objetivo de PAS en consulta para todos los pacientes con diabetes sea 130 mmHg y menor si se tolera, pero no <120 mmHg. La PAD debe reducirse a <80 mmHg, pero no <70 mmHg¹⁹³. En pacientes ancianos (edad ≥65 años), los objetivos de PAS deben estar en el rango 130-140 mmHg, si se toleran¹⁹³. Sin embargo, los datos más

recientes parecen cuestionar estas recomendaciones para los pacientes con diabetes, y subrayan la potencial necesidad de objetivos más personalizados^{157,203,204}.

En la *Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica* se recomiendan objetivos de tratamiento para una PAS en consulta de 120-130 mmHg en pacientes con diabetes, con una PAS más baja siendo aceptable, si se tolera, hasta los 69 años⁴⁸. En pacientes de ≥ 70 años, se recomiendan valores de PAS < 140 mmHg, y hasta 130 mmHg si se tolera. Se recomienda un objetivo de tratamiento de la PAD < 80 mmHg para todos los pacientes tratados.

5.4.3. Tratamiento de la hipertensión

5.4.3.1. Efectos de la intervención en el estilo de vida y la pérdida de peso

Las dietas ricas en verduras, frutas y lácteos bajos en grasa, como la dieta mediterránea y los patrones alimenticios del tipo *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (incluyendo la reducción del sodio a < 100 mmol/día con aumento del consumo de potasio) mejoran el control de la PA²⁰⁵⁻²⁰⁷.

Las intervenciones del ejercicio a largo plazo reducen ligeramente, pero de forma significativa, la PAS (en -7 mmHg) y la PAD (en -5 mmHg). Idealmente, una prescripción de ejercicio dirigida a reducir la PA en personas con normotensión o hipertensión incluiría una combinación de ejercicio aeróbico predominante complementado con ejercicio de fuerza²⁰⁸.

Se observó una mejora significativa en los factores de riesgo CV (hipertensión, dislipidemia y diabetes) asociada con pérdidas de peso importantes tras cirugía bariátrica²⁰⁹. En el ensayo Look AHEAD, los pacientes que perdieron del 5% al $< 10\%$ del peso corporal aumentaron las posibilidades de conseguir una disminución de 5 mmHg en la PAS y la PAD en comparación con aquellos que perdieron del $> 10\%$ o $< 5\%$ ²¹⁰. La frecuencia de las complicaciones CV parece estar influenciada por la etnicidad o la identidad racial^{193,211,212}.

5.4.3.2. Tratamientos farmacológicos en los pacientes con diabetes

Si la PAS en consulta es ≥ 140 mmHg y/o la PAD es ≥ 90 mmHg, la farmacoterapia es necesaria en combinación con el tratamiento no farmacológico. Se recomienda comenzar con una terapia combinada⁴⁸. Pueden emplearse cualquiera de los fármacos antihipertensivos disponibles, pero las evidencias son fuertes para el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina (SRA) (IECA-I, ARAII), especialmente en pacientes con evidencias de daño orgánico específico (albuminuria e hipertrofia del ventrículo izquierdo [VI])²¹³⁻²¹⁶. Sin embargo, en un metaanálisis reciente, los inhibidores del SRA no fueron superiores a otras clases de antihipertensivos para la reducción de mortalidad total o CV ni de los eventos renales²¹⁷.

El control de la PA generalmente requiere politerapia con un inhibidor del SRA y un bloqueador de los canales del calcio (BCC) o diurético, mientras que la combinación de un IECA-I con un ARAII no se recomienda²¹⁸. Se deben considerar los be-

tabloqueantes en cualquier momento del proceso cuando estén específicamente indicados, p. ej., IC, angina, tras un IM, FA o en mujeres jóvenes embarazadas o que estén planeando quedarse embarazadas¹⁹³. La combinación de dos o más medicamentos en dosis fijas en una única píldora debe considerarse para mejorar la adherencia y conseguir un control más precoz de la PA^{48,219}.

En la hipertensión aparentemente resistente (incluyendo resistente a ARM) en pacientes con ICfEp (61% diabetes; análisis a posteriori del ensayo PARAGON-HF [*Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction*]) la combinación sacubitril/valsartán contribuyó a mejorar el control de la PA en comparación con solo valsartán²²⁰.

5.4.3.3. Cambios en la presión arterial con antihiperlucemiantes

Los ensayos con arGLP-1 han demostrado una disminución de la PA con estos medicamentos, en parte debido a la pérdida de peso. Se observó una disminución sostenida de la PA con el tratamiento con semaglutida (PAS dependiente de la dosis: $-1,3$ a $2,6$ mmHg) con un ligero aumento de la frecuencia cardiaca ($+2$ a $2,5$ latidos por minuto [l.p.m.])⁷². Se observaron efectos similares en otros estudios con arGLP-1 y en los metaanálisis derivados^{161,221,222}.

Los inhibidores del SGLT2 indujeron una reducción mayor de la PA que los arGLP-1 sin cambios en la frecuencia cardiaca²²³⁻²²⁵. En un metaanálisis reciente en el que se incluyeron siete ECA se demostró que los inhibidores del SGLT2 se asociaron con una reducción media de $3,6/1,7$ mmHg (sistólica/diastólica) en la PA ambulatoria 24 horas, lo que es comparable a la eficacia de una dosis baja de hidroclorotiazida²²⁴⁻²²⁶.

5.4.4. Aspectos específicos del sexo

En general, el diagnóstico y el tratamiento de la hipertensión es similar entre los sexos, excepto en las mujeres con posibilidad de gestación o embarazadas, en quienes algunos fármacos, como los bloqueadores del SRA, pueden tener efectos adversos en el feto, especialmente en los primeros meses de gestación²²⁷. Los posibles efectos de los anticonceptivos orales sobre la PA también deben considerarse⁴⁸. Existen evidencias de ECA de que los objetivos de la PA durante el embarazo deben ser 110-135 mmHg para la PAS y 80-85 mmHg para la PAD²²⁸. Estos datos se ven apoyados por el reciente ensayo CHAP (*Chronic Hypertension and Pregnancy*) sobre hipertensión crónica en el embarazo, en el que el 16% de las mujeres embarazadas tenían diabetes²²⁹. La estrategia con objetivo de PA $< 140/90$ mmHg se relacionó con mejores resultados en el embarazo sin un aumento de bebés pequeños para su edad gestacional.

Generalmente, las mujeres tienen mayores diferencias en la PA y mayores proporciones de hipertensión que los hombres en el momento del diagnóstico de la DMT2 en comparación con las mujeres y los hombres sin DMT2, así como peor control de la PA posterior^{191,230}. Además, el daño orgánico mediado por hipertensión según sexos es evidente en el mayor riesgo de ICfEp en las mujeres, especialmente en presencia de diabetes²³¹.

Tabla de recomendaciones 10. Recomendaciones sobre el manejo de la presión arterial en los pacientes con diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Cribado de la hipertensión		
Se recomiendan mediciones de TA periódicas ^c en todos los pacientes con diabetes con el objetivo de detectar y tratar la hipertensión y reducir el riesgo CV ^{193,232,233} .	I	A
Objetivos de tratamiento		
Se recomienda el tratamiento con antihipertensivos para todas las personas con diabetes cuando la PA en consulta sea $\geq 140/90$ ^{196,202,234,235} .	I	A
Se recomienda tratar la hipertensión de forma individualizada en pacientes con diabetes. El objetivo es PAS 130 mmHg, <130 mmHg si se tolera, pero no <120 mmHg. En pacientes ancianos (>65 años) se recomienda un objetivo de PAS 130-139 mmHg ^{196,236-238} .	I	A
Se puede considerar un objetivo PAS durante el tratamiento de <130 mmHg en pacientes con diabetes y riesgo particularmente alto de eventos cerebrovasculares para reducir aún más el riesgo de ictus ^{194-198,239,240} .	IIb	B
Tratamiento y evaluación		
Se recomiendan cambios en el estilo de vida (pérdida de peso si existe sobrepeso, reducción del consumo de alcohol y sodio, aumento del consumo de verduras, consumo de lácteos bajos en grasas) en los pacientes con diabetes e hipertensión ^{205-207,210} .	I	A
Se recomienda iniciar el tratamiento con un inhibidor del SRA y un BCC o tiazida/diurético similar a la tiazida ^{196,213-216,218,241} .	I	A
Se debe considerar la monitorización de la presión arterial en el domicilio en los pacientes con diabetes y tratamiento antihipertensivo para comprobar el control apropiado de la PA ²⁴² .	IIa	B
La monitorización ambulatoria de la PA 24h se debe considerar para evaluar los patrones normales de PA 24h, incluyendo la hipertensión nocturna y la reducción o la disminución nocturna (<i>reverse dipper</i>) de la PA, para ajustar el tratamiento antihipertensivo ²⁴³ .	IIa	B

BCC: bloqueadores de los canales del calcio; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; IRC: insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; SRA: sistema renina-angiotensina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cIdealmente en todas las consultas.

5.5. Lípidos y diabetes

La diabetes suele ir acompañada de una combinación de alteraciones lipídicas y de apolipoproteínas. Los principales componentes son niveles moderadamente elevados de triglicéridos plasmáticos, lipoproteína rica en triglicéridos y lipoproteína rica en triglicéridos en los niveles de colesterol, niveles normales o ligeramente elevados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-HDL). Otras características son la estructura y la función de las lipoproteínas, p. ej., partículas LDL y HDL densas y pequeñas. Es-

tas mismas alteraciones también se observan en los pacientes con DMT1 en quienes la exposición a la dislipidemia a largo plazo puede inducir aterosclerosis muy temprano, incluso en la adolescencia. En la DMT1, los niveles altos de c-LDL se observan en pacientes con glucemia sin controlar, mientras que los niveles altos de c-HDL podrían ser proinflamatorios y, por tanto, aterogénicos en lugar de protectores²⁴⁴. En la DMT1 bien controlada, los niveles de c-HDL tienden a ser normales (o incluso ligeramente elevados), al igual que los triglicéridos séricos.

5.5.1. Objetivos de tratamiento

En los estudios epidemiológicos se ha mostrado que los niveles altos de c-LDL y colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad y los niveles bajos de c-HDL se asocian con un aumento del riesgo de eventos CV y mortalidad en pacientes con y sin diabetes²⁴⁶. Por el contrario, en los ECA con hipolipemiantes en pacientes con riesgo de eventos CV (incluyendo pacientes con DMT2) se ha demostrado una reducción proporcional semilogarítmica de eventos CV y mortalidad por cada reducción de 1 mmol del c-LDL²⁴⁷. Los objetivos de c-LDL son el principal foco de los tratamientos hipolipemiantes. También se debe considerar un objetivo secundario de reducción del colesterol no unido a HDL en pacientes con diabetes y dislipidemias mixtas, aunque hay pocos datos de ensayos de intervención. Los objetivos de tratamiento difieren en pacientes con diabetes según su riesgo CV (sección 4, figura 10)⁴⁸. Debido a la falta de evidencias, no se pueden dar recomendaciones claras para los pacientes con DMT2 con bajo riesgo CV.

5.5.2. Hipolipemiantes

5.5.2.1. Estatinas

Las estatinas siguen siendo el tratamiento de primera línea para reducir los niveles de c-LDL en los pacientes con diabetes y dislipidemia debido a su eficacia en la prevención de eventos CV y en la reducción de la mortalidad CV sin evidencias de diferencias por sexo^{248,249}.

Las estatinas de alta intensidad (rosuvastatina y atorvastatina) están indicadas para pacientes con diabetes de riesgo CV alto o muy alto, ya que reducen el c-LDL en un 40-63% y reducen significativamente la incidencia de complicaciones graves cerebrales y coronarias²⁵⁰. Los efectos beneficiosos superan el potencial efecto diabetogénico de estos medicamentos, estimado en un aumento del riesgo del 9% de diabetes de nuevo diagnóstico, especialmente en pacientes ancianos y en pacientes que ya presentan riesgo de desarrollar diabetes^{251,252}. Se observan los mismos beneficios en la DMT1 y la DMT2²⁵³⁻²⁵⁵.

Las estatinas son seguras y generalmente bien toleradas. Los efectos adversos subjetivos (como la fatiga, la mialgia y los síntomas del sistema nervioso) son más frecuentes que los eventos adversos objetivos debido al efecto nocebo, siendo las mujeres quienes sufren efectos adversos más frecuentemente que los hombres²⁵⁶. En la mayoría de los casos de miopatía o rabdomiólisis, existen interacciones farmacológicas con una dosis superior a la estándar de estatinas o la combinación con gemfibrozilo²⁰⁰. Las evidencias indican que el 70-90% de los pacientes que informan de intolerancia a las estatinas consiguen tolerarlas con reexposición²⁵⁷.

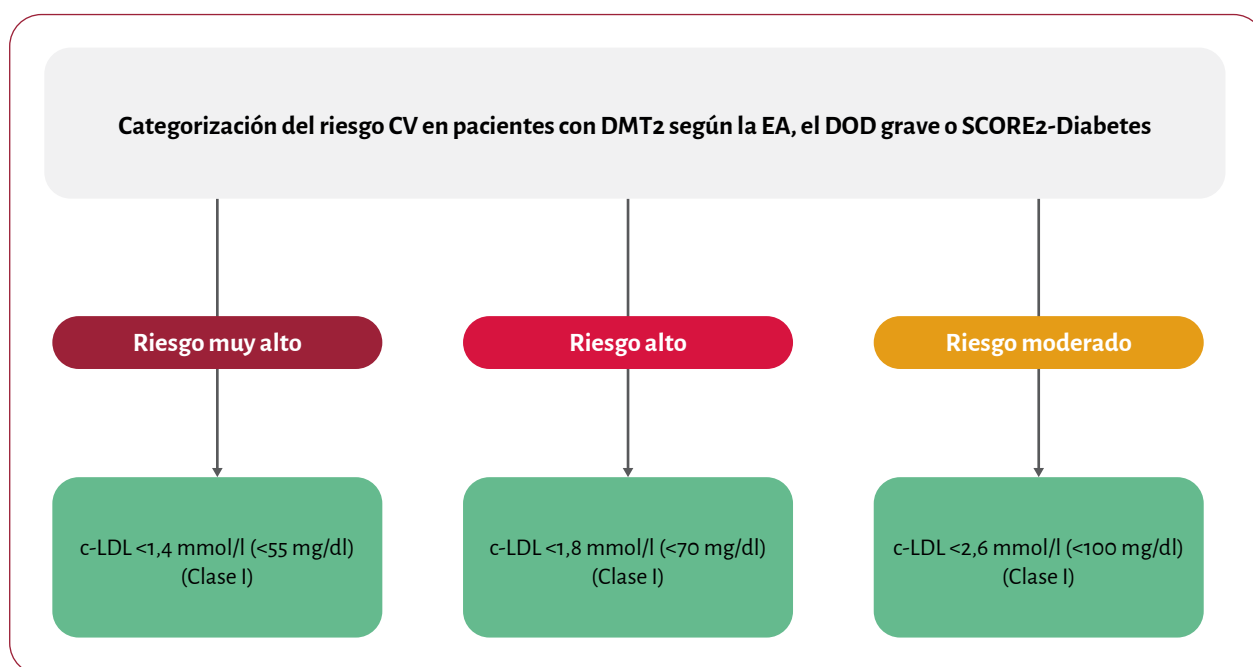


Figura 10. Recomendaciones sobre los objetivos de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad según categorías de riesgo cardiovascular en los con diabetes tipo 2. c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; DOD: daño de órgano diana; EA: enfermedad aterosclerótica.

5.5.2.2. Ezetimiba

La disminución del c-LDL puede incrementarse aún más añadiendo ezetimiba a una estatina, lo que reduce la absorción de colesterol por el íleon²⁵⁸. El ensayo IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*) mostró una reducción significativa de los eventos cardíacos graves (compuesto de muerte CV, IM no mortal, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización coronaria a los ≥ 30 días tras la aleatorización o ictus no mortal; HR 0,94; intervalo de confianza del 95%, 0,89–0,99) en pacientes tras un SCA que recibían simvastatina y ezetimiba, con un beneficio mayor en el subgrupo de diabetes (HR 0,85; intervalo de confianza del 95%, 0,78–0,94; $p < 0,001$)^{259,260}. Por tanto, la combinación de ezetimiba con una estatina se recomienda en pacientes con diabetes con un SCA reciente, especialmente si se requiere un objetivo de c-LDL <1,4 mmol/l (55 mg/dl) y no se consigue con la estatina sola. Los adultos jóvenes con DMT1 presentan un aumento de la absorción de colesterol, como se muestra en un estudio reciente, lo que sugiere la mayor eficacia de la ezetimiba en esta población, aunque se siguen necesitando ECA específicos²⁶¹.

5.5.2.3. Inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9

Los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) evolocumab y alirocumab son anticuerpos monoclonales que reducen drásticamente los niveles de c-LDL al actuar sobre las proteínas involucradas en la regulación del receptor de LDL en el hepatocito²⁶². Cuando se administran con estatinas de alta intensidad (con o sin ezetimiba), los inhibidores de la PCSK9 redujeron significativamente los eventos cardíacos graves en los subgrupos de pacientes con diabetes y EA que participaron en el ensayo FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*) y en el ensayo OD-

YSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*), respectivamente^{263,264}. Especialmente el evolocumab mostró una reducción del RR del 17% para el criterio de valoración primario compuesto de muerte CV, IM, ictus, hospitalización por angina inestable o revascularización coronaria en pacientes con diabetes que participaron en el ensayo (HR 0,83; intervalo de confianza del 95%, 0,75–0,93; $p = 0,0008$)²⁶³. En comparación con el placebo, evolocumab también redujo de forma significativa otros lípidos aterogénicos (p. ej., triglicéridos, colesterol no unido a HDL, apolipoproteínas B) en pacientes con diabetes y dislipidemias mixtas que participaron en los ensayos BANTING (*Evaluation of Evolocumab Efficacy in Diabetic Adults With Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia*) y BERNON (*Safety and Efficacy of Evolocumab in Combination With Statin Therapy in Adults With Diabetes and Hyperlipidemia or Mixed Dyslipidemia*)^{265,266}.

Alirocumab redujo significativamente las tasas del compuesto de muerte CV, IM, ictus u hospitalización por angina inestable en el subgrupo de pacientes con SCA y DMT2 ($n = 5.444$) en el ensayo ODYSSEY OUTCOMES²⁶⁷. Alirocumab añadido a la dosis máxima de estatinas tolerada también fue más efectivo que ezetimiba, fenofibrato o tratamiento no hipolipemiente en la reducción del colesterol no unido a HDL y otros lípidos aterogénicos en pacientes con diabetes que participaron en el ensayo ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA (*Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care on Top of Maximally Tolerated Statin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia*)²⁶⁸.

En un metaanálisis llevado a cabo por Khan et al. no se mostró una asociación significativa entre los inhibidores de la PCSK9 y la diabetes de reciente aparición (HR 1,00; intervalo de confianza 95%, 0,93–1,07; $p = 0,96$; $I^2 = 0\%$) mientras que se confirmó un pequeño riesgo de diabetes de nuevo diagnóstico con las estatinas solas (HR 1,10; intervalo de confianza 95%, 1,05–1,15; $p < 0,001$; $I^2 = 0\%$)²⁶⁹.

5.5.2.4. Fibratos y otros tratamientos reductores de triglicéridos

El uso potencial de los fibratos para reducir los niveles de triglicéridos es bastante limitado debido al riesgo de miopatía si se administran junto con estatinas y los pequeños beneficios demostrados en los ECA, a excepción de un análisis de subgrupos en el que se incluyeron pacientes con niveles muy altos de triglicéridos^{200,270,270}. El pemafibrato es un modulador selectivo del receptor alfa activador de la proliferación de peroxisomas con un balance riesgo-beneficio superior en comparación con los fibratos convencionales²⁷². Un ensayo en fase III en el que se determinó la eficacia del pemafibrato para la prevención de los eventos cardíacos graves en pacientes con diabetes finalizó de forma precoz por la imposibilidad de alcanzar el objetivo²⁷³.

Si los triglicéridos se mantienen elevados a pesar del tratamiento con estatinas, el icosapento de etilo, un éster estable de ácido icosapentaenoico, se prefiere antes que los ácidos grasos omega 3 en dosis de 2 g, dos veces al día debido a su impacto favorable en los desenlaces CV según los resultados del ensayo REDUCE-IT (*Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial*), en el que los beneficios fueron consistentes en los pacientes con (58%) y sin diabetes ($p_{int} = 0,29$)²⁷⁴. Este beneficio se mantuvo significativo incluso tras considerar el aumento del c-LDL y la proteína reactiva C de alta sensibilidad debido a los efectos del aceite mineral en el grupo placebo^{275,276}.

5.5.3. Nuevos fármacos reductores de colesterol

5.5.3.1. Inclisirán

Inclisirán inhibe la síntesis hepática de PCSK9 con efectos a largo plazo²⁷⁷. Los pacientes con estatinas y niveles altos de c-LDL y EA, o al menos un riesgo equivalente a la EA, se incluyeron en dos ensayos en fase III: ORION-10 y ORION-11 (*Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol*) y se obtuvo una reducción superior al 50% en el c-LDL con inclisirán²⁷⁸. El beneficio fue consistente en los pacientes con diabetes en ambos estudios y los criterios de valoración CV se están analizando actualmente en un ensayo en fase III con pacientes con EA (ORION-4 trial)²⁷⁹.

5.5.3.2. Ácido bempedoico

El ácido bempedoico es un profármaco que reduce la síntesis de colesterol al inhibir la enzima adenosina trifosfato-citrato liasa, con muy pocos efectos secundarios musculoesqueléticos²⁸⁰. En el ensayo CLEAR (*Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen*) Haromny, la adición de ácido bempedoico a las estatinas redujo de forma significativa los niveles de c-LDL (-16,5%) en pacientes con EA o hipercolesterolemia familiar, con resultados consistentes en el subgrupo de pacientes con diabetes (-19,1%)²⁶⁷. El ácido bempedoico no indujo diabetes de nuevo diagnóstico o empeoró la diabetes, como se mostró en los análisis posteriores²⁸¹. Los pacientes con alto riesgo CV que no podían o no querían tomar estatinas se incluyeron en el ensayo *CLEAR Outcomes* y se les aleatorizó a ácido bempedoico o placebo. Entre los 6.992 pacientes asignados al grupo tratamiento, el 45% tenía DMT2. El ácido bempedoico también se asoció con una incidencia menor del criterio de valoración primario compuesto de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal o revascularización coronaria, y una mayor incidencia de algunos eventos adversos (gota y colestiasis) durante el seguimiento de 40,6

meses. Cabe destacar que los datos se publicaron justo antes de la publicación de la presente guía y, por tanto, no se pudieron incluir²⁸².

Tabla de recomendaciones 11. Recomendaciones para el manejo de la dislipidemia en los pacientes con diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Objetivos lipídicos		
En pacientes con DMT2 y riesgo CV moderado, se recomienda un objetivo de c-LDL de <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) ^{248,249} .	I	A
En pacientes con DMT2 y alto riesgo CV, se recomiendan un objetivo de c-LDL de <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) y al menos una reducción del c-LDL del 50% ^{248,249} .	I	A
En pacientes con DMT2 y muy alto riesgo CV, se recomienda un objetivo de c-LDL de <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) y al menos una reducción del c-LDL de al menos el 50% ^{248,249} .	I	B
En pacientes con DMT2, se recomiendan un objetivo secundario de colesterol no unido a HDL de <2,2 mmol/l (<85 mg/dl) en pacientes con muy alto riesgo CV y <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) en pacientes de alto riesgo CV ²⁸³⁻²⁸⁵ .	I	B
Tratamientos reductores de colesterol		
Se recomiendan las estatinas como primera elección para la reducción del c-LDL en pacientes con diabetes y niveles de c-LDL por encima de los objetivos. La administración de estatinas se define según el perfil de riesgo CV de los pacientes y los objetivos recomendados de c-LDL (o colesterol no unido a HDL) ²⁴⁷⁻²⁴⁹ .	I	A
Se recomienda un inhibidor de la PCSK9 en pacientes con muy alto riesgo CV, con niveles de c-LDL persistentemente por encima de los objetivos a pesar del tratamiento con la dosis máxima de estatinas tolerada, en combinación con ezetimiba o en pacientes con intolerancia a las estatinas ^{267,286} .	I	A
Si no se consigue el objetivo de c-LDL con estatinas, se recomienda combinarlas con ezetimiba ^{259,260} .	I	B
Si el tratamiento con estatinas no se tolerase a ninguna dosis (incluso tras reexposición), se debe considerar añadir un inhibidor de la PCSK9 a ezetimiba ^{287,288} .	Ila	B
Si el tratamiento con estatinas no se tolerase a ninguna dosis (incluso tras reexposición), se debe considerar la ezetimiba ^{259,260} .	Ila	C
Se pueden considerar las dosis altas de icosapento de etilo en combinación con una estatina en pacientes con hipertrigliceridemia ^{c,274} .	Ilb	C

c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; PCSK9: proproteína convertidora de subtilisina/kexina tipo 9.
^aClase de recomendación.
^bNivel de evidencia.

^cHipertrigliceridemia: triglicéridos 150–499 mg/dl, según los criterios de inclusión del ensayo REDUCE-IT.

5.6. Tratamiento antitrombótico y diabetes

Diversos mecanismos contribuyen a la activación plaquetaria y la coagulación en la diabetes (figura 11). La farmacología de los distintos antitrombóticos se puede consultar en el material suplementario en línea, sección 2.7 y en las figuras S1-5.

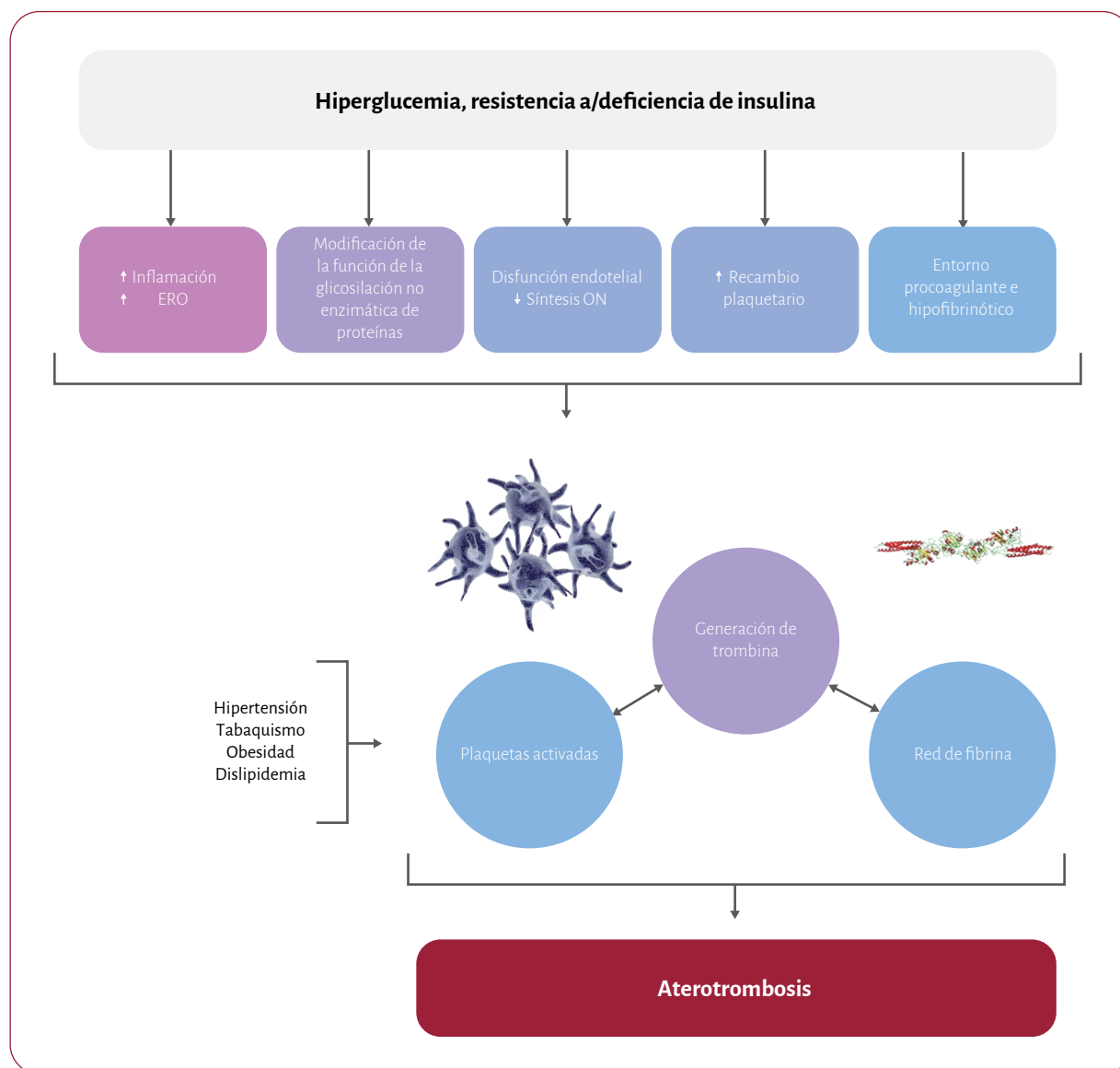


Figura 11. Mecanismos que contribuyen a la alteración de la actividad plaquetaria y a la aterotrombosis en los pacientes con diabetes. ↑, aumento; ↓, disminución; ON, óxido nítrico; ERO: especies reactivas de oxígeno^{289,290}. En la figura se presentan los principales determinantes que contribuyen a la activación plaquetaria que resulta en aterotrombosis en pacientes con diabetes. Un entorno inflamatorio, cambios metabólicos, disfunción endotelial y alteración del recambio plaquetario provocan una población plaquetaria caracterizada por aumento de la activación, aumento de la generación de trombina y supresión del sistema fibrinolítico. La trombina liberada por las plaquetas y la generación *de novo* a través de la activación de las vías de coagulación amplifican aún más la activación plaquetaria y resultan en la formación de red de fibrina, jugando un papel esencial en el aumento del riesgo de trombosis en pacientes con diabetes.

5.6.1. Pacientes sin antecedentes de enfermedad aterosclerótica sintomática o revascularización

El mayor metaanálisis con datos individuales de 95.000 participantes de pacientes con un riesgo CV medio (0,57% eventos cardíacos graves/año) de seis ECA incluyó a 3.818 (4%) pacientes con diabetes. En toda la cohorte, el ácido acetilsalicílico redujo de forma significativa los eventos cardíacos graves frente al control (reducción absoluta del riesgo [RAR] 0,06%/año; $p = 0,0001$) y aumentó el riesgo de hemorragia intracraneal (0,10% frente a 0,07%/año; RAR 0,03%/año; $p < 0,0001$; material suplementario en línea, tabla S11)²⁹¹. Un perfil de riesgo-beneficio similar se observó también en el subgrupo de diabetes (material suplementario en línea, tabla S11).

ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) fue el mayor ensayo, con la potencia estadística adecuada y controlado con placebo en el que se evaluó una dosis baja de ácido acetilsalicílico en pacientes con DMT1 y DMT2 ($n = 15.480$) sin ECV evidente²⁹². A lo largo de 7,4 años, el ácido acetilsalicílico redujo los eventos vasculares graves frente a placebo 8,5% frente a 9,6% respectivamente; RR 0,88; intervalo de confianza del 95% 0,79–0,90; $p = 0,01$; número de pacientes que es necesario tratar [NNT] 91; material suplementario en línea, tabla S11), con un beneficio similar al observado en un metaanálisis previo²⁹¹. Las hemorragias de tipo 3-5 según el *Bleeding Academic Research Consortium* (BARC) (material suplementario en línea, figura S6), se dieron en el 4,1% frente al 3,2% de pacientes en

los grupos de ácido acetilsalicílico y placebo, respectivamente (RR 1,29; intervalo de confianza del 95%, 1,09–1,52; $p = 0,003$; número necesario de pacientes para causar daño [NNH] 111). El exceso de hemorragias graves asociadas al ácido acetilsalicílico fue principalmente de sangrados gastrointestinales, sin diferencias en las hemorragias intracraneales mortales y oculares. La ratio NNT/NNH fue 0,8. El análisis de subgrupos preespecificado basado en el riesgo vascular al inicio del ensayo fue consistente con la población total (material suplementario en línea, figura S7).

El beneficio del ácido acetilsalicílico en el ensayo ASCEND se observó añadido al tratamiento con estatinas (75% de los pacientes) y/o antihipertensivos (~60% de los pacientes)²⁹². Consistente con estos resultados, en un reciente metaanálisis de datos individuales de 18.162 pacientes con múltiples factores de riesgo CV y sin EA previa (riesgo 1,7%/año) mostró un beneficio significativo con una dosis baja de ácido acetilsalicílico, añadido a los beneficios de los hipolipemiantes y los antihipertensivos. Esto también se observó en el subgrupo de diabetes (material suplementario en línea, tabla S11)²⁹³.

En el análisis del seguimiento de 9,2 años del análisis ASCEND se excluyó el daño en el grupo con ácido acetilsalicílico sobre la demencia de nuevo diagnóstico, con una tendencia hacia la reducción (HR 0,89; intervalo de confianza del 95%, 0,75–1,06) confirmada en un metaanálisis de tres grandes ECA de prevención primaria (HR 0,92; intervalo de confianza del 95%, 0,84–1,01; $p = 0,09$)²⁹⁴.

Los datos de grandes estudios observacionales prospectivos proponen el CAC como biomarcador no invasivo para identificar a los pacientes asintomáticos con el mayor riesgo de EA o revascularización, con o sin diabetes, que podrían obtener grandes beneficios del ácido acetilsalicílico²⁹⁵. En ensayos en activo se está evaluando la relevancia de la puntuación de CAC y los umbrales relacionados para mejorar la prevención primaria, incluyendo en pacientes asintomáticos con diabetes²⁹⁶⁻²⁹⁸.

En resumen, en pacientes con diabetes sin antecedentes de EA sintomática o revascularización, el ácido acetilsalicílico (75-100 mg una vez al día) puede considerarse para prevenir el primer evento vascular. Sin embargo, en pacientes con diabetes y EA asintomática (incluyendo EC documentada y confirmada con imagen) y un mayor riesgo CV, el beneficio neto de la inhibición plaquetaria con ácido acetilsalicílico podría ser mayor y, por tanto, el tratamiento necesita individualizarse.

Tabla de recomendaciones 12. Recomendaciones para los pacientes con diabetes sin antecedentes de enfermedad aterosclerótica o enfermedad cardiovascular sintomáticas o revascularización

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En adultos con DMT2 sin antecedentes de EA sintomática o revascularización, se puede considerar el ácido acetilsalicílico (75-100 mg una vez al día), si no existen contraindicaciones ^c para prevenir el primer evento vascular grave ^{c-292,293} .	IIb	A

DMT2: diabetes mellitus tipo 2; EA: enfermedad aterosclerótica.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cAlto riesgo de hemorragia debido a sangrado gastrointestinal o úlcera péptica en los 6 meses anteriores, hepatopatía activa (como cirrosis, hepatitis activa) o antecedentes de alergia al ácido acetilsalicílico.

5.6.2. Pacientes con enfermedad aterosclerótica y/o revascularización sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo

5.6.2.1. Síndromes coronarios crónicos

Los pacientes con diabetes y EC significativa documentada o con revascularización previa tienen muy riesgo CV muy alto y se recomienda una dosis baja de ácido acetilsalicílico (75-100 mg una vez al día), aunque hacen falta ECA específicos^{48,229}. Tanto el ensayo ADAPTABLE (*Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term*) como el ensayo CURRENT-OASIS 7 (*Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Intervention*) han mostrado eficacias comparables de una dosis baja (75-100 mg una vez al día) y dosis triples o cuádruples (300-325 mg una vez al día) de ácido acetilsalicílico tanto en el síndrome coronario crónico (SCC) como en el SCA^{300,301}.

El clopidogrel es una alternativa para los pacientes que no toleran el ácido acetilsalicílico, aunque también puede combinarse con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (clopidogrel 75 mg una vez al día y ácido acetilsalicílico 75-100 mg una vez al día) como tratamiento antiagregante plaquetario doble (TAPD) en pacientes con SCC que se van a someter a una intervención coronaria percutánea (ICP).

En el ensayo THEMIS (*Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study*) se evaluaron la eficacia y la seguridad de añadir el inhibidor de P2Y₁₂ ticagrelor (60 mg dos veces al día) o placebo al ácido acetilsalicílico (75-150 mg una vez al día) en 19.220 pacientes con diabetes y antecedentes de ICP o *bypass* coronario o estenosis documentada (≥50%) en al menos una arteria coronaria, sin antecedentes de IM o ictus (material suplementario en línea, tabla S11)³⁰². Durante una mediana de 3,3 años de seguimiento, el objetivo principal de valoración de eficacia en la muerte CV, el IM o el ictus mostró una reducción marginal del 10% del RR con ticagrelor frente a placebo, mientras que tanto el sangrado grave en la trombólisis en el IM y las hemorragias intracraneales aumentaron de forma significativa. En los subgrupos preespecificados con *bypass* coronario o ICP se mostró un perfil de riesgo-beneficio consistente con todo el ensayo^{303,33}. La ratio NNT/NNH fue de 1,5. Por tanto, la adición de ticagrelor al ácido acetilsalicílico en este contexto se asocia con un perfil de riesgo-beneficio desfavorable.

En el ensayo COMPASS (*Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies*) participaron 27.395 pacientes con EA estable (antecedentes de IM, EC sintomática y/o EAP). Se combinó una dosis baja de ácido acetilsalicílico con una dosis muy baja de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) y fue superior al ácido acetilsalicílico y al placebo para la prevención de los eventos cardíacos graves (4,1% frente a 5,4%, respectivamente; HR 0,76; intervalo de confianza del 95%, 0,66–0,86; $p < 0,001$; NNT 77)³⁰⁴. Se describió hemorragia grave según los criterios de la *International Society on Thrombosis and Haemostasis*, pero aumentaron las hemorragias no mortales o intracraneales (1,9% frente a 3,1%, respectivamente; HR 1,70; intervalo de confianza del 95%, 1,40–2,05; $p < 0,001$; NNH 83), con una ratio NNT/NNH de 0,9 (material suplementario en línea, figura S7). El perfil de riesgo-beneficio proporcional en el subgrupo de diabetes (38% de todos los pacientes) fue similar a la del resto de la población total. Según estos datos, debe considerarse añadir rivaroxabán en dosis muy bajas a ácido acetilsalicílico a dosis bajas para la prevención a largo plazo de los eventos vasculares en pacientes con diabetes y SCC o EAP sintomática sin alto riesgo hemorrágico^{304,305}. Están disponibles los datos de hasta 47 meses

de exposición a ácido acetilsalicílico y dosis muy baja de rivaroxabán; pasado este tiempo, la continuación debe determinarse de forma individual y evaluar de forma regular los riesgos de trombosis frente a hemorragia.

5.6.2.2. Síndromes coronarios agudos

5.6.2.2.1. Manejo perioperatorio. El manejo perioperatorio de pacientes con SCA o sometidos a ICP, que puede incluir inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, cangrelor, heparinas o bivalirudina se detalla en la *Guía ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica*^{299,306-308}.

5.6.2.2.2. Manejo posoperatorio. En pacientes con SCA sometidos a ICP, el TAPD durante 12 meses con dosis bajas de ácido acetilsalicílico y prasugrel o ticagrelor fue superior al TAPD con clopidogrel en los subgrupos de diabetes de los respectivos ECA, con un perfil de riesgo-beneficio similar al de todas las poblaciones de estudio (material suplementario en línea, tablas S12-13)³⁰⁹⁻³¹². Con las limitaciones de un análisis de subgrupos, los pacientes con diabetes y TAPD con dosis baja de ácido acetilsalicílico y prasugrel tuvieron un perfil riesgo-beneficio más favorable³¹². En el ensayo abierto ISAR-REACT 5 (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment*) se aleatorizó a 4.018 pacientes con SCA a la adición de prasugrel o ticagrelor al ácido acetilsalicílico³¹³. Prasugrel fue superior a ticagrelor en la reducción de los eventos cardíacos graves sin aumento de las hemorragias graves, con efectos similares en el subgrupo de pacientes con diabetes ($n = 892$; 22%; material suplementario en línea, tabla 12)³¹³.

Por tanto, el TAPD, es decir, dosis bajas de ácido acetilsalicílico con prasugrel o ticagrelor, se prefiere al TAPD con clopidogrel en pacientes con diabetes y SCA (material suplementario en línea, tabla S12)³⁰⁹⁻³¹², a no ser que se considere que el paciente tiene un alto riesgo de hemorragia. Cabe destacar que los pacientes con DMT2 tienen una producción menor del metabolito activo de clopidogrel en comparación con los pacientes sin diabetes (material suplementario en línea, sección 2.7)^{323,324}. Es importante destacar que los antecedentes de hemorragias intracraneales son una contraindicación para el uso de prasugrel y ticagrelor.

En pacientes con diabetes y SCA que no se someten a revascularización coronaria, se recomienda el TAPD con ácido acetilsalicílico (75-100 mg una vez al día) y un inhibidor de P2Y₁₂, preferiblemente ticagrelor a clopidogrel, durante 12 meses³¹⁴⁻³¹⁵.

5.6.2.2.3. Prolongación del tratamiento antiagregante plaquetario doble tras síndrome coronario agudo. El ensayo The GLOBAL-LEADERS (*A Clinical Study Comparing Two Forms of Antiplatelet Therapy After Stent Implantation*) no pudo demostrar la superioridad de eficacia ni seguridad a los 24 meses de la monoterapia con ticagrelor tras un SCA frente al TAPD estándar de 12 meses seguido de monoterapia con una dosis baja de ácido acetilsalicílico durante 12 meses en las cohortes generales y con diabetes (el 25% de los pacientes)³¹⁶.

En el ensayo PEGASUS-TIMI 54 (*Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin*) se compararon el tratamiento prolongado con ticagrelor (60 o 90 mg dos veces al día) con placebo añadido a una dosis baja de ácido acetilsalicílico en pacientes que habían sufrido un IM 1-3 años antes de participar en el estudio y factores de riesgo CV adicionales³¹⁷. Las dosis pequeñas de ticagrelor (60 mg) disminuyeron los eventos

cardíacos graves en comparación con el placebo (7,77% frente a 9,04%, respectivamente; HR 0,84; intervalo de confianza del 95%, 0,74–0,95; $p = 0,004$; NNT 79), sin heterogeneidad con respecto al subgrupo de diabetes, mientras que aumentaron de forma significativa las hemorragias graves por trombólisis en el infarto de miocardio (2,3% frente a 1,06%, respectivamente; HR 2,32; intervalo de confianza del 95%, 1,68–3,21; NNH 81), la disnea, los eventos adversos graves y las tasas de discontinuación del tratamiento³¹⁷. Según estos datos, la prolongación del TAPD más allá de los 12 meses debe considerarse hasta los 3 años en pacientes con diabetes que han tolerado el TAPD sin hemorragias graves^{63,317,318}. El seguimiento medio en todos los ensayos sobre la prolongación del TAPD con dosis completas fue de 18 meses (rango intercuartílico 12-24 meses), con una exposición máxima al TAPD que no superó los 36 meses³¹⁸. No hay suficientes datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia del TAPD con dosis bajas de ticagrelor más allá de los 3 años, especialmente si se tiene en cuenta el aumento de la asociación de hemorragias graves por trombólisis en el infarto de miocardio (materiales suplementarios en línea, figura S6)^{317,319}.

5.6.2.2.4. Reducción o desescalada del tratamiento antiagregante plaquetario doble tras síndrome coronario agudo en diabetes. Las evidencias no apoyan reducir o desescalar el TAPD tras SCA específicamente en pacientes con diabetes, ya que los ECA con una duración menor de TAPD seguido de ácido acetilsalicílico o monoterapia con un inhibidor de P2Y₁₂ son bastante pequeños, generalmente con un diseño de no inferioridad de eficacia, bajo poder estadístico y amplios márgenes de no inferioridad. Además, estos ECA tuvieron criterios de valoración primarios que combinaban hemorragias pequeñas con resultados tradicionales sobre la eficacia, resultados sobre la eficacia que no solo incluían eventos cardíacos graves y subgrupos de pacientes con diabetes con menos pacientes y eventos, especialmente de los objetivos “duros” (material suplementario en línea, tabla S13)³²⁰⁻³²¹. Además, en los grandes ECA de superioridad no se pudo demostrar una mayor eficacia de las pruebas de función plaquetaria rutinarias en la influencia del tratamiento antiagregante tras ICP^{322,322a}. En el ensayo TROPICAL-ACS (*Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment For Acute Coronary Syndromes*), la “desescalada” de la inhibición de P2Y₁₂ de prasugrel a clopidogrel tras 2 semanas de TAPD según las pruebas de función plaquetaria mostró un límite superior de HR para los eventos cardíacos graves de 1,93 en el subgrupo de diabetes (HR 1,17; intervalo de confianza del 95%, 0,71–1,93). Es más, la muerte CV aumentó de forma significativa en los subgrupos con diabetes frente a sin diabetes en el grupo con “desescalada” (HR 2,42; intervalo de confianza del 95%, 0,61–9,67; $p_{\text{int}} = 0,04$), lo que sugiere daño por la desescalada en comparación con el TAPD estándar recomendado³²¹. Además, los pacientes con diabetes generan menos metabolitos de clopidogrel, lo que da como resultado una menor inhibición plaquetaria (material suplementario en línea, sección 2.7)^{323,324}.

Por tanto, no se recomienda reducir o desescalar el TAPD antes de los 12 meses en pacientes con diabetes en los 12 meses tras un SCA. Las evidencias actuales no apoyan las pruebas de función plaquetaria para ajustar el TAPD.

En la figura 12 se resumen las recomendaciones para los pacientes con diabetes y SCA o SCC sometidos a ICP o *bypass* coronario.

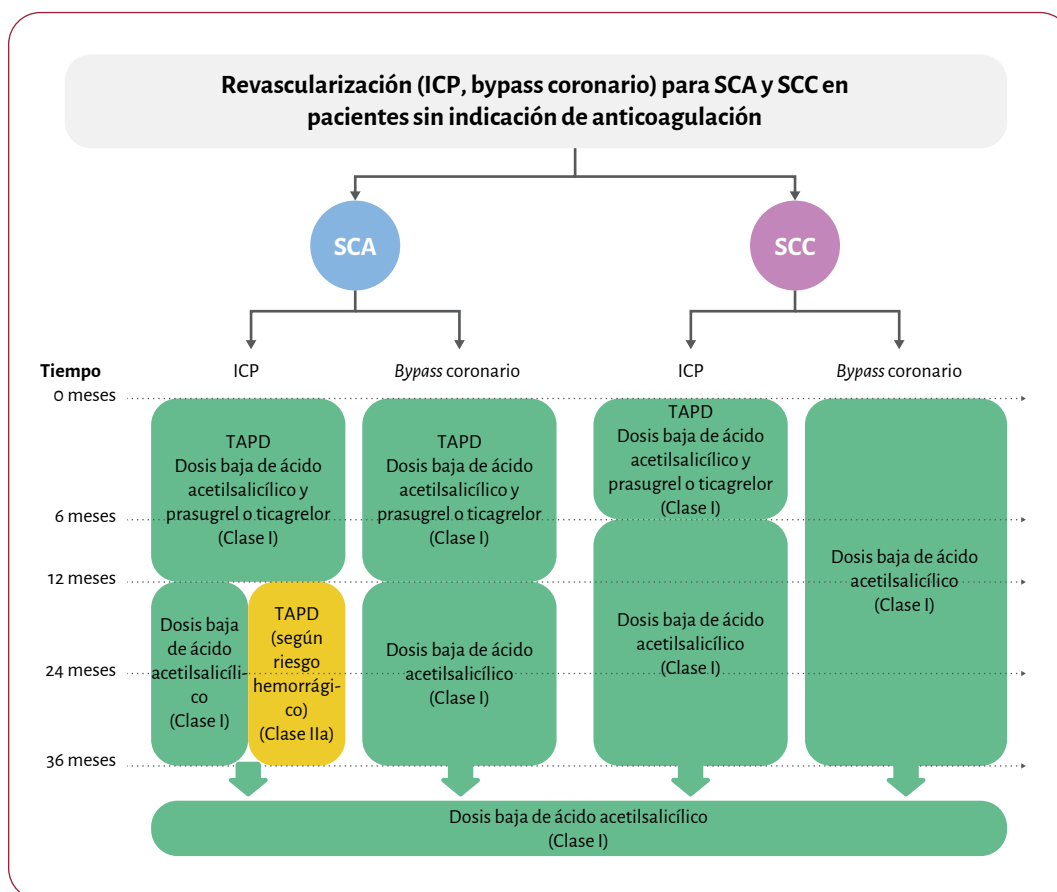


Figura 12. Recomendaciones sobre el tratamiento antiagregante plaquetario en los pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo o crónico sometidos a intervención coronaria percutánea o *bypass* coronario sin indicación de anticoagulación oral a largo plazo. ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

Tabla de recomendaciones 13. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico en los pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo o crónico sin indicación de anticoagulación a largo plazo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda el ácido acetilsalicílico en dosis de 75-100 mg una vez al día en pacientes con diabetes o IM o revascularización previos (<i>bypass</i> coronario o <i>stent</i>) ^{291,325,326} .	I	A
En pacientes con SCA y diabetes sometidos a ICP, se recomienda añadir un inhibidor de P2Y ₁₂ (ticagrelor o prasugrel) al ácido acetilsalicílico (75-100 mg una vez al día) durante 12 meses ^{310-312,314} .	I	A
Se recomienda añadir clopidogrel 75 mg una vez al día tras carga apropiada (p. ej., 600 mg o al menos 5 días de terapia de mantenimiento) al ácido acetilsalicílico durante 6 meses tras un <i>stent</i> coronario en pacientes con SCC, independientemente del tipo de <i>stent</i> , a no ser que una duración menor esté indicada por el riesgo de hemorragias letales ³²⁷⁻³³² .	I	A

Continúa

Se recomienda clopidogrel como alternativa al ácido acetilsalicílico en caso de intolerancia ³³³ .	I	B
En pacientes con diabetes y SCA tratados con TAPD que se someten a <i>bypass</i> coronario y no requieran anticoagulantes orales a largo plazo, se recomienda reinstaurar el inhibidor del receptor de P2Y ₁₂ tan pronto como sea seguro tras la cirugía y mantenerlo hasta 12 meses ^{315,334,335} .	I	C
Se debe considerar prolongar el TAPD más allá de los 12 meses tras SCA hasta los 3 años en pacientes con diabetes que hayan tolerado el TAPD sin complicaciones por hemorragias graves ^{c,317,318,336} .	IIa	A
Se debe considerar añadir una dosis muy baja de rivaroxabán ^d a una dosis baja de ácido acetilsalicílico para la prevención a largo plazo de los eventos vasculares en pacientes con diabetes y SCC o EAP sintomática sin alto riesgo hemorrágico ^{304,305} .	IIa	B

EAP: enfermedad arterial periférica; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble.

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

^cEn el caso de ticagrelor, se debe emplear una dosis pequeña (60 mg dos veces al día)³¹⁷.

^dRivaroxabán 2,5 mg dos veces al día.

5.6.3. Pacientes con enfermedad aterosclerótica y/o revascularización que requieren anticoagulación oral a largo plazo

En los pacientes que requieran anticoagulantes orales (ACO) a largo plazo (p. ej., aquellos con FA) que se someten a ICP por SCA o SCC, el TAPD con clopidogrel se combina con dosis completas de ACO (tratamiento antitrombótico triple [TAT]). La combinación de distintos antitrombóticos, aunque efectiva, aumenta el riesgo de hemorragia grave^{337,338}. En los ECA se han comparado el TAT con el tratamiento antitrombótico doble (TAD) y ACO, generalmente con clopidogrel, en pacientes con FA y SCA tras ICP (material suplementario en línea, tabla S14). Estos ECA tienen unas características en común: un criterio principal de valoración de seguridad compuesto de hemorragia de moderada a grave según los criterios BARC (material suplementario en línea, figura S7); eficacia (incluyendo muerte CV, IM, ictus, así como revascularización y/o trombosis del stent) como criterio de valoración secundario, generalmente con una comparación de no inferioridad; seguimiento relativamente corto (6-14 meses) y un tamaño pequeño de muestra con pocos pacientes con diabetes (28-37% en todos los ECA; material suplementario en línea, tabla S14)³³⁹⁻³⁴². Por tanto, estos ECA no tienen la suficiente potencia estadística para evaluar la eficacia del TAD y la seguridad de hemorragias graves con TAT en pacientes con diabetes. Además, en dos metaanálisis se sugieren tasas significativamente mayores de IM y trombosis del stent con TAD frente a TAT (material suplementario en línea, tabla S14)^{343,344}. La falta de evidencias de alta calidad sobre la eficacia, la sugerencia de cierto daño en los metaanálisis y el alto riesgo subyacente CV y de trombosis del stent en pacientes con diabetes indican que la duración del TAT debe evaluarse cuidadosa y sistemáticamente de forma individual en cada paciente con diabetes.

Tabla de recomendaciones 14. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico en los pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo o crónico y/o tras intervención coronaria percutánea con indicación de anticoagulación a largo plazo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En pacientes con FA y tratamiento antiagregante plaquetario elegibles para anticoagulación y sin contraindicaciones ^c , se recomiendan los ACO no AVK frente a los AVK ^{339,340,343} .	I	A
En pacientes con SCA o SCC y diabetes sometidos a colocación de stent coronario y con indicación de anticoagulación, se recomiendan TAT con dosis baja de ácido acetilsalicílico, clopidogrel y ACO durante al menos 1 semana, seguido de TAD con ACO y un único antiagregante plaquetario ^{339-342,344,345} .	I	A
En pacientes con SCA o SCC y diabetes sometidos a colocación de stent coronario con indicación de anticoagulación, se debe considerar prolongar el TAT con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, clopidogrel y un ACO hasta 1 mes si el riesgo trombótico supera al riesgo hemorrágico individual del paciente ³⁴¹⁻³⁴⁴ .	Ila	C

Continúa

En pacientes con SCA o SCC y diabetes sometidos a colocación de stent coronario con indicación de anticoagulantes, se puede considerar prolongar el TAT con dosis bajas de ácido acetilsalicílico, clopidogrel y un ACO hasta 3 meses si el riesgo trombótico supera al riesgo hemorrágico individual del paciente ³⁴¹⁻³⁴⁴ .	Ib	C
---	----	---

ACO no AVK: anticoagulantes orales no antagonistas a la vitamina K; ACO: anticoagulante oral; AVK: antagonista de la vitamina K; FA: fibrilación auricular; ICP: intervención coronaria percutánea; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; TAT: tratamiento antitrombótico triple.

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

^cLas contraindicaciones de los OAC son válvula mecánica protésica, estenosis mitral y aclaramiento de la creatinina por debajo del umbral específico para cada ACO.

5.6.4. Prevención de los sangrados gastrointestinales

Los grandes estudios observacionales y los ECA comparativos directos muestran tasas similares de sangrados graves gastrointestinales y no gastrointestinales para el tratamiento antiagregante plaquetario simple (TAPS) con dosis bajas de ácido acetilsalicílico o inhibidores de P2Y₁₂ (clopidogrel o ticagrelor)^{337,338,346-350}. Por tanto, el sangrado de la mucosa gastrointestinal parece deberse a lesiones preexistentes en la mucosa asociadas con problemas de hemostasia primaria secundarios a la inhibición plaquetaria, más que a un antiagregante plaquetario específico. Un metaanálisis mostró que los protectores gástricos reducen significativamente el riesgo de sangrado gastrointestinal en pacientes con antitrombóticos simples o dobles³⁵¹. Este beneficio también se observó en el subgrupo preespecificado de 6.732 pacientes con diabetes en el ensayo COMPRASS, consistente con los estudios con grandes poblaciones sobre inhibidores de la bomba de protones y ACO (antagonistas de la vitamina K [AVK] o AOC no AVK)³⁵². Sobre la seguridad CV, el compuesto de IM, ictus, muerte CV, EC e isquemia aguda de las extremidades fue similar en los grupos con pantoprazol y placebo, al igual que las tasas de diabetes de nuevo inicio^{337,351,355}.

Tabla de recomendaciones 15. Recomendaciones sobre protección gástrica en los pacientes con diabetes tratados con antitrombóticos

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Cuando se combinen antitrombóticos, se recomiendan inhibidores de la bomba de protones para prevenir los sangrados gastrointestinales ^{337,347,348,351-353,355} .	I	A
Cuando se utilicen tratamientos antiagregantes plaquetarios simples o anticoagulantes, se deben considerar los inhibidores de la bomba de protones para prevenir los sangrados gastrointestinales, teniendo en consideración el riesgo individual de cada paciente ^{338,347,348,351,352} .	Ila	A
Cuando se utilice clopidogrel, se recomienda añadir omeprazol o esomeprazol para la protección gástrica ³⁵⁶ .	III	B

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

5.7. Manejo global de los factores de riesgo en la diabetes

El manejo óptimo de los factores de riesgo y del estilo de vida, así como la identificación precoz y el tratamiento de las comorbilidades, es uno de los principios del tratamiento de la DMT2³⁵⁷⁻³⁵⁹. El *Swedish National Diabetes Registry* reveló una clara mejoría de los resultados clínicos por cada factor de riesgo en el rango de objetivos (HbA1c, c-LDL, albuminuria, tabaquismo y PAS)³⁶⁰. En pacientes con enfermedad avanzada, p. ej., DMT2 y microalbuminuria establecida, el tratamiento multifactorial intensivo basado en objetivos (estudio Steno-2; objetivos: HbA1c <6,5%, colesterol total <4,5 mmol/l [175 mg/dl] y PA <130/80 mmHg) redujo en un 50% los eventos microvasculares y macrovasculares a los 7,8 años de seguimiento³⁶¹. En el seguimiento a largo plazo (21 años desde el inicio del estudio) se mostró una reducción significativa de la insuficiencia renal terminal combinada con muerte (HR 0,53; intervalo de confianza del 95%, 0,35–0,80) y una reducción del 70% del riesgo de hospitalización por IC³⁶². En total, esto se reflejó en una ganancia de 7,9 años de esperanza de vida³⁶³.

Estos efectos positivos no se observaron en los ensayos clínicos intervencionistas del tratamiento multifactorial intensivo de la DMT2 en atención primaria y en los primeros estadios de la enfermedad. El ensayo ADDITION (*Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care*) mostró que los eventos microvasculares y macrovasculares no se redujeron de forma significativa tras 5 o 10 años (reducción del 17% y el 13%, respectivamente), mientras que la intervención solo logró una ligera mejoría de la HbA1c^{364,365}. Igualmente, en el ensayo J-DOIT3 (*Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases*), los pacientes con DMT2 de 45-62 años de edad tuvieron una tendencia no significativa hacia la reducción del criterio de valoración compuesto primario (IM no mortal, ictus, revascularización o muerte por todas las causas; HR 0,81; intervalo de confianza del 95%, 0,63–1,04; $p = 0,094$) con el tratamiento intensivo frente al convencional³⁶⁶. En los análisis posteriores se mostró que solo se redujeron los eventos cerebrovasculares (HR 0,42; intervalo de confianza del 95%, 0,24–0,74; $p = 0,002$), mientras que no se observaron diferencias en la mortalidad por todas las causas y los eventos coronarios. Además, en el ensayo Look AHEAD, la introducción de intervenciones sobre el estilo de vida en pacientes con DMT2 y obesidad con un seguimiento de 10 años no demostró una reducción del criterio de valoración compuesto CV³⁶⁶.

Los principales problemas al tratar a los pacientes con DMT2 y ECV son la baja tasa de detección de la DMT2 en los pacientes con ECV, la baja tasa de derivación a especialistas en diabetes y la dificultad de la adherencia prolongada a la medicación o a las intervenciones del estilo de vida en este grupo de pacientes. La encuesta EUROASPIRE V reveló que muchos pacientes con ECV (29,7%) tenían diabetes conocida, mientras que el 41,1% sin diagnóstico de diabetes presentaban disglucemia³⁶⁷. De los pacientes con diagnóstico de diabetes, al 31% se les había recomendado ir a un especialista en diabetes y solo el 24% lo hizo. Solo el 58% de los pacientes con disglucemia recibieron prescripciones de fármacos cardioprotectores y el uso de inhibidores del SGLT2 o arGLP-1 era limitado (3% y 1%, respectivamente)³⁶⁷. La PA objetivo <140/90 mmHg solo se consiguió en el 61% de los pacientes con diabetes recientemente detectada y el 54% de los pacientes con T2DM conocida³⁴. El objetivo de c-LDL <1,8 mmol/l solo lo consiguieron el 18% y el 28% de los pacientes respectivamente. Esto se explica por las bajas tasas de prescripción de fármacos cardioprotectores (tratamiento antiagregante plaquetario, betabloqueantes, inhibidores del SRA y estatinas) en solo el 55% de los pacientes con DMT2 reciente-

mente detectada y en el 60% de los pacientes con DMT2 conocida³⁴. El concepto de la polipíldora, es decir, una píldora que contenga ácido acetilsalicílico, ramipril y atorvastatina, podría mejorar los eventos clínicos en la prevención cardiovascular secundaria³⁶⁸.

Además, la adherencia a las intervenciones del estilo de vida disminuye con el tiempo, y el peso corporal aumenta de forma continua tras 1 año⁵⁶. Para hacer frente al fracaso de la adherencia, en la *Guía ESC 2021 sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica* se perfila un enfoque paso a paso para tratar los factores de riesgo e intensificar el tratamiento con el objetivo de ayudar a los médicos y a los pacientes a fijar objetivos para los factores de riesgo teniendo en cuenta el perfil de cada paciente, sus preferencias y asegurándose de que los objetivos son el fruto de una toma de decisiones conjunta en la que participaron los profesionales de la salud y el propio paciente⁴⁸. Este enfoque paso a paso comienza con una evaluación del riesgo de ECV en todos los pacientes con diabetes, incluyendo la glucemia y el perfil de factores de riesgo por estilo de vida (figura 13). La estratificación del riesgo de ECV debe adaptarse de forma individual según las comorbilidades (p. ej., EC, IC, FA o EAP, así como por edad, fragilidad y sexo). Esto incluye dialogar con el paciente sobre sus preferencias personales, especialmente en lo que se refiere a las estrategias para el estilo de vida y los potenciales beneficios del tratamiento. Particularmente en el campo de la DMT2, los estudios han mostrado los beneficios de un enfoque paso a paso para intensificar el tratamiento, y parece que la consecución de objetivos de tratamiento es similar, los efectos secundarios son menores y la satisfacción del paciente es significativamente mayor con este enfoque^{369,370}. Las evidencias que lo apoyan vienen del *Italian Diabetes and Exercise Study 2*, donde se mostró que una intervención conductual en comparación con la atención estándar obtuvo como resultado un aumento de la actividad física y una disminución del tiempo sedentario en pacientes con DMT2³⁷¹.

Para conseguir alta adherencia y la optimización de los objetivos, la comunicación médico-paciente es crucial y debe incluir un enfoque personalizado en el que se expliquen los antecedentes y los objetivos a mejorar y fomentar los cambios en el estilo de vida y la adherencia a la farmacoterapia. Además de la enfermedad, incluyendo los síntomas, la habilidad del paciente para adoptar un estilo de vida sano depende de los factores cognitivos y emocionales individuales, el nivel educativo, los factores socioeconómicos y la salud mental. La percepción de susceptibilidad a la enfermedad y la anticipación de la gravedad de las consecuencias también son componentes importantes de la motivación del paciente³⁷². Se puede motivar a los pacientes con entrevistas motivacionales, incluyendo el Modelo OARS (Preguntas abiertas, afirmación, escucha reflexiva y resumen) y los principios SMART (específicos, medibles, alcanzables, realistas y medibles en el tiempo)³⁷²⁻³⁷⁴. Se recomiendan los enfoques conductuales multidisciplinares que combinan el conocimiento y las habilidades de distintos cuidadores¹⁰⁴. La adición de una intervención del ejercicio con apoyo psicológico a las recomendaciones dietéticas es más efectiva que la educación dietética sola³⁷⁵. La evaluación de la depresión y los síntomas depresivos es importante en pacientes con ECV y DMT2, ya que el tratamiento adecuado mejora la adherencia^{376,377}.

Las aplicaciones para teléfonos móviles (*apps*) podrían mejorar la adherencia tanto a la medicación como a los cambios conductuales, pero se necesitan más evidencias, especialmente de pacientes con ECV y DMT2³⁷⁸. En cuanto al método educativo, la educación individual es más efectiva que la presencial o a través de páginas *web* o el teléfono móvil³⁷⁵. No está claro si un programa de apoyo a través de mensajes de texto móviles (SMS) podría mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mal controlada³⁷⁹.

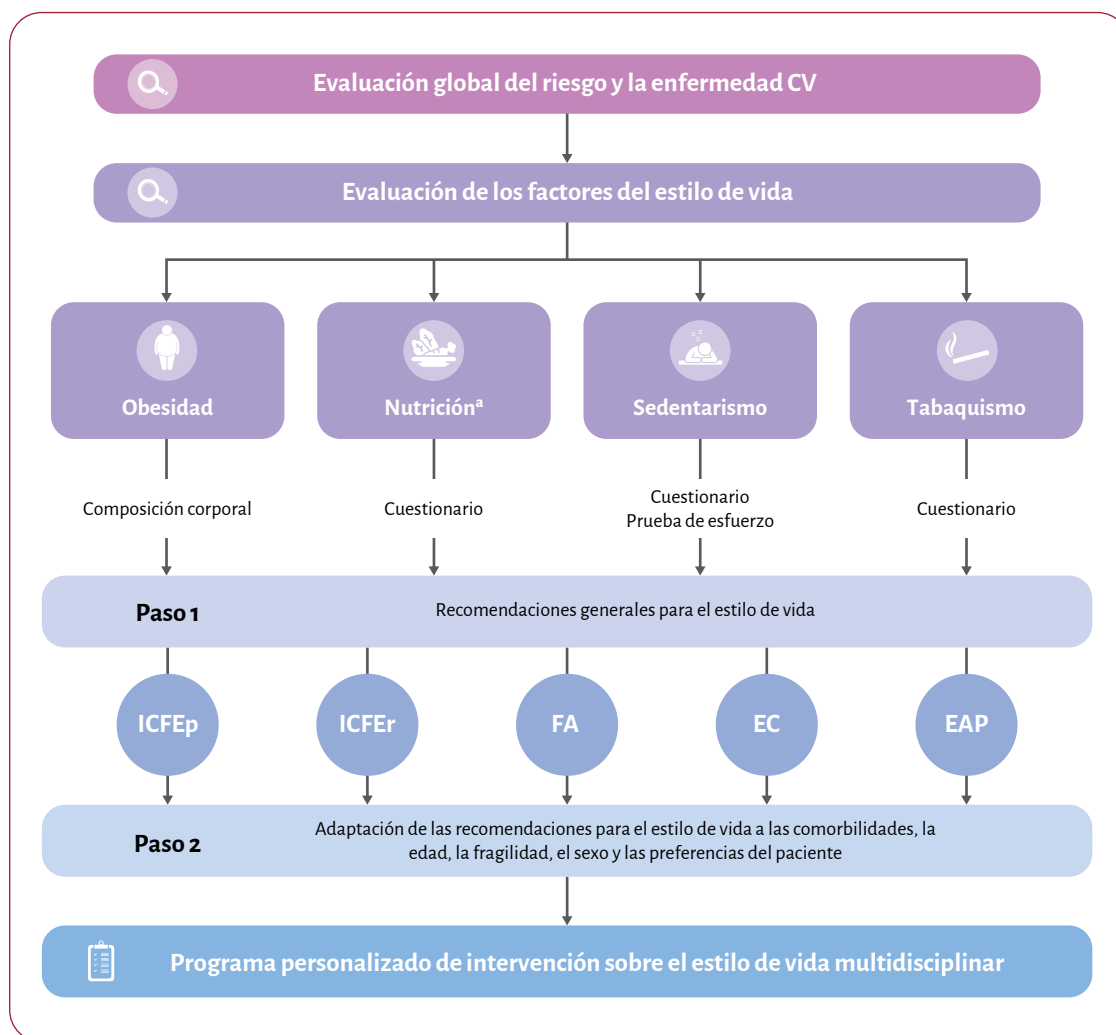


Figura 13. Evaluación de los factores de riesgo del estilo de vida y las recomendaciones escalonadas para el estilo de vida en los pacientes con diabetes. CV: cardiovascular; EAP: enfermedad arterial periférica; EC: enfermedad coronaria; FA: fibrilación auricular; ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICFeR: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. ^aLa nutrición incluye la calidad y la cantidad de los componentes nutricionales, así como el consumo de alcohol.

Tabla de recomendaciones 16. Recomendaciones sobre el enfoque multifactorial en los pacientes con diabetes tipo 2 con y sin enfermedad cardiovascular

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la identificación y el tratamiento precoces de los factores de riesgo y las comorbilidades ^{357,358} .	I	A
Se recomienda el manejo multifactorial de la DMT2 con objetivos de tratamiento ³⁶¹ .	I	B
Se recomienda el manejo multidisciplinar que combine el conocimiento y las habilidades de diferentes profesionales ^{104,380} .	I	C
Se deben considerar los principios de la entrevista motivacional para inducir cambios conductuales ³⁷²⁻³⁷⁴ .	IIa	C
La teleasistencia se puede considerar para mejorar el perfil de riesgo ^{378,379} .	IIb	B

DMT2: diabetes mellitus tipo 2.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

6. MANEJO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA Y LA DIABETES

6.1. Síndromes coronarios crónicos y diabetes

6.1.1. Presentación clínica

La diabetes es un factor de riesgo bien establecido para la cardiopatía isquémica (CI), y la EC representa el 40-80% de las muertes en pacientes con DMT2^{148,359,381}. En los pacientes con SCC, la DMT2 también se asocia con un aumento del riesgo de resultado compuesto (muerte CV, IM o ictus) con unas HR ajustadas de 1,28³⁹. Los estudios muestran que los síntomas clínicos de la EC en los pacientes con diabetes son frecuentemente menos graves y con presentación atípica. En el ensayo BARI 2D (*Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*) los pacientes con EC confirmada con angiografía y una duración media de la diabetes de 10,4 años, se observaron angina típica, equivalente anginoso o una combinación de ambas en el 19%, el 21% y el 42% de los pacientes, respectivamente, mientras

que el 18% eran asintomáticos^{382,383}. En 510 pacientes asintomáticos con diabetes antes de ECV, la tomografía computarizada (TC) reveló calcificaciones que indicaban la presencia de aterosclerosis coronaria en el 46% de los pacientes³⁸⁴. Se encontró incluso una mayor prevalencia de EC en un estudio de autopsias de fallecidos asintomáticos con diabetes³⁸⁵.

6.1.2. Cribado y diagnóstico

Para más información sobre la sensibilidad, la especificidad y la probabilidad *pretest* de cada procedimiento en la evaluación de la EC, por favor, consulten la *Guía ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos*²⁹⁹.

El cribado de la EC asintomática en la diabetes sigue siendo controvertido. En varios ECA en los que se evaluó el impacto del cribado rutinario de EC en pacientes asintomáticos con diabetes sin antecedentes de EC no se revelaron diferencias en los resultados CV durante el seguimiento en aquellos pacientes que se sometieron al cribado rutinario en comparación con las recomendaciones estándar³⁸⁶⁻³⁸⁸. Los datos de un metaanálisis de cinco ECA con 3.299 pacientes asintomáticos con diabetes mostraron que el cribado no invasivo de la EC redujo significativamente las tasas de cualquier evento cardiovascular en un 27% (RR 0,73; intervalo de confianza del 95%, 0,55–0,97; $p = 0,028$) debido a una reducción no significativa de los IM no mortales (RR 0,65; $p = 0,062$) y hospitalización por IC (RR 0,61; $p = 0,1$). A pesar de todo, y dadas las limitaciones de este análisis (p. ej., diferentes modalidades de cribado, poblaciones de pacientes heterogéneas), no se recomienda el cribado no invasivo rutinario de la EC en pacientes asintomáticos³⁸⁹. Además, en un ECA publicado recientemente en el que participaron hombres de 65-74 años, el cribado rutinario de la ECV no redujo significativamente la incidencia de muerte por cualquier causa durante un periodo de seguimiento de 5,6 años, tampoco en el subgrupo preespecificado de diabetes²⁹⁶.

6.1.3. Manejo

El manejo exhaustivo de los pacientes con diabetes y EC establecida debe comenzar con un estilo de vida sano y la reducción o eliminación de cualquier factor de riesgo modificable como la obesidad, la hipertensión o la dislipidemia. El objetivo de la farmacoterapia debe ser reducir de forma sustancial los eventos CV graves. Los objetivos y la farmacoterapia para la glucemia, la PA y los niveles de c-LDL se detallan en sus respectivas secciones (secciones 5.2, 5.4, 5.5).

6.1.3.1. Tratamiento farmacológico

6.1.3.1.1. Antihiperglucemiantes. Basándose en los resultados de varios ensayos específicos de resultados cardiovasculares, se recomiendan los inhibidores del SGLT2 y/o los arGLP-1 para reducir los eventos CV en los pacientes con DMT2 y EC (sección 5.3).

6.1.3.1.2. Otros medicamentos. Debido a la naturaleza difusa de la EC, algunos pacientes con diabetes no son candidatos a revascularización. El alivio de los síntomas puede conseguirse en estos casos aumentando el aporte de oxígeno miocárdico con nitratos de acción prolongada o BCC o disminuyendo la demanda de oxígeno con la ayuda de betabloqueantes, BCC distintos a la dihidropiridi-

na, ranolazina o ivabradina. Cabe destacar que ninguno de estos medicamentos mejora la mortalidad o la tasa de eventos isquémicos. Los betabloqueantes con efecto vasodilatador simultáneo (p. ej., carvedilol, nebivolol o labetalol) pueden ser preferibles debido a su impacto metabólico neutral o positivo³⁹⁰⁻³⁹². La ranolazina, un medicamento que reduce la isquemia miocárdica a nivel celular, también tiene el efecto único de reducir la HbA1c, en especial en pacientes con mal control metabólico^{393,394}. En pacientes normotensos con diabetes y EC, los IECA y los ARAII también se recomiendan para reducir el riesgo de eventos CV, especialmente en pacientes con IC o IRC³⁹⁵⁻³⁹⁷.

6.1.3.2. Revascularización

En pacientes con diabetes, las indicaciones para la revascularización miocárdica son las mismas que para los pacientes sin diabetes, y los aspectos esenciales se describen en la *Guía ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica* y en la *Guía ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos*^{299,308}. En el material suplementario en línea, sección 3.1.1. se puede encontrar una descripción detallada de las evidencias de los ensayos de resultados sobre revascularización en pacientes con diabetes. En resumen, dadas las evidencias actuales, en los pacientes con diabetes y enfermedad multivaso se prefiere el *bypass* coronario con injerto arterial antes que una ICP compleja, siempre que las características del paciente (p. ej., fragilidad, enfermedad cerebrovascular) se tengan en consideración³⁹⁹. La ICP con *stents* farmacoactivos de nueva generación, siempre que sea posible, es aceptable para los pacientes con enfermedad menos extendida (p. ej., monovaso o bivaso que no afecten a la descendente anterior izquierda y aquellos con puntuación SYNTAX ≤ 22). Por tanto, la extensión de la EC, la complejidad de la lesión y el riesgo de cirugía mayor son aspectos esenciales para el proceso de toma de decisiones. Ya que en la mayoría de los ensayos sobre revascularización participaron pacientes con DMT2, el presente documento no puede aplicarse a los pacientes con DMT1. Se ha demostrado que el *bypass* coronario es superior a la ICP en pacientes con DMT1 y EC multivaso³⁹⁹.

Tabla de recomendaciones 17. Recomendaciones sobre revascularización en los pacientes con diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda implementar técnicas de revascularización similares (p. ej., uso de <i>stents</i> farmacoactivos, abordaje radial en la ICP y uso de la arteria mamaria interna para el injerto en el <i>bypass</i> coronario) en pacientes con y sin diabetes ⁴⁰⁰ .	I	A
Se recomienda la revascularización miocárdica en el SCC cuando la angina persista a pesar del tratamiento con antianginosos o en pacientes con un área de isquemia extensa (>10% del VI) ^{382,401,402,402a} .	I	A
Se recomienda la revascularización coronaria completa en pacientes con IAMCEST sin shock cardiogénico y con EC multivaso ⁴⁰³⁻⁴⁰⁵ .	I	A
Se debe considerar la revascularización coronaria en pacientes con SCA-SEST sin shock cardiogénico y con EC multivaso ^{406,407} .	Ila	C

Continúa

No se recomienda la revascularización inmediata rutinaria de lesiones no culpables en pacientes con IM y enfermedad multivaso con shock cardiogénico ⁴⁰⁸ .	III	B
---	-----	---

EC: enfermedad coronaria; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; ICP: intervención coronaria percutánea; IM: infarto de miocardio; SCA-SEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCC: síndrome coronario crónico; VI: ventrículo izquierdo.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Para las recomendaciones sobre revascularización según la extensión de la EC, consulte la *Guía ESC/EACTS 2018 sobre revascularización miocárdica* y la *Guía ESC 2019 sobre el diagnóstico y tratamiento de los síndromes coronarios crónicos*^{299,308}

6.2. Síndromes coronarios agudos y diabetes

6.2.1. Presentación clínica y diagnóstico

La diabetes es una comorbilidad frecuente en pacientes hospitalizados por SCA con un aumento de la prevalencia durante la última década y una alta tasa de mortalidad⁴⁰⁹. Entre los pacientes que presentan infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), el ~25% tienen antecedentes de diabetes y más del 40% tienen DMT2 no diagnosticada con anterioridad o prediabetes⁴¹⁰. Los pacientes con diabetes presentan más frecuentemente síntomas atípicos en comparación con los pacientes sin diabetes y esto influye en el diagnóstico y el tratamiento precoces⁴¹¹. Además, los pacientes con diabetes generalmente presentan enfermedad multivaso y múltiples lesiones coronarias, con un porcentaje mayor de placas ateroscleróticas vulnerables asociadas con alteración de la vasodilatación microvascular^{412,413}.

6.2.2. Manejo

6.2.2.1. Tratamiento farmacológico

Los pacientes con diabetes y SCA, a pesar de su mal pronóstico y la alta prevalencia de comorbilidades, tienen menos posibilidades de recibir el tratamiento adecuado, como revascularización, reperfusión o TAPD adecuado^{414,415}. Uno de los motivos puede ser que estos pacientes no presentan síntomas típicos⁴¹⁶. Mientras que unos pocos estudios se han centrado exclusivamente en pacientes con diabetes, los análisis de los estudios indican que la farmacoterapia recomendada en las guías ofrece a los pacientes con diabetes beneficios similares o mayores en comparación con los pacientes sin diabetes, y, sin embargo, la incidencia de eventos sigue siendo más alta en los pacientes con diabetes frente a los pacientes sin diabetes^{309,312,417}.

6.2.2.2. Control de la glucosa en los pacientes con síndrome coronario agudo

Los pacientes con SCA e hiperglucemia en el momento del ingreso hospitalario tienen un mayor riesgo de muerte que los pacientes con SCA sin hiperglucemia, independientemente del estado diabético⁴¹⁸. La mortalidad se correlaciona más estrechamente con los niveles de glucosa en sangre que con la presencia de diabetes^{419,420}. Por tanto, la determinación temprana de los niveles

de glucosa en sangre se recomienda para todas las personas, aunque no hay suficientes evidencias de que el control intensivo de la glucosa mejore el pronóstico. El ensayo DIGAMI 1 mostró que el control precoz y exhaustivo de la glucosa con una perfusión de insulina-glucosa intravenosa (i.v.) seguida de inyecciones subcutáneas redujo significativamente la mortalidad a 1 año en comparación con el tratamiento convencional con antihiperoglucemiantes⁴²¹. Por el contrario, el ensayo DIGAMI 2 y los análisis combinados posteriores sobre las perfusiones de insulina-glucosa no confirmaron esta observación^{146,422}. Otros estudios han mostrado que un control glucémico adecuado mejora el pronóstico de los pacientes con SCA, al mismo tiempo que demostró la importancia de evitar las hipoglucemias, que se asocian fuertemente con peores resultados^{423,424}. Una crítica a los estudios previos es la caracterización de la glucemia, ya que la mayoría de los estudios empleaban la HbA1c como marcador glucémico, cuando tanto la hipoglucemia como la variabilidad de la glucemia tienen potencialmente un papel en las enfermedades CV.

Considerando todas las evidencias, es mejor intentar conseguir un control estricto de la glucosa mientras se evita la hipoglucemia en los primeros momentos de un SCA. La infusión continua de insulina debe limitarse a los casos en los que el control glucémico óptimo no se pueda conseguir con otros medios. El nivel de glucosa en sangre debe mantenerse en <11,1 mmol/l (<200 mg/dl) o <10,0 mmol/l (<180 mg/dl) según algunas recomendaciones⁴²⁵⁻⁴²⁷. Las determinaciones frecuentes de glucosa en sangre, preferiblemente una cada hora durante la fase aguda del SCA, ayudarán a evitar la hipoglucemia. La monitorización continua de glucosa (MCG) aporta datos exhaustivos sobre la glucosa y es más práctica que el análisis de la glucosa en sangre. El ensayo LIBERATES (*Improving Glucose Control in Patients with Diabetes Following Myocardial Infarction: The Role of a Novel Glycaemia Monitoring Strategy*) con 141 pacientes tratados con insulina o sulfonilureas con DMT2 y SCA mostró que la MCG durante 3 meses redujo de forma significativa la exposición a hipoglucemias en comparación con las pruebas de glucemia capilar, siendo igual de efectiva para la reducción de la HbA1c⁴²⁸. En el ensayo EMMY (*Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction*) se aleatorizó a 467 pacientes a empagliflozina 10 mg o placebo a las 72 h de una ICP por IM agudo⁴²⁹. El fármaco a estudio se asoció con una reducción mayor y significativa del péptido natriurético cerebral N-terminal (NT-proBNP) a las 26 semanas (criterio de valoración principal) y una mejora significativa en los parámetros ecocardiográficos del VI, sin demostrar diferencias en los eventos adversos de interés especial, incluyendo acidosis metabólica y cetoacidosis diabética⁴²⁹.

La hiperglucemia en la fase aguda del SCA puede reflejar hiperglucemia por estrés y no es criterio suficiente para diagnosticar diabetes. Estos pacientes deben derivarse para una evaluación tras el alta hospitalaria (sección 3).

Tabla de recomendaciones 18. Recomendaciones sobre el control glucémico en los pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda determinar el estado glucémico en la evaluación inicial de todos los pacientes con SCA ^{141,367,430} .	I	B

Continúa

Se recomienda monitorizar frecuentemente los niveles de glucosa en todos los pacientes con diagnóstico de diabetes o hiperglucemia (definida como niveles de glucosa $\geq 11,1$ mmol/l o ≥ 200 mg/dl).	I	C
Se debe considerar el tratamiento antihiperglucemiante en pacientes con SCA e hiperglucemia persistente al mismo tiempo que se evitan los episodios de hipoglucemia ^{423,424} .	IIa	C

SCA: síndrome coronario agudo.

^aClase de recomendación. ^bNivel de evidencia.

Los antitrombóticos para los pacientes con SCA se detallan en la sección 5.6.

6.2.2.3. Estrategias de reperfusión en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST

La estrategia terapéutica en pacientes con diabetes que presenten STEMI no debe diferir de aquella en pacientes sin diabetes. Como en la población general, el pronóstico está determinado por la reperfusión precoz y efectiva. Ya que es más probable que los pacientes con diabetes presenten síntomas atípicos, la reperfusión generalmente se lleva a cabo de forma tardía⁴³¹. Aunque los pacientes con diabetes y STEMI, en comparación con los pacientes sin diabetes, son generalmente mayores y presentan enfermedad multivaso y enfermedades concomitantes, tienen menos posibilidades de recibir tratamiento de reperfusión. La diabetes se considera un factor de riesgo independiente de mortalidad precoz y tardía⁴³²⁻⁴³⁶. La angioplastia primaria, llevada a cabo a tiempo, también tiene los mejores resultados clínicos en pacientes con diabetes⁴³⁷. En diversos estudios recientes se informa de los beneficios de la revascularización temprana, en un único paso y completa en pacientes con SCA sin elevación del segmento ST (SCA-SEST) y de la revascularización completa en aquellos con STEMI y enfermedad multivaso^{403-407,432-435}. La excepción son los pacientes con shock cardiogénico, en quienes se recomienda limitar el procedimiento a la arteria relacionada con el infarto⁴⁰⁸. Se recomienda añadir inhibidores de la bomba de protones, limitar del uso de los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa y evitar la heparina en pacientes con ACO si el rango internacional normalizado (INR) $> 2,5$ ³⁰⁸.

6.2.2.4. Tiempo óptimo de programación de las estrategias invasivas en el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST

En pacientes con diabetes y SCA-SEST, las indicaciones y el momento de la revascularización no deben diferir de aquellos para los pacientes sin diabetes⁴³⁸. Múltiples estudios han mostrado que una estrategia invasiva precoz es beneficiosa en los subgrupos de riesgo⁴³⁹⁻⁴⁴². Ya que la diabetes es uno de los factores de riesgo para un mal pronóstico, los pacientes con diabetes pueden beneficiarse significativamente más de una estrategia invasiva precoz que aquellos sin diabetes^{417,443}. En un metaanálisis de ocho ECA con pacientes con SCA-SEST en el que se compararon la estrategia invasiva precoz frente a la tardía, la diabetes, la elevación de

la troponina y la puntuación de riesgo *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE) > 140 predijeron una menor mortalidad en el grupo con tratamiento invasivo precoz⁴⁴⁴.

Según las guías actuales, la estrategia invasiva precoz (dentro de las primeras 2h tras la hospitalización) debe aplicarse a los pacientes de muy alto riesgo, la mayoría con inestabilidad eléctrica o hemodinámica⁴²⁶. Estos pacientes fueron excluidos de los principales ensayos aleatorizados de SCA. Además, los pacientes con síntomas graves, refractarios al tratamiento médico o aquellos con signos electrocardiográficos que sugieran el tronco coronario izquierdo como vaso causante deben derivarse rápidamente para coronariografía. Una estrategia invasiva precoz (a las 24h) debe aplicarse a los pacientes de alto riesgo, especialmente aquellos con troponinas muy elevadas, cambios dinámicos en el segmento ST/T, elevación transitoria del segmento ST o puntuación de riesgo GRACE > 140 .

6.3. Isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva en la diabetes

Los datos sobre el papel de la isquemia en pacientes sin EC obstructiva se pueden encontrar en el material suplementario en línea, sección 3.2.

7. INSUFICIENCIA CARDIACA Y DIABETES

7.1. Definición y fisiopatología

La insuficiencia cardiaca no es una única entidad patológica, sino un síndrome clínico con síntomas actuales o previos y/o signos causados por una anomalía cardiaca estructural y/o funcional. Se confirma con niveles elevados de péptidos natriuréticos y/o evidencias objetivas de congestión pulmonar cardiogénica o sistémica con distintas modalidades de diagnóstico, como las técnicas de imagen o las mediciones hemodinámicas invasivas⁴⁴⁵.

La insuficiencia cardiaca es una de las manifestaciones iniciales más frecuentes de la ECV en pacientes con DM2 y se puede presentar como ICfEp, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida (ICfElr) o ICfEr (tabla 9)⁴⁴⁶.

Las principales causas de la IC en la diabetes son la CI (sección 6), la hipertensión (sección 5.3), los efectos directos o indirectos de la hiperglucemia y la obesidad y factores relacionados con el miocardio^{447,448}. La CI generalmente se presenta más rápido, grave, difusa y asintomática y aumenta el riesgo de IM y disfunción miocárdica isquémica.⁴⁴⁹⁻⁴⁵² En los datos observacionales también se ha identificado que la enfermedad arterial de las extremidades inferiores (EEII), la mayor duración de la diabetes, la edad, el IMC elevado y la IRC (sección 9) se asocian con CI en los pacientes con diabetes (tabla 10)⁴⁴⁹⁻⁴⁵². Puede que complejos mecanismos fisiopatológicos sean responsables del desarrollo de disfunción miocárdica, incluso en la presencia de IC o hipertensión⁴⁵³. Durante décadas, se ha explorado el concepto de miocardiopatía diabética, y estudios experimentales y observacionales pequeños parecen confirmar su presencia. Sin embargo, su existencia no se ha confirmado hasta el momento^{447,454-458}.

Tabla 9. Fenotipos de insuficiencia cardiaca según la fracción de eyección

Fenotipo de IC	ICFEP	ICFEI _r	ICFER
Criterio 1	Síntomas y/o signos ^a	Síntomas y/o signos ^a	Síntomas y/o signos ^a
Criterio 2	FEVI ≥50%	FEVI 41-49%	FEVI ≤40%
Criterio 3	Evidencias objetivas de anormalidad es cardiacas estructurales y/o funcionales consistentes con la presencia de disfunción diastólica del VI o aumento de las presiones de llenado, incluyendo péptidos natriuréticos.	Ninguno	Ninguno

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICFEI_r: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFEP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; ICFER: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; VI: ventricular izquierdo/a.

^aLos síntomas incluyen, por ejemplo, disnea, hinchazón de los tobillos y fatiga. Los signos podrían no estar presentes en los estadios iniciales o en los pacientes tratados con diuréticos.

Tabla 10. Factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes

Factores de riesgo cardiacos	Cardiopatía isquémica Infarto de miocardio Hipertensión Valvulopatías Arritmias
Factores de riesgo no cardiacos	Edad Insuficiencia renal crónica Índice de masa corporal elevado Mayor duración de la diabetes Tabaquismo Consumo excesivo de alcohol

7.2. Epidemiología y pronóstico

La diabetes es un factor de riesgo importante para la IC⁴⁵⁹. Los estudios observacionales han demostrado de forma consistente un aumento del doble al cuádruple del riesgo de IC en pacientes con diabetes en comparación con aquellos sin diabetes⁴⁶⁰⁻⁴⁶³. La prevalencia de la IC crónica aumenta progresivamente con la edad de los pacientes con y sin diabetes. Los pacientes con DMT2 desarrollan IC más frecuentemente y antes que los pacientes sin DMT2, con un aumento del riesgo asociado inversamente con la edad. Por ejemplo, en un estudio, el cociente de tasas de incidencia fue de 11,0 (intervalo de confianza del 95%, 5,6–21,8) para aquellos de <45 años y disminuyó al 1,8 (intervalo de confianza del 95%, 1,6–2,2) para aquellos de 75–84 años, lo que refleja el mayor riesgo absoluto de IC en pacientes ancianos sin diabetes⁴⁶³. La IC sin diagnosticar es frecuente en la DMT2: en un estudio transversal con pacientes de ≥60 años con DMT2 sin IC conocida en el que se usó un estudio diagnóstico estandarizado que incluía antecedentes médicos, exploración clínica,

EKG y ecocardiografía mostró que el 28% de los pacientes presentaban IC (~25% ICFER y ~75% ICFEP)⁴⁶⁰⁻⁴⁶⁴.

Por el contrario, la IC se asocia con una incidencia de diabetes de 20-30 por cada 1.000 personas-años en los primeros 5 años tras la hospitalización por IC, lo que es sustancialmente más alto que para los adultos de la población general (10,1 por 1.000 personas-años)^{465,466}. En un gran registro europeo se descubrió que los pacientes hospitalizados por IC aguda que requirieron tratamiento i.v. (inótrupos, vasodilatadores o diuréticos), la diabetes estaba presente en el 50% de los pacientes⁴⁶⁷⁻⁴⁶⁸. Además, en los datos disponibles de estudios observacionales se demuestra que la prevalencia de la diabetes en pacientes IC es similar, independientemente de la categoría de FEVI^{469,470}.

Existe una asociación significativa entre la diabetes y un mayor riesgo de resultados adversos en pacientes con IC, con el mayor aumento del riesgo asociado con diabetes en pacientes con ICFER^{467,471-475}. Sin embargo, la mortalidad CV, incluyendo la muerte por empeoramiento de IC, también es un 50-90% mayor en pacientes con IC y diabetes en comparación con pacientes con IC sin diabetes, independientemente del fenotipo de IC^{471,475-477}. En pacientes con IC aguda que requieran tratamiento i.v. (inótrupos, vasodilatadores o diuréticos), la diabetes se asoció con un riesgo más elevado de muerte intrahospitalaria, muerte por todas las causas a 1 año y rehospitalización por IC a 1 año^{468,478}.

7.3. Cribado y diagnóstico

Los pacientes con diabetes tienen riesgo de desarrollar IC, pero no todos los pacientes con diabetes desarrollarán IC⁴⁷⁹. Dado que el pronóstico de los pacientes con ambas comorbilidades es peor, es extremadamente importante que todos los pacientes con diabetes se sometan a un cribado de IC para lograr implementar tratamientos que salvan vidas. Para predecir el riesgo de IC en pacientes no hospitalizados con DMT2, se ha desarrollado la puntuación de riesgo WATCH-DM (*Weight* [IMC] [peso], *Age* [edad], *Hypertension* [hipertensión], *Creatinine* [creatinina], *HDL-C* [c-HDL], *Diabetes control* [control de la glucosa] [glucosa en ayunas], *QRS duration* [duración del QRS], *MI* [IM], *and CABG* [bypass coronario])⁴⁸⁰. Cada incremento de 1 unidad en la puntuación de riesgo se asocia con un aumento del 24% del riesgo de IC a 5 años. Además, las puntuaciones basadas en biomarcadores, incluyendo troponina cardiaca de alta sensibilidad ≥6 ng/l, NT-proBNP ≥125 pg/ml, proteína C reactiva de alta sensibilidad ≥3 mg/l e hipertrofia del VI en el ECG (con 1 punto por cada parámetro alterado) demostraron una buena discriminación y calibración para predecir el riesgo de IC a 5 años en pacientes con diabetes. El mayor riesgo a 5 años se observó en aquellos pacientes con puntuaciones ≥3⁴⁸¹. La *Heart Failure Association* de la ESC revisó las evidencias clínicas y el valor de otras pruebas con biomarcadores y actualmente no recomienda más pruebas⁴⁸².

Para detectar la transición de presentar riesgo de desarrollar IC al desarrollo de IC, se recomienda llevar a cabo la siguiente evaluación regularmente en pacientes con diabetes (figura 14):

- De forma regular, se recomienda un cuestionario sistemático sobre síntomas de IC (disnea, disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna, fatiga, cansancio, aumento del tiempo de recuperación tras ejercicio) o signos (aumento de peso, edema periférico, aumento del pulso yugular, estertores, reflujo hepatoyugular, tercer sonido cardiaco o desplazamiento lateral del impulso apical). Para más información, véase la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica*⁴⁴⁵.

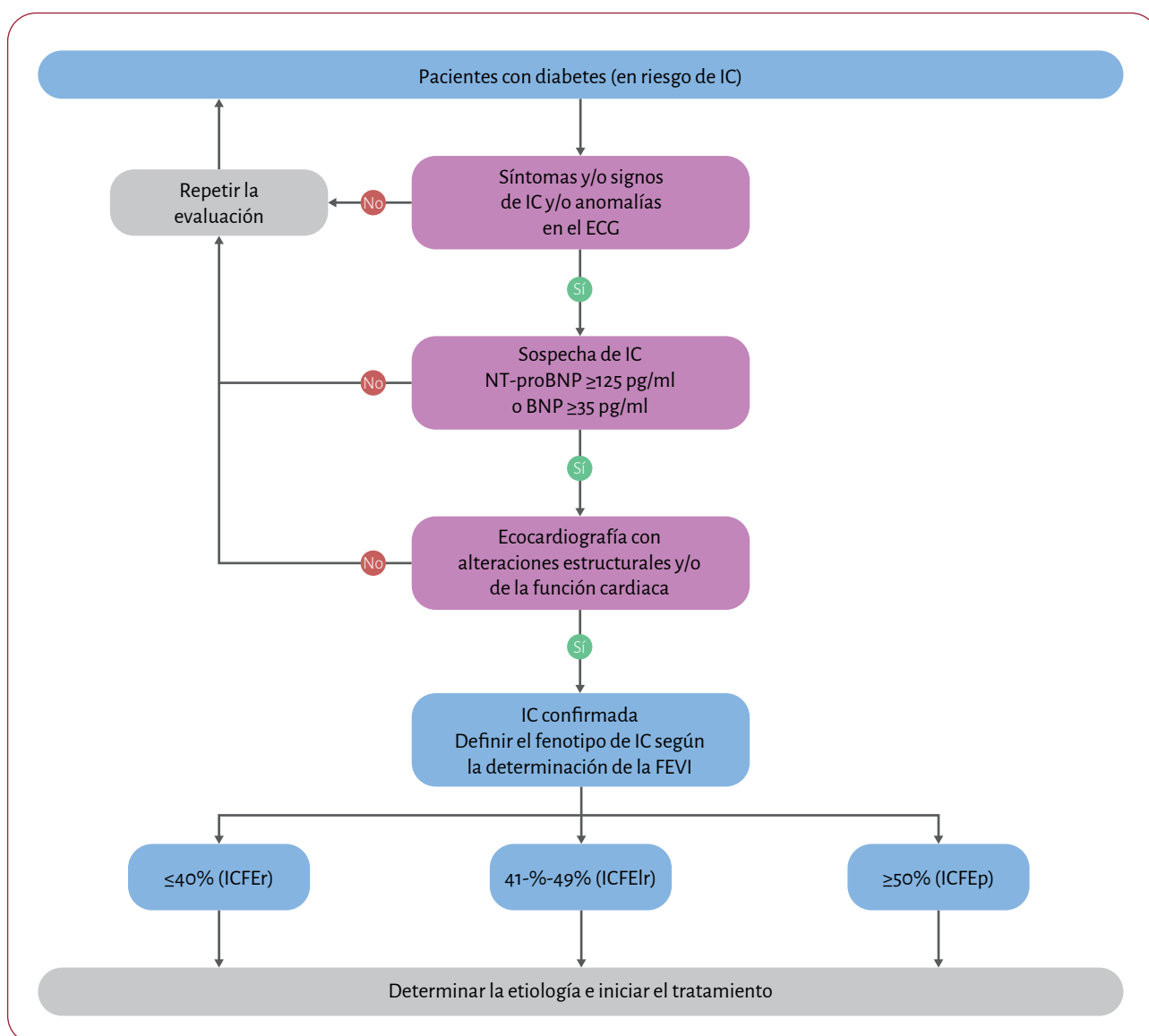


Figura 14. Algoritmo diagnóstico para la insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes. BNP: péptido natriurético tipo B; ECG: electrocardiograma; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICFElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFEp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; ICFEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal.

Si uno o más de los síntomas o signos descritos anteriormente están presentes, se puede sospechar IC y se recomiendan las siguientes pruebas diagnósticas:

- Determinación de los péptidos natriuréticos, si estuviesen disponibles. Los valores por debajo de los siguientes umbrales hacen que el diagnóstico de IC sea poco probable y se deben considerar otros diagnósticos⁴⁸³⁻⁴⁸⁵:
 - Péptido natriurético tipo B (BNP) <35 pg/ml (umbral en la FA: <105 pg/ml).
 - NT-proBNP <125 pg/ml (umbral en la FA: <365 pg/ml).

Sin embargo, las concentraciones de péptidos natriuréticos podrían ser desproporcionadamente bajas en pacientes con obesidad o en las mujeres, y desproporcionadamente altas en pacientes con IRC avanzada, edad avanzada o FA^{486,487}. A pesar de todo, la elevación de las concentraciones apoya el diagnóstico de IC y podría orientar otras pruebas cardiacas⁴⁸⁸.

- Se recomienda el ECG para detectar alteraciones, como la FA, signos de hipertrofia del VI, ondas Q o QRS ensanchado, siendo todos ellos signos de IC⁴⁸⁹.
- Se recomienda la ecocardiografía para evaluar la función cardiaca, incluyendo función del VI, tamaño de las cavidades, hipertrofia del VI, alteraciones del movimiento regional (que puedan sugerir EC), función ventricular derecha, estimación de la presión pulmonar, función valvular y marcadores de disfunción diastólica. La ecocardiografía transtorácica puede considerarse para detectar IC en pacientes con diabetes si surgen otros factores de riesgo.
- La radiografía torácica se recomienda para investigar otras causas de disnea (p. ej., enfermedad pulmonar). Puede aportar evidencias que apoyen la IC (p. ej., cardiomegalia, congestión pulmonar, efusión pleural).
- Los análisis de sangre rutinarios (incluyendo hemograma completo, urea, creatinina y electrolitos, función tiroidea y hepática,

lípidos y hierro [saturación de ferritina y transferrina]) se recomiendan para diferenciar la IC de otras enfermedades, obtener información pronóstica y, potencialmente, guiar el tratamiento. Se pueden considerar otras pruebas diagnósticas adicionales si se sospecha otro diagnóstico (p. ej., amiloidosis).

- Si se confirma la IC, se recomiendan pruebas diagnósticas adicionales en la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica*⁴⁴⁵.

Tabla de recomendaciones 19. Recomendaciones sobre el cribado y el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Evaluación de la IC		
Si se sospecha IC, se recomienda medir los BNP/NT-proBNP ⁴⁸⁵ .	I	B
Se recomienda evaluar sistemáticamente los síntomas y/o signos de la IC en todas las consultas con pacientes con diabetes.	I	C
Pruebas diagnósticas para todos los pacientes con sospecha de IC		
Se recomienda el ECG de 12 derivaciones.	I	C
Se recomienda la ecocardiografía transtorácica.	I	C
Se recomienda la radiografía torácica.	I	C
Se recomiendan análisis de sangre rutinarios para comorbilidades, (incluyendo hemograma completo, urea, creatinina y electrolitos, función tiroidea y hepática, lípidos y hierro [ST y ferritina]).	I	C

BNP: péptido natriurético tipo B; ECG: electrocardiograma; IC: insuficiencia cardiaca;

NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; ST: saturación de transferrina.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7.4. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes

7.4.1. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

El tratamiento de la ICFer se compone de modificaciones terapéuticas del estilo de vida, así como de tratamientos farmacológicos y con dispositivos con beneficios confirmados en ECA, en los que el 30-40% de los pacientes presentaban diabetes. Se ha demostrado consistentemente que los efectos del tratamiento con medicamentos y dispositivos para la ICFer no difieren entre los pacientes con diabetes y sin ella. Más aún, mientras que las reducciones del RR son consistentemente similares para aquellos con y sin diabetes, dado el alto riesgo clínico absoluto de la ICFer asociado con la diabetes, la RAR en los pacientes con diabetes es generalmente mayor, dando como resultado un NNT menor para beneficios entre los pacientes con diabetes.

La piedra angular del tratamiento de la ICFer es la farmacoterapia con intervenciones del estilo de vida, que se deben implementar antes de considerar el tratamiento con dispositivos. En la reciente *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia car-*

diaca aguda y crónica se recomienda iniciar el tratamiento cuádruple (inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina [INRA]/IECA, ARM, betabloqueante, inhibidores del SGLT2)⁴⁴⁵. Estos cuatro tratamientos básicos deben iniciarse lo antes posible, ya que muchos de los beneficios se observan a los 30 días de iniciar el tratamiento, y añadir nuevos medicamentos aporta aún más beneficios que aumentar las dosis de las clases de fármacos ya prescritos. En el ensayo STRONG-HF (*Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP testinG, of Heart Failure Therapies*), se asignó a 1.078 pacientes con IC aguda, el 29% de los cuales tenían diabetes al inicio del estudio, a tratamiento intensivo con aumento de las dosis de medicamentos prescritos hasta el 100% de las dosis recomendadas a las 2 semanas del alta o al tratamiento estándar⁴⁹⁰. La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron a las semanas 1, 2, 3 y 6 con una exploración física completa y pruebas de laboratorio con determinaciones de NT-proBNP, sodio, potasio, glucosa, función renal y hemoglobina. El estudio se interrumpió antes de finalizar debido a la diferencia entre los grupos, mucho mayor de la esperada. El principal criterio de valoración, que consistía en rehospitalización a los 180 días debido a IC o muerte por todas las causas, se redujo de forma significativa en el grupo con tratamiento de alta intensidad, con una reducción del RR del 34% (HR 0,66; intervalo de confianza del 95%, 0,50–0,86) y con una incidencia similar de eventos adversos graves. Cabe destacar que no existe un análisis preespecificado de subgrupos en pacientes con diabetes. Según estos datos, se recomienda una estrategia intensiva de iniciación temprana del tratamiento basado en evidencias (INRA/IECA, ARM, betabloqueante, inhibidor del SGLT2, ARM) con un aumento rápido de las dosis hasta las dosis definidas en el ensayo y seguimientos frecuentes en las 6 primeras semanas tras el alta por hospitalización por IC para reducir las rehospitalizaciones o la mortalidad. La secuencia de inicio del tratamiento debe basarse en el fenotipo de cada paciente tomando en consideración la PA, el ritmo cardiaco, y la frecuencia cardiaca, así como la función renal y el riesgo de hiperpotasemia. Aunque la dosis de inicio de los inhibidores del SGLT2 es la misma que la dosis objetivo, los INRA/IECA, los betabloqueantes y los ARM deben iniciarse en dosis bajas y aumentarse hasta la dosis máxima tolerada. Para más información sobre el tratamiento de la ICFer, por favor, consulte la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica*⁴⁴⁵. Las características específicas para los pacientes con diabetes se presentan en las siguientes secciones.

7.4.1.1. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Dos ensayos aleatorizados controlados con placebo han analizado el efecto de un inhibidor del SGLT2 en comparación con placebo añadido al tratamiento médico óptimo (TMO) en pacientes con ICFer con y sin diabetes. El ensayo DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*) incluyó a pacientes con clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II-IV, FEVI $\leq 40\%$ a pesar del TMO y niveles elevados de NT-proBNP (≥ 600 pg/ml en ritmo sinusal, ≥ 900 mg/ml con FA, o ≥ 400 pg/ml si habían sido hospitalizados por IC en los 12 meses anteriores). Se excluyó a los pacientes con DMT1 o una TFGe < 30 ml/min/1,73m². El tratamiento con dapagliflozina 10 mg una vez al día frente a placebo redujo el riesgo del criterio de valoración principal, un compuesto de empeoramiento de la IC (hospitalización o consulta urgente que precisó tratamiento i.v. para la IC) o muerte CV en un 26% (HR 0,74; intervalo de confianza del 95%, 0,65–0,85). Además, la dapagliflozina redujo la mortalidad por todas las causas (HR 0,83; intervalo de confianza del 95%, 0,71–0,97) y

mejoró los síntomas, la capacidad física y la calidad de vida en los pacientes con ICFe^{491,492}. Todos los beneficios clínicos observados fueron independientes del estado diabético al inicio del estudio y de los antihiper glucemiantes de base, y consistentes en todos los niveles de HbA1c^{491,493}. El ensayo EMPEROR-Reduced (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction*) evaluó la empagliflozina frente a placebo e incluyó a pacientes con ICFe con y sin diabetes, con clase funcional de la NYHA II-IV, FEVI $\leq 40\%$ a pesar del TMO, TFGe ≥ 20 ml/min/1,73 m² y niveles elevados de NT-proBNP (FE $\leq 30\%$ o FE $\leq 40\%$ y hospitalización durante los últimos 12 meses: NT-proBNP ≥ 600 pg/ml; FE 31–35%: NT-proBNP ≥ 1.000 pg/ml; FE 36–40%: NT-proBNP ≥ 2.500 pg/ml). La empagliflozina 10 mg una vez al día redujo el riesgo del criterio de valoración primario, un compuesto de muerte CV u hospitalización por IC, en un 25% frente al placebo (HR 0,75; intervalo de confianza del 95% CI, 0,65–0,86)⁴⁹⁴. El efecto fue consistente independientemente del estado diabético al inicio del estudio⁴⁹⁵. El tratamiento con empagliflozina mejoró la calidad de vida⁴⁹⁶. Un metaanálisis de los ensayos DAPA-HF y EMPEROR-Reduced mostró una reducción consistente de la hospitalización por IC o muerte CV, muerte CV y mortalidad por todas las causas con el tratamiento con inhibidores del SGLT2 sin heterogeneidad significativa entre los ensayos⁴⁹⁷.

La combinación del inhibidor de SGLT1 y SGLT2 sotagliflozina se analizó en pacientes con DMT2 que habían sido hospitalizados recientemente por empeoramiento de la IC, independientemente de la FEVI (SOLOIST-WHF [*Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure*]). Se excluyó a los pacientes con una TFGe < 30 ml/min/1,73m². Sotagliflozina redujo significativamente el RR del compuesto de valoración primario (muerte CV, hospitalización por IC o consulta urgente por IC) en un 33% en comparación con el placebo (HR 0,67; intervalo de confianza del 95%, 0,52–0,85). El efecto del tratamiento fue consistente en todo el rango de FEVI¹⁸⁹.

Por tanto, los inhibidores del SGLT dapagliflozina, empagliflozina y sotagliflozina se recomiendan, en adición al TMO (con un INRA/IECA, betabloqueante y ARM) en pacientes con ICFe y diabetes para reducir la muerte CV y la hospitalización por IC.

Tres ensayos han investigado si es seguro iniciar los inhibidores del SGLT2 en pacientes hospitalizados por IC aguda. El ensayo EMPA-RESPONSE-AHF (*Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure*) aleatorizó a 80 pacientes con IC aguda (aproximadamente un tercio) y sin diabetes a empagliflozina o placebo durante 30 días⁴⁹⁸. El tratamiento con empagliflozina no afectó a la disnea en una escala analógica visual, la respuesta diurética, los niveles de NT-proBNP o a la duración de la hospitalización, pero fue segura, aumentó la diuresis y redujo el criterio de valoración compuesto de empeoramiento de IC, rehospitalización por IC o muerte a los 60 días en comparación con el placebo. En el ensayo SOLOIST-WHF anteriormente mencionado, 1.222 pacientes con DMT2 recibieron sotagliflozina o placebo, con un seguimiento medio de 9 meses (el ensayo se interrumpió prematuramente)¹⁸⁹. El tratamiento con sotagliflozina, iniciado antes o poco después del alta hospitalaria, tuvo como resultado un número significativamente menor de muertes por causas CV y hospitalizaciones y consultas urgentes por IC que el placebo, sin aumento de lesión renal aguda. El ensayo EMPULSE (*A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure*) aleatorizó a 530 pacientes hospitalizados con y sin diabetes con un diagnóstico principal de IC aguda descompensada o de nueva aparición, independientemente de

la FEVI, cuando estaban clínicamente estables, a recibir empagliflozina o placebo. Más pacientes tratados con empagliflozina tuvieron un beneficio clínico (razón de ganancias 1,36; intervalo de confianza del 95%, 1,09–1,68) en comparación con el placebo. El efecto fue consistente para la IC aguda de nueva aparición y la IC crónica descompensada y se observó independientemente de la FEVI o la presencia de diabetes⁴⁹⁹. En estos ensayos se informó de muy pocos casos de cetoacidosis diabética euglucémica. A pesar de todo, los médicos que utilicen inhibidores del SGLT2 en pacientes con diabetes en estos contextos deben tener en cuenta esta complicación rara, pero grave. Es importante destacar que la interpretación errónea de los cambios en la TFGe puede llevar a la discontinuación inapropiada de los medicamentos modificadores de la enfermedad y debe evitarse.

7.4.1.2. Inhibidor del receptor angiotensina-nepilisinina e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

El INRA sacubitril/valsartán ha mostrado una eficacia superior a enalapril en la reducción de la muerte CV y la hospitalización por IC en pacientes con ICFe, con y sin diabetes⁴⁷¹. Se aumentó la dosis de los pacientes a 200 mg dos veces al día de sacubitril/valsartán en 2-4 semanas⁴⁷¹. El efecto beneficioso de sacubitril/valsartán frente a enalapril fue consistente para los pacientes con y sin diabetes y en todo el espectro de HbA1c basal.

Los IECA fueron la primera clase de medicamentos que mostró una reducción de la mortalidad y la morbilidad y mejoría de los síntomas en pacientes con ICFe⁵⁰⁰. No hubo diferencias en la eficacia en pacientes con y sin diabetes⁵⁰¹⁻⁵⁰³. Los inhibidores del SRA aumentan el riesgo de hiperpotasemia y pueden comprometer gravemente la función renal, por lo que se recomienda la revisión rutinaria de la creatinina sérica y de los niveles de potasio^{504,505}. Sin embargo, la interpretación errónea de los cambios en la TFGe suele llevar a la discontinuación inapropiada de los medicamentos modificadores de la enfermedad y debe evitarse⁵⁰⁴⁻⁵⁰⁶.

7.4.1.3. Antagonistas de los receptores mineralocorticoides

Los ARM esteroideos espironolactona o eplerenona reducen la muerte y la hospitalización por IC en pacientes con ICFe con resultados consistentes en pacientes con y sin diabetes^{507,508}. La eplerenona es más específica para el bloqueo de la aldosterona y, por tanto, causa menos ginecomastia. Se recomienda cautela en el uso de ARM en pacientes con función renal alterada y en aquellos con concentraciones séricas de potasio $> 5,0$ mmol/l. El ARM no esteroideo finerenona no se ha investigado en pacientes con ICFe (sección 9).

7.4.1.4. Betabloqueantes

Los betabloqueantes son efectivos para reducir la mortalidad por todas las causas y la hospitalización por IC en pacientes con ICFe con y sin diabetes⁵⁰⁹⁻⁵¹². Los beneficios del tratamiento apoyan fuertemente el uso de betabloqueantes en pacientes con ICFe y diabetes.

7.4.1.5. Antagonistas del receptor de angiotensina II

El papel de los ARaII en el tratamiento de la ICFe ha cambiado en los últimos años. Actualmente se recomiendan para los pacientes que no toleren los INRA o los IECA debido a los efectos secundarios graves. El efecto del tratamiento con ARaII es similar en pacientes con ICFe con y sin diabetes⁵¹³⁻⁵¹⁵.

7.4.1.6. Ivabradina

La ivabradina disminuye la frecuencia cardiaca al inhibir el canal I_f en el nódulo sinusal y, por tanto, solo es efectiva en pacientes en ritmo sinusal. La ivabradina redujo el criterio de valoración compuesto de muerte CV u hospitalización por IC independientemente de la diabetes⁵¹⁶.

7.4.1.7. Hidralazina y dinitrato de isosorbida

No hay evidencias que apoyen el tratamiento con esta combinación en dosis fija en todos los pacientes con ICFeR, pero sí que se aplica a los pacientes que se autoidentifican como negros según se detalla en la ficha técnica. En un ECA, los pacientes que se autoidentificaron como negros con ICFeR mostraron que la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida, frente al tratamiento convencional (IECA, betabloqueante, ARM) redujo la mortalidad y las hospitalizaciones por IC en pacientes con clase funcional de la NYHA III-IV⁵¹⁷. Los efectos beneficiosos fueron consistentes en los pacientes con y sin diabetes⁵¹⁸.

7.4.1.8. Digoxina

La digoxina puede reducir el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con ICFeR tratados con IECA independientemente de la presencia de diabetes⁵¹⁹.

7.4.1.9. Diuréticos

A pesar de la falta de evidencias de la eficacia de la tiazida o los diuréticos del asa en la reducción de resultados CV en pacientes con IC, los diuréticos previenen y tratan los síntomas y los signos de la congestión en pacientes con IC⁵²⁰. Por tanto, el uso prudente de los diuréticos, incluyendo alternar dosis durante un periodo de tiempo, está justificado.

7.4.1.10. Tratamientos con dispositivos y cirugía

El tratamiento con dispositivos (desfibrilador automático implantable [DAI], terapia de resincronización cardiaca [TRC] y TRC con un desfibrilador implantable [TRC-D]) tiene eficacias y riesgos similares en pacientes con ICFeR con y sin diabetes⁵²²⁻⁵²⁵. Estos tratamientos deben considerarse según el tratamiento especificado en las guías para la población con ICFeR. El trasplante cardiaco debe considerarse en la IC terminal, pero un amplio estudio prospectivo con pacientes trasplantados indicó una disminución de la posibilidad de supervivencia a 10 años en los pacientes con diabetes⁵²⁶.

Tabla de recomendaciones 20. Recomendaciones sobre los tratamientos de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones para el tratamiento farmacológico indicado en pacientes con ICFeR (NYHA clase II-IV) y diabetes		
Se recomiendan los inhibidores del SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina ^c) en todos los pacientes con ICFeR y DMT2 para reducir el riesgo de hospitalización y muerte CV ^{189,491,494,497} .	I	A

Continúa

Se recomienda sacubitril/valsartán o un IECA en todos los pacientes con ICFeR y diabetes para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte ^{471,501,502,527} .	I	A
Se recomiendan los betabloqueantes ^d en pacientes con ICFeR y diabetes para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte ^{509-512,528} .	I	A
Se recomiendan los ARM ^e en pacientes con ICFeR y diabetes para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte ^{507,529} .	I	A
Se recomienda una estrategia intensiva de inicio precoz de tratamientos basados en las evidencias (inhibidores del SGLT2, INRA, IECA, betabloqueantes y ARM) con rápido aumento de la dosis hasta las dosis objetivos definidas en los ensayos antes del alta hospitalaria y con consultas de seguimiento frecuentes en las 6 primeras semanas tras la hospitalización por IC para reducir las rehospitalizaciones o la mortalidad ⁴⁹⁰ .	I	B
Recomendaciones para otros tratamientos indicados en pacientes seleccionados con ICFeR (NYHA clase II-IV) y diabetes		
Se recomienda el tratamiento con dispositivos con un DAI, TRC o TRC-D en pacientes con diabetes, así como en la población general con ICFeR ⁵²²⁻⁵²⁵ .	I	A
Se recomiendan los ARAlI en pacientes sintomáticos con ICFeR y diabetes que no toleren sacubitril/valsartán o IECA para reducir el riesgo de hospitalización y muerte CV ⁵¹³⁻⁵¹⁵ .	I	A
Se recomiendan los diuréticos en pacientes con ICFeR y diabetes y signos y/o síntomas de congestión para mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hospitalización por IC ⁵²⁰ .	I	C
La ivabradina debe considerarse para reducir el riesgo de hospitalización por IC y la muerte CV en pacientes con ICFeR y diabetes en ritmo sinusal con una frecuencia cardiaca en reposo ≥70 l.p.m que sigan sintomáticos a pesar del tratamiento con betabloqueantes (dosis máxima tolerada), IECA/ARAlI y ARM ⁵¹⁶ .	Ila	B
Se debe considerar el tratamiento con hidralazina y dinitrato de isosorbida en pacientes que se autoidentifiquen como negros con diabetes y FEVI ≤35% o con FEVI <45% a pesar del tratamiento con un IECA (o INRA), un betabloqueante y un ARM para reducir el riesgo de hospitalización y muerte ^{517,518} .	Ila	B
La digoxina se puede considerar en pacientes con ICFeR sintomática en ritmo sinusal a pesar del tratamiento con sacubitril/valsartán o un IECA, un betabloqueante o un ARM para reducir el riesgo de hospitalización ⁵¹⁹ .	Ilb	B

ARAlI: antagonistas del receptor de angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; CV: cardiovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICFeR: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; NYHA: *New York Heart Association*; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TRC-D: terapia de resincronización cardiaca con un desfibrilador implantable; TRC-M: terapia de resincronización cardiaca con un marcapasos.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLa sotagliflozina es un inhibidor dual de SGLT1/2.

^dMetoprolol succinato de liberación lenta, carvedilol, bisoprolol y nebivolol.

^eEspironolactona o eplerenona.

7.4.2. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida

Como en otras formas de IC, los diuréticos deben usarse para controlar la congestión⁵²⁰. Los resultados de análisis retrospectivos de ECA en pacientes con ICFeR o ICFeP indican que los pacientes con FEVI 40-50% se beneficiaron de las mismas terapias que las de los pacientes con FEVI \leq 40%⁴⁴⁵. Sin embargo, hasta la fecha, ningún ECA ha evaluado los tratamientos exclusivamente en pacientes con ICFeR. La mejor evidencia hasta la fecha deriva de estudios con inhibidores del SGLT2. El ensayo EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*) incluyó a pacientes con clase funcional de la NYHA II-IV, FEVI >40% y niveles elevados de NT-proBNP (>300 pg/ml en ritmo sinusal; >900 pg/ml en FA)⁵³⁰. Se excluyó a los pacientes con TFGe <20 ml/min/1,73m². En comparación con el placebo, la empagliflozina redujo el riesgo del criterio de valoración primario, un compuesto de muerte CV u hospitalización por IC, en un 21%, lo que se relacionó principalmente con una disminución del 29% del riesgo de hospitalización por IC⁵³⁰. Este efecto fue independiente del estado diabético, y la HbA1c basal no modificó los efectos en el criterio de valoración primario⁵³¹. El ensayo DELIVER (*Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure*) incluyó a 6.263 pacientes con clase funcional de la NYHA II-IV, FEVI >40%, niveles elevados de NT-proBNP, (>300 pg/mL en ritmo sinusal; >600 pg/ml en FA) y una TFGe \geq 25 ml/min/1,73 m². En comparación con el placebo, la dapagliflozina redujo el criterio de valoración primario, un compuesto de empeoramiento de IC o muerte CV, en un 18%, principalmente a través de la reducción de la hospitalización por IC. Este efecto fue independiente del estado diabético⁵³². Un metaanálisis en el que se incluyeron 12.251 pacientes de los ensayos DELIVER y EMPEROR-Preserved mostró que los inhibidores del SGLT2, en comparación con el placebo, redujeron el compuesto de muerte CV y primera hospitalización por IC (HR 0,80; intervalo de confianza del 95%, 0,73–0,87), con reducciones consistentes en ambos componentes: muerte CV (HR 0,88; intervalo de confianza del 95%, 0,77–1,00) y primera hospitalización por IC (HR 0,74; intervalo de confianza del 95%, 0,67–0,83)⁵³³.

No hay ningún ensayo que específicamente evalúe los INRA en pacientes con ICFeR. El ensayo PARAGON-HF, en el que se incluyó a pacientes con FE \geq 45%, aunque no consiguió el resultado primario en general, mostró una interacción significativa entre FE y el tratamiento. Sacubitril/valsartán, en comparación con valsartán, redujo la probabilidad del criterio de valoración primario compuesto de muerte CV y hospitalizaciones totales por IC en un 22% en aquellos con FEVI menor o igual al 57%⁵³⁴.

7.4.3. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

Durante la última década, varios grandes ECA no han logrado conseguir significación estadística con respecto a los efectos en los criterios de valoración primarios en pacientes con ICFeP, incluyendo: PEP-CHF (perindopril), CHARM-Preserved (candesartán), I-PRESERVE (irbesartán), TOPCAT (espironolactona), DIG Ancillary Trial (digoxina) y PARAGON-HF (sacubitril/valsartán)^{477,534–538}. Como se mencionó en la sección anterior (sección 7.4.2.), los inhibidores del SGLT2 empagliflozina y dapagliflozi-

na redujeron el RR del criterio de valoración primario compuesto de muerte CV u hospitalización por IC en un 21% y un 18%, respectivamente^{530,532}. El efecto del tratamiento sobre la incidencia del criterio de valoración primario no difirió entre los distintos subgrupos de FEVI ni entre los pacientes con y sin diabetes^{531–533}. El inhibidor combinado de SGLT1 y SGLT2 sotagliflozina se investigó en pacientes con DMT2 recientemente hospitalizados por empeoramiento de la IC, independientemente de la FEVI (ensayo SOLOIST-WHF); el 20,9% de los pacientes tenían una FEVI \geq 50%. La sotagliflozina redujo el riesgo del criterio de valoración primario compuesto de muerte CV, hospitalización por IC y consulta urgente por IC en un 33%, con un efecto consistente en todo el rango de FEVI basal. Sin embargo, el número de eventos en el grupo de ICFeP fue demasiado pequeño para poder sacar alguna conclusión firme¹⁸⁹.

El tratamiento diurético debe utilizarse para reducir los síntomas de congestión⁵²⁰. Es preferible emplear diuréticos del asa, pero los diuréticos tiazídicos en dosis bajas pueden ser útiles en el manejo de la hipertensión. Para el tratamiento de las comorbilidades y la ICFeP, diríjase a la *Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica*⁴⁴⁵.

Tabla de recomendaciones 21. Recomendaciones sobre los tratamientos de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes y fracción de eyección ventricular izquierda superior al 40%

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomiendan empagliflozina o dapagliflozina en pacientes con DMT2 y FEVI >40% (ICFeR e ICFeP) para reducir el riesgo de hospitalización por IC o muerte CV ^{530–533} .	I	A
Se recomiendan los diuréticos en los pacientes con ICFeP o ICFeR y diabetes con signos y/o síntomas de congestión para mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio y la hospitalización por IC ⁵²⁰ .	I	C

CV: cardiovascular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICFeR: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFeP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

7.5. Perfil de toxicidad de los antihiper glucemiantes en los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes

Para los objetivos glucémicos en pacientes con diabetes, por favor, diríjase a la sección 5.2.

7.5.1. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (véase también sección 7.4.1.1.) se han estudiado en diferentes poblaciones con diabetes, que van desde pacientes con EA o múltiples factores de riesgo para la EA a pacientes recientemente hospitalizados por empeoramiento de la IC, con una creciente reducción absoluta de riesgo (RAR) para resultados relacionados con la IC según el mayor riesgo del paciente (figura 15; material suplementario en línea, tabla S15).

DMT2 de alto riesgo	IRC	ICFEp crónica	ICFEr crónica	Empeoramiento de la IC
RAR: 0,25-1,04 por 100 pacientes-años	RAR: 0,80-1,8 por 100 pacientes-años	RAR: 3,9-5,2 por 100 pacientes-años	RAR: 3,9-5,2 por 100 pacientes-años	RAR: 10,4 por 100 pacientes-años
NNT: 96-400 RRR: 12-34%	NNT: 72-125 RRR: 29-31%	NNT: 59 RRR: 21%	NNT: 31-36 RRR: 25%	NNT: 10 RRR: 129%

RAR con inhibidores del SGLT2 (por 100 pacientes-años)

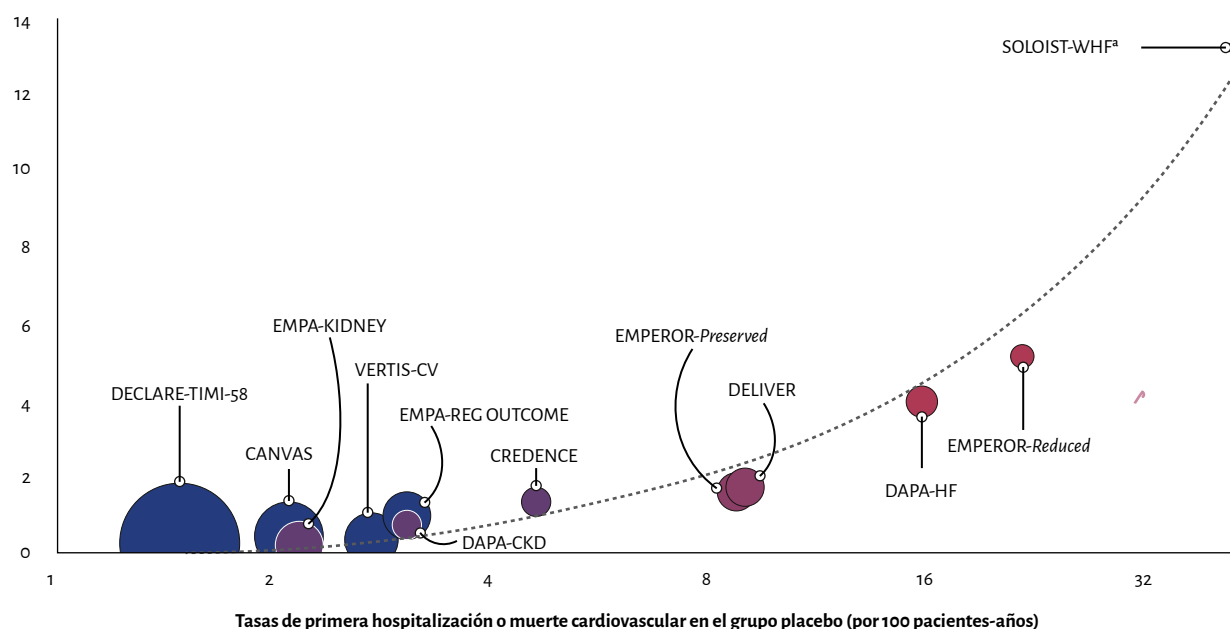


Figura 15. Reducción absoluta del riesgo con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en relación al riesgo individual de cada paciente según la tasa de resultados relacionados con la insuficiencia cardíaca en el grupo placebo de los ensayos respectivos. DMT2: diabetes mellitus tipo 2; IC: insuficiencia cardíaca; ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IRC: insuficiencia renal crónica; NNT: número necesario para tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción del riesgo relativo; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Las burbujas representan las reducciones consistentes en el tiempo hasta mortalidad cardiovascular o primera hospitalización por IC con inhibidores del SGLT2 en todos los ensayos, con una mayor RAR en los pacientes de mayor riesgo. El tamaño de las burbujas representa el tamaño de la muestra del ensayo. El NNT se deriva de la RAR. *En el ensayo SOLOIST-WHF no se informó de las tasas de eventos o primera hospitalización por IC o mortalidad cardiovascular¹⁸⁹. Figura adaptada de Butler et al. 2021⁵³⁹.

Como se especificó anteriormente, en los ensayos específicos sobre IC, la dapagliflozina y la empagliflozina redujeron la muerte CV y la hospitalización por IC en pacientes con ICFEr con y sin diabetes, y la sotagliflozina redujo la muerte CV y la hospitalización en pacientes con DMT2 y hospitalización reciente por IC de cualquier etiología^{189,491,494}. Además, la empagliflozina y la dapagliflozina redujeron el riesgo de muerte CV u hospitalización por IC en pacientes con ICFEr o ICFEp^{530,532}.

Mientras que los ensayos EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina) y VERTIS CV (ertugliflozina) contaron con pacientes con DMT2 y riesgo de EA establecido, los ensayos CANVAS Programme (canagliflozina) y DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina) incluyeron a pacientes con EA establecida o múltiples factores de riesgo para EA. En todos estos ensayos

específicos de resultados cardiovasculares con inhibidores del SGLT2 controlados con placebo, solo una pequeña proporción de pacientes tenían antecedentes de IC al inicio del estudio. La empagliflozina redujo el riesgo de hospitalización por IC en un 35% en pacientes con y sin IC previa⁷¹. La canagliflozina también redujo de forma significativa el riesgo de hospitalización por IC en un 33%¹⁵¹. La dapagliflozina redujo significativamente el criterio de valoración combinado de muerte CV y hospitalización por IC, un resultado principalmente derivado de las menores tasas de hospitalización por IC¹⁵². Este efecto fue independiente de la IC preexistente⁵⁴⁰. La ertugliflozina no redujo el criterio de valoración combinado de muerte CV u hospitalización por IC, aunque hubo una reducción significativa en la hospitalización por IC y en las rehospitalizaciones^{154,541}.

Además, el efecto de los inhibidores del SGLT2 en pacientes con IRC se investigó en cuatro ensayos: CREDENCE (con canagliflozina) y SCORED (con sotagliflozina) en pacientes con DMT2; DAPA-CKD (con dapagliflozina) y EMPA-KIDNEY (con empagliflozina) en pacientes con y sin diabetes. En estos pacientes con alto riesgo de IC, se observó una reducción consistente del riesgo de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca de entre el 23% y el 31%^{150,153,542,543}.

En un metaanálisis de seis ensayos específicos de resultados para cuatro inhibidores del SGLT2 en pacientes con DMT2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Programme [dos ensayos], DECLARE-TIMI-58, CREDENCE y VERTIS CV) se demostró una reducción del 32% en la hospitalización por IC, sin heterogeneidad entre los ensayos; el efecto en la hospitalización por IC fue independiente de la EA¹⁵⁵. Por tanto, los inhibidores del SGLT2 se recomiendan para los pacientes con DMT2 y múltiples factores de riesgo para EA o EA establecida para reducir la hospitalización por IC.

7.5.2. Agonistas del péptido 1 similar al glucagón

Se han completado ocho ensayos específicos de resultados cardiovasculares con arGLP-1 en pacientes con DMT2, y la prevalencia de IC establecida en estos ensayos varió del 9% al 24%. La mayoría de los arGLP-1 tuvieron un efecto neutro sobre el riesgo de hospitalización por IC y en los ECA controlados con placebo en los que se evaluó la seguridad CV de los antihiperglucemiantes en pacientes con DMT2 con o alto riesgo de EA, a pesar de un aumento de la frecuencia cardíaca de 3-5 l.p.m.^{70,72,158-163,544}. Además, en dos metaanálisis en los que se incluyeron ocho ensayos con un total de 60.080 pacientes se descubrió que la hospitalización por IC se redujo en un 10-11% con los arGLP-1 en comparación con el placebo^{164,545}.

El ensayo AMPLITUDE-O, en el que se comparó la efpeglenatida con placebo, mostró un beneficio aparentemente significativo sobre la hospitalización por IC. El ensayo incluyó la aleatorización estratificada al inicio o el uso anticipado de inhibidores del SGLT2 y tuvo la mayor prevalencia (15,2%) de uso de inhibidores del SGLT2 en los ensayos con arGLP-1. Los datos de un análisis exploratorio del ensayo AMPLITUDE-O sugieren que la eficacia y la seguridad de la efpeglenatida fue independiente del uso concomitante de inhibidores del SGLT2, incluyendo la hospitalización por IC⁵⁴⁶.

Solo se han llevado a cabo tres pequeños ECA con arGLP-1 en pacientes con ICFe⁵⁴⁷. El ensayo LIVE aleatorizó a 241 pacientes con ICFe crónica estable, con o sin diabetes a placebo o liraglutida⁵⁴⁸. Aunque no se observaron cambios en la FEVI, la calidad de vida o la clase funcional tras 24 semanas de tratamiento, ocurrieron más eventos cardíacos adversos graves (taquicardia ventricular sostenida, FA que requirió intervención y empeoramiento de la CI; 12 [10%] frente a 3 [3%] para liraglutida y placebo, respectivamente, $p = 0,004$) en el grupo con liraglutida. El ensayo FIGHT (*Functional Impact of GLP1 for HF Treatment*) aleatorizó a 300 pacientes con y sin diabetes con ICFe y hospitalización reciente por IC a liraglutida o placebo. Tras 180 días de tratamiento, el principal criterio de valoración (tiempo hasta la muerte, tiempo hasta la rehospitalización por IC y cambio proporcional promediado en el tiempo en los niveles de NT-proBNP desde el inicio hasta los 180 días) no difirió entre los grupos. Además, hubo una diferencia no significativa entre los grupos en el número de rehospitalizaciones por IC (63 [41%] en el grupo con liraglutida frente a 50 [34%] en el grupo placebo; HR 1,30, intervalo de confianza del 95%, 0,89-1,88; $p = 0,17$)⁵⁴⁹. El tercer

ensayo fue un pequeño ($n = 82$) estudio aleatorizado que evaluó 12 semanas de albiglutida frente a placebo en pacientes con ICFe. No se observaron diferencias significativas en la FEVI, la prueba de marcha de 6 minutos, el consumo de glucosa miocárdica, o consumo de oxígeno⁵⁵⁰. El estudio fue demasiado pequeño y corto para evaluar los resultados clínicos.

7.5.3. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

Se han estudiado cuatro inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina, saxagliptina, alogliptina y linagliptina) en ensayos específicos controlados con placebo sobre seguridad CV en pacientes con DMT2 con o de alto riesgo de EA. La saxagliptina incrementó significativamente el riesgo de hospitalización por IC¹⁷² y no se recomienda en pacientes con diabetes con o de alto riesgo de IC. La alogliptina se asoció con una tendencia no significativa de aumento de hospitalización por IC¹⁷³. La sitagliptina y la linagliptina tuvieron un efecto neutro^{174,178-180}. La vildagliptina, que no se analizó en ensayos sobre resultados vasculares, no tuvo un efecto significativo en la FEVI, pero conllevó un aumento de los volúmenes del VI en un pequeño ensayo⁵⁵¹.

7.5.4. Insulina

En pacientes con DMT2 e IC avanzada, el uso de insulina se asocia de forma independiente con un empeoramiento significativo del pronóstico⁵⁵². Dos insulinas basales se han evaluado con anterioridad en ensayos de resultados CV. En el ensayo ORIGIN, 12.537 pacientes (edad media 63,5 años) de alto riesgo CV con GBA, TAG o DMT2 se aleatorizaron a insulina glargina para una glucosa en ayunas de $\leq 5,3$ mmol/l (≤ 95 mg/dl) o tratamiento estándar. Tras un seguimiento medio de 6,2 años, la insulina glargina fue neutral en cuanto al efecto sobre las hospitalizaciones por IC⁵⁵³. En el ensayo aleatorizado DEVOTE, una comparación doble ciego de la insulina de acción ultraprolongada degludec una vez al día frente a insulina glargina U100, incluyó 7.637 pacientes con DMT2 y EA o alto riesgo CV⁸¹. El tratamiento con insulina degludec frente a insulina glargina no difirió en cuanto a las hospitalizaciones por IC; la IC previa se asoció independientemente con futuras hospitalizaciones por IC⁵⁵⁴.

7.5.5. Metformina

Se considera que la metformina es segura en todos los estadios de la IC con función renal preservada o estable o levemente reducida (i.e. TFGe >30 ml/min/1,73 m²). Se asocia con un riesgo menor de muerte y hospitalización por IC en comparación con la insulina y las sulfonilureas en estudios observacionales, aunque no se han llevado a cabo ensayos aleatorizados, controlados, de resultados vasculares que evalúen la seguridad y la eficacia de la metformina⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁷. Las preocupaciones sobre la acidosis láctica no parecen tener fundamento^{558,559}.

7.5.6. Sulfonilureas

Los datos sobre los efectos de las sulfonilureas en la IC son inconsistentes. Los datos de dos estudios de cohortes retrospectivos, con 111.971 pacientes con diabetes, sugieren un perfil de seguridad adverso al mostrar una tasa de mortalidad $\sim 20-60\%$ más alta y una tasa un $\sim 20-30\%$ más alta de IC en comparación con la metformina^{560,561}. Sin embargo, los ensayos UKPDS, NAVIGATOR (*Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Re-*

search) y ADOPT no mostraron aumento de los signos de IC^{127,562-564}. Además, los datos del ensayo CAROLINA que compararon la linagliptina (que no mostró un aumento del riesgo de hospitalización por IC frente a placebo en el ensayo CARMELINA) frente a la glimepirida no mostraron el aumento del riesgo de hospitalización por IC de esta sulfonilurea¹⁷⁹.

7.5.7. Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas aumentaron el riesgo de hospitalización por IC en múltiples ensayos y no se recomiendan en pacientes con diabetes e IC sintomática^{165,565-567}.

7.5.8. Consideraciones especiales: hipoglucemia y riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca

Aunque las hipoglucemias graves se asociaron con más hospitalizaciones por IC en algunos estudios, pero no en todos, no hay evidencias claras para establecer causalidad^{139,140,554,568}. En análisis recientes se han demostrado asociaciones bidireccionales entre la hipoglucemia y los resultados CV, incluyendo IC, lo que sugiere que esto no es causal, sino que refleja la fragilidad subyacente y el riesgo de resultados adversos^{139,140}.

En la figura 16 se resumen los antihiperoglucemiantes para los pacientes con IC y DMT2.

Tabla de recomendaciones 22. Recomendaciones sobre antihiperoglucemiantes en los pacientes con diabetes tipo 2 con y sin insuficiencia cardiaca

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones de antihiperoglucemiantes para reducir la hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes tipo 2 con o sin insuficiencia cardiaca		
Se recomiendan los inhibidores del SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, ertugliflozina o sotagliflozina ^c) en los pacientes con DMT2 y múltiples factores de riesgo para EA o EA establecida para reducir el riesgo de hospitalización ^{71,150-153,541} .	I	A
Se recomiendan los inhibidores del SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina ^c) en pacientes con DMT2 e ICFeI para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte CV ^{189,491,494,497} .	I	A
Se recomienda la empagliflozina o la dapagliflozina en pacientes con DMT2 y FEVI >40% (ICFeI e ICFeR) para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte CV ^{530,532,533} .	I	A
Recomendaciones sobre antihiperoglucemiantes adicionales con seguridad demostrada para la hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con DMT2 si se requiriese control glucémico adicional		
Los arGLP-1 (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida de liberación prolongada, dulaglutida, efpeglenatida) tienen un efecto neutro en el riesgo de hospitalización por IC, y deben considerarse como antihiperoglucemiantes en pacientes con DMT2 y riesgo de IC ^{70,158-164,545} .	Ila	A
Los inhibidores de la DPP-4 (sitagliptina y linagliptina) tienen un efecto neutro en el riesgo de hospitalización por IC y deben considerarse como antihiperoglucemiantes en pacientes con DMT2 y riesgo de IC o IC ^{174,179,180} .	Ila	A
Las insulinas basales (glargina y degludec) tienen un efecto neutro en el riesgo de hospitalización por IC y deben considerarse como antihiperoglucemiantes en pacientes con DMT2 y riesgo de IC o IC ^{553,554} .	Ila	B
La metformina debe considerarse como antihiperoglucemiante en pacientes con DMT2 e IC ^{d,555,556,558} .	Ila	B
Recomendaciones de antihiperoglucemiantes con un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes tipo 2		
La pioglitazona se asocia con un aumento del riesgo de IC de nueva aparición en pacientes con diabetes y no se recomienda como antihiperoglucemiante en pacientes con riesgo de IC (o IC previa) ^{165,566} .	III	A
El inhibidor de la DPP-4 saxagliptina se asocia con un aumento del riesgo de hospitalización por IC en pacientes con diabetes y no se recomienda como antihiperoglucemiante en pacientes con riesgo de IC (o IC previa) ¹⁷² .	III	B
Recomendaciones sobre consideraciones especiales		
Se recomienda cambiar el tratamiento antihiperoglucemiante de medicamentos sin beneficios o seguridad CV demostrados a medicamentos con beneficios CV demostrados ^e .	I	C

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; CV: cardiovascular; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; EA: enfermedad aterosclerótica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICFeI: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFeP: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; ICFeR: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cLa sotagliflozina es un inhibidor dual de SGLT1/2.

^dIC crónica y estable.

^eMedicamentos con beneficios demostrados: inhibidores del SGLT2: empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, sotagliflozina^c; arGLP-1: liraglutida, semaglutida subcutánea, dulaglutida, efpeglenatida. En el ensayo VERTIS CV, la ertugliflozina no redujo el criterio de valoración primario (compuesto de ictus no mortal, infarto de miocardio no mortal y muerte cardiovascular) ni el criterio de valoración secundario (muerte CV u hospitalización por IC), pero redujo la hospitalización por IC como criterio secundario exploratorio.

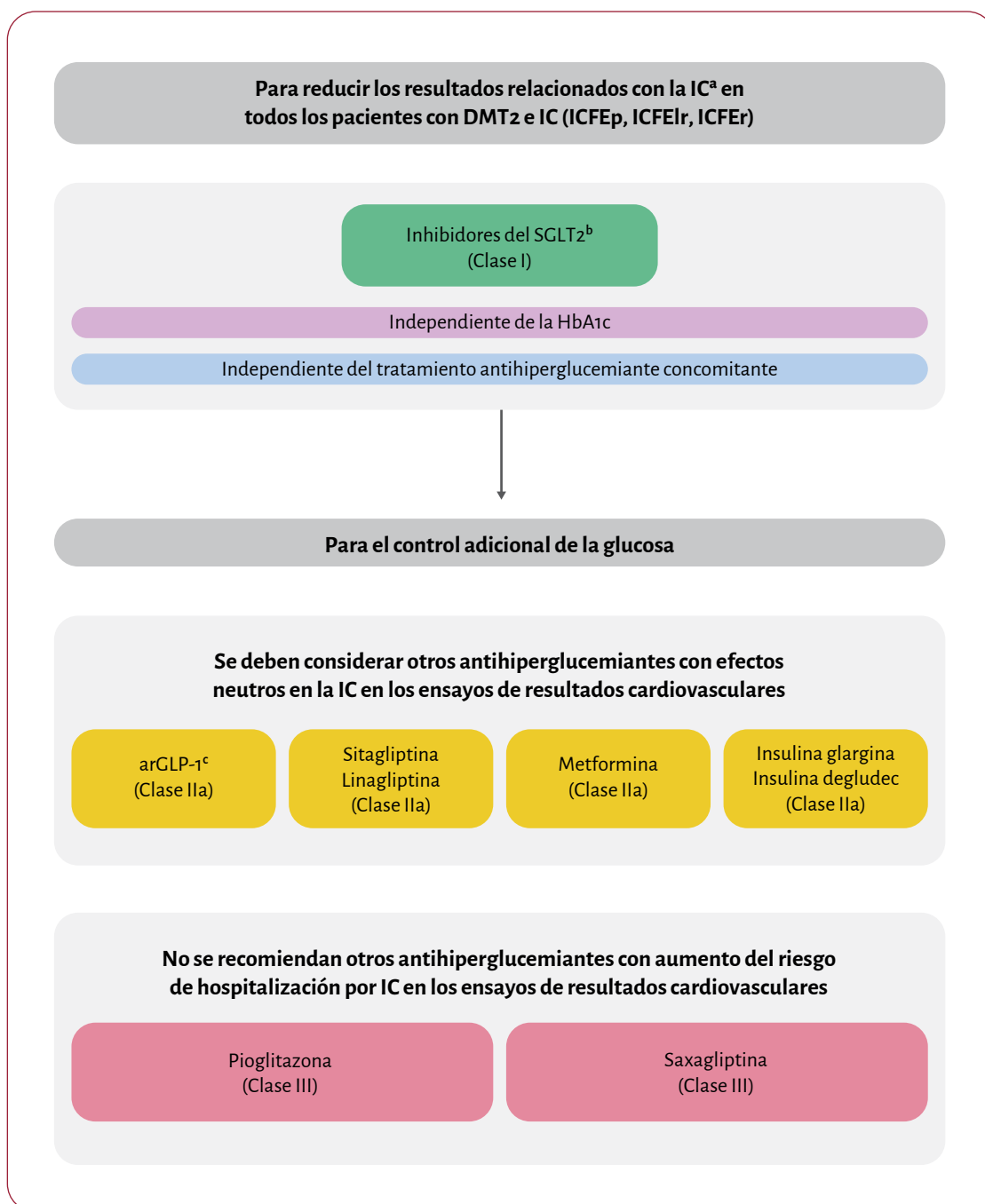


Figura 16. Tratamiento antihiper glucemiante para los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes tipo 2. arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IC: insuficiencia cardiaca; ICFElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFEp: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada; ICFEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2. ^aEsto incluye hospitalización por IC o muerte CV. ^bEmpagliflozina, dapagliflozina o sotagliflozina en pacientes con ICFEr, empagliflozina o dapagliflozina en pacientes con ICFEp o ICFElr. ^cSe prefieren en pacientes con EA si se requiere pérdida de peso; no combinar con inhibidores de la DPP-4.

8. ARRITMIAS: FIBRILACIÓN AURICULAR, ARRITMIAS VENTRICULARES Y MUERTE SÚBITA CARDIACA EN LA DIABETES

La diabetes puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas a través de diversos factores, incluyendo: factores de riesgo CV asociados (p. ej., hipertensión), ECV (p. ej., EC, IM previo, IC, o ictus) y factores asociados con la diabetes, como el control de la glucosa o la neuropatía diabética^{157,569–572}. El riesgo de arritmias cardíacas o muerte súbita cardíaca (MSC) en pacientes con diabetes generalmente está relacionado con la presencia y la gravedad de ECV subyacente, pero los factores relacionados con la diabetes pueden inducir arritmias independientemente de las comorbilidades CV^{157,573–577}. El riesgo de alteraciones de la conducción y la necesidad de tratamiento con marcapasos también pueden ser mayores en los pacientes con DMT2 que en los controles, aunque el manejo general de estos problemas no debe diferir del de otros pacientes^{578,579}.

8.1. Fibrilación auricular y diabetes

8.1.1. Epidemiología de la fibrilación auricular y su asociación con la diabetes

Los pacientes con DMT1 o DMT2 pueden presentar remodelado auricular eléctrico y estructural que se asocia con mayor vulnerabilidad para FA^{580–583}. Muchos estudios epidemiológicos han informado de la asociación de la diabetes (principalmente la DMT2) con la FA de nuevo diagnóstico^{584,585}. En análisis grandes y recientes se ha confirmado que la DMT1 también se asocia de forma independiente con una mayor incidencia de FA^{586–588}. La duración de la diabetes también se asocia con FA; cada año con diabetes confiere un aumento del 3% del riesgo de FA⁵⁸⁹. En un metaanálisis de 11 estudios con 108.703 casos de FA en 1.686.097 pacientes se mostró un riesgo un 40% mayor de FA en presencia de diabetes. El efecto se atenuó, pero siguió siendo significativo, tras el ajuste de otros factores de riesgo (RR 1,24; intervalo de confianza del 95%, 1,06–1,44)⁵⁹⁰. Aunque los hombres tienen mayores tasas absolutas de incidencia de FA, las tasas relativas de FA de nuevo diagnóstico asociadas con diabetes son mayores en las mujeres que en los hombres tanto para la DMT1 como para la DMT2^{586–588}.

La diabetes y la FA coexisten frecuentemente y, cuando esto ocurre, hay un riesgo sustancialmente mayor de muerte por todas las causas, muerte CV, ictus, nefropatía e IC independientemente del tipo de diabetes^{541,577,591–596}. Los factores de riesgo comúnmente asociados con la diabetes y la FA (y que no se pueden separar totalmente, p. ej., hipertensión y obesidad) también es probable que empeoren el pronóstico. En diversos estudios observacionales, la asociación ajustada por edad de la diabetes con FA de nuevo diagnóstico no siguió siendo significativa tras múltiples ajustes para la hipertensión, la comorbilidad CV, el IMC o la obesidad, lo que sugiere que las estrategias para la prevención de la FA en pacientes con diabetes deben centrarse en controlar las comorbilidades asociadas con la diabetes (especialmente el peso, la apnea del sueño y la PA)^{597–600}.

La disminución intensiva de la glucosa (objetivo HbA1c <6,0%) se ha asociado con tasas de FA de nuevo diagnóstico similares a las conseguidas con un enfoque menos intensivo (HbA1c <8,0%)⁶⁰¹. Sin embargo, las tasas de FA de nuevo diagnóstico pueden verse afectada por el tratamiento para la diabetes⁵⁷⁷. El impacto de los antihiperoglucemiantes en el riesgo de FA todavía sigue debatiéndose. Se ha sugerido que la metformina y la pioglitazona pueden reducir el riesgo de FA⁶⁰². Los inhibidores del SGLT2, en comparación con el placebo, se asociaron con más casos de FA de nuevo diagnóstico en el ensayo EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina frente a placebo), pero menos casos de FA de nuevo diagnóstico en los ensayos CANVAS (canagliflozina frente a placebo) y DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozina frente a placebo)^{71,151,153,603}. En el ensayo EMPA-REG OUTCOME, la empagliflozina, en comparación con el placebo, redujo la muerte CV o la hospitalización por IC consistentemente en pacientes con diabetes con o sin FA ($p_{\text{int}} = 0,56$)⁶⁰⁴. Recientemente se ha informado que la finerenona puede reducir la FA de nuevo diagnóstico en pacientes con DMT2 e IRC⁶⁰⁵. Esto es consistente con los resultados obtenidos con otros ARM en la IC^{508,606}.

En el ensayo ADVANCE, los pacientes con diabetes y FA (~8%) presentaban mayor riesgo de muerte por todas las causas, muerte CV, eventos cerebrovasculares graves e IC en comparación con los pacientes con diabetes sin FA. La disminución de la PA tuvo como resultado reducciones similares del RR de la muerte CV y por todas las causas, pero, debido al mayor riesgo de estos eventos, los beneficios absolutos del control de la PA fueron mucho mayores en los pacientes con FA⁶⁰⁷. En el ensayo VALUE (*Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation*), los pacientes hipertensos con diabetes de nuevo diagnóstico tuvieron tasas más altas de FA de nuevo diagnóstico en comparación con los pacientes sin diabetes y presentaban mayor riesgo de IC⁶⁰⁸. Por tanto, la FA en los pacientes con diabetes debe considerarse como un marcador de resultados adversos, lo que debe conllevar el manejo agresivo de todos los factores de riesgo concomitantes⁶⁰⁹.

8.1.2. Cribado y manejo de la fibrilación auricular en los con diabetes

El hallazgo de FA en pacientes con diabetes tiene consecuencias clínicas debido a que el riesgo de ictus es considerablemente superior en estos pacientes. En ausencia de otras comorbilidades, el riesgo anual de ictus se estima en el 2,2% por año en la diabetes aislada⁶¹⁰. Ya que la FA asintomática no es poco común, los pacientes con diabetes deben someterse a cribados incidentales de FA con palpación del pulso o ECG²¹¹. Los pacientes con diabetes y alto riesgo de FA probablemente se beneficiarían de un cribado activo de la FA, pero se necesitan más datos para definir las estrategias óptimas de cribado de la FA que incluyan equipamiento moderno, como los dispositivos digitales portátiles en pacientes con diabetes (material suplementario en línea, tabla S16)^{612,613}. Antes de iniciar el tratamiento, la FA clínica debe estar bien documentada con un ECG de superficie (≥ 30 segundos de ritmo cardíaco con ondas P repetidas no discernibles e intervalos R-R irregulares sin afectación de la conducción auriculoventricular; figura 17)^{600,614}.

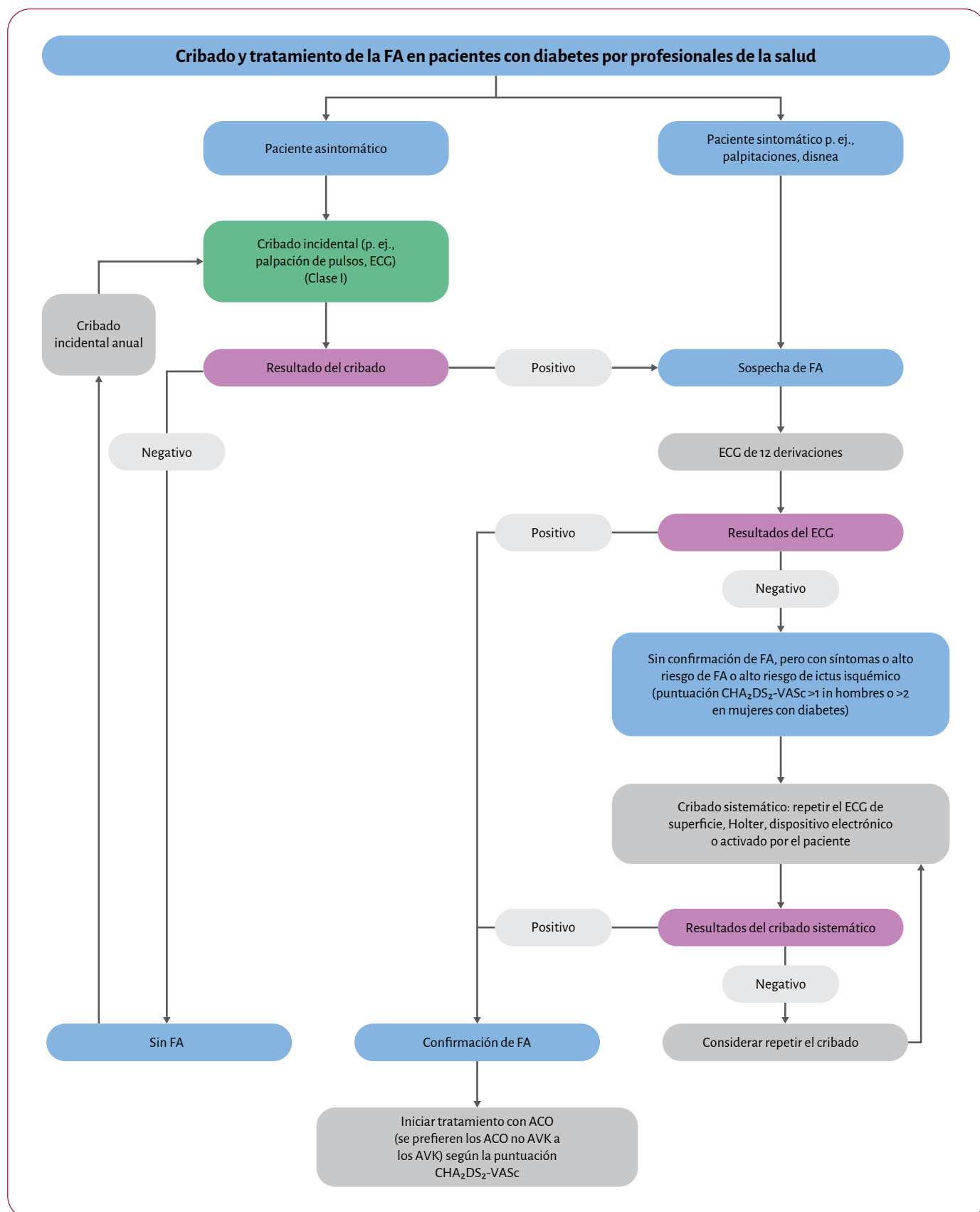


Figura 17. Cribado de la fibrilación auricular en los pacientes con diabetes. ACO no AVK: anticoagulantes orales no antagonistas a la vitamina K; ACO: anticoagulantes orales; AVK: antagonista de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (2 points), Diabetes mellitus, Stroke or transient ischaemic attack (2 points), Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category (female)*; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular.

En pacientes con diabetes y FA establecida, se recomienda el control de la frecuencia ventricular para disminuir los síntomas y prevenir las complicaciones relacionadas con la FA, mientras que los pacientes asintomáticos necesitan principalmente prevención tromboembólica. En aquellos pacientes con síntomas persistentes a pesar del control adecuado o en aquellos con disfunción del VI atribuible al mal control de la frecuencia ventricular, deben intentarse estrategias de control del ritmo, incluyendo cardioversión, tratamiento con antiarrítmicos, y ablación con catéter, que es el manejo general en este contexto independientemente de la diabetes^{600,615-617}. Para más información sobre el manejo de la FA, por favor, diríjase a la *Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular* y a los documentos publicados recientemente por la *European Heart Rhythm Association*^{577,600,613}.

8.1.3. Prevención del ictus en los pacientes con fibrilación auricular y diabetes

La estratificación del riesgo de ictus en pacientes con FA y diabetes debe seguir la puntuación CHA₂DS₂-VASc (*Congestive HF, Hypertension, Age ≥75 years [2 points], Diabetes mellitus, Stroke/transient ischaemic attack [2 points], Vascular disease, Age [65–74 years], Sex category [female]*). Tras la estratificación, la prevención del ictus (p. ej., con ACO) debe iniciarse en pacientes con >1 factor de riesgo^{600,618}. La puntuación es probablemente más alta en pacientes con diabetes debido a la asociación común con otros factores de riesgo para el ictus, como hipertensión arterial, edad superior a 65 o 75 años, enfermedad vascular asociada o IC. En diversos estudios se ha observado que la diabetes predice de forma independiente el ictus en pacientes con FA⁶¹⁹. Sin embargo, la diabetes puede no ser un factor de riesgo significativo para el ictus en los ancianos⁶²⁰. El Grupo de Trabajo *Stroke in AF* atribuyó un RR de 1,7 (intervalo de confianza del 95%, 1,4–2,0) para el ictus en pacientes con FA y diabetes, así como un riesgo absoluto de ictus de 2-3,5% por año para los pacientes sin anticoagulación en la misma población⁶²¹. Probablemente, la diabetes no es el factor de riesgo independiente más fuerte para el ictus en la FA en comparación con otros factores de la puntuación CHA₂DS₂-VASc, pero se incluye en esta estratificación del riesgo, dando un punto como la mayoría de otros factores^{600,618,622-624}. El aumento del riesgo de ictus asociado con la FA y la diabetes es similar en la DMT1 y en la DMT2 excepto quizás este ligeramente aumentado en DMT2 comparado con pacientes con DMT1 de <65 años. El riesgo de ictus en pacientes con diabetes y FA puede aumentar con la mayor duración de la diabetes, mayores niveles de HbA1c y más comorbilidades asociadas con la diabetes, como la nefropatía y la retinopatía^{625,626}.

Paralelamente al inicio de los ACO, se debe utilizar una escala de riesgo clínico de hemorragia, como HAS-BLED (*Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly [>65 years], Drugs/alcohol concomitantly*) para identificar a los pacientes con riesgo de hemorragia y, más importante, para tratar los potenciales factores de riesgo de hemorragia reversibles (que deben tenerse en cuenta en todos los pacientes independientemente de su puntuación HAS-BLED)⁶⁰⁰. Debido al aumento del riesgo de eventos CV adversos en pacientes con diabetes, una reducción similar del RR con ACO generalmente se traduce en una RAR mayor en la población con diabetes⁵⁷⁷. Los beneficios sobre

la eficacia y la seguridad de los ACO no AVK, en comparación con la warfarina, parecen mantenerse en los pacientes con FA y diabetes, independientemente del riesgo basal de ictus o de la presencia de otros factores de riesgo CV^{577,627-629}.

Tabla de recomendaciones 23. Recomendaciones sobre la fibrilación auricular en los pacientes con diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Cribado		
Se recomienda el cribado incidental de la FA con palpación del pulso o con ECG en pacientes de ≥65 años ^{577,611,630,631} .	I	B
Se recomienda el cribado incidental de la FA con palpación del pulso o con ECG en pacientes de <65 años (especialmente cuando haya otros factores de riesgo presentes) ya que los pacientes con diabetes presentan FA más frecuentemente y a menor edad ^{577,611,631,632} .	I	C
El cribado sistemático de la FA con ECG debe considerarse en todos los pacientes de ≥75 años y en aquellos con alto riesgo de ictus ^{577,633-635} .	Ila	B
Anticoagulación		
Se recomiendan los anticoagulantes orales para prevenir el ictus en los pacientes con FA y diabetes y al menos un factor de riesgo adicional (CHA ₂ DS ₂ -VASc) para ictus ⁶³⁶ .	I	A
Para prevenir el ictus en la FA, se recomiendan los ACO no AVK, excepto en pacientes con válvulas protésicas mecánicas o estenosis mitral de moderada a grave ⁶³⁷ .	I	A
La anticoagulación oral debe considerarse para prevenir el ictus en pacientes con FA y diabetes, pero sin otro factor de riesgo CHA ₂ DS ₂ -VASc para ictus. Esto incluye a los pacientes con DMT1 o DMT2 de <65 años ⁶³⁸⁻⁶⁴⁰ .	Ila	B
Se debe considerar utilizar una puntuación de riesgo hemorrágico formal y estructurada (HAS-BLED) para identificar los factores de riesgo modificables y no modificables en pacientes con diabetes y FA, y para identificar a pacientes que necesiten un seguimiento más exhaustivo ⁶⁴¹⁻⁶⁴³ .	Ila	B

ACO no AVK: anticoagulantes orales no antagonistas a la vitamina K; AVK: antagonista de la vitamina K; CHA₂DS₂-VASc: *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥ 75 years (2 points), Diabetes mellitus, Stroke or transient ischaemic attack (2 points), Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category (female)*; DMT1: diabetes mellitus tipo 1; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; ECG: electrocardiograma; FA: fibrilación auricular; HAS-BLED, Hypertension, Abnormal renal/liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (>65 years), Drugs/alcohol concomitantly.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

8.2. Arritmias ventriculares y riesgo de muerte súbita cardiaca en la diabetes

En comparación con la población general, los pacientes con diabetes tienen un riesgo aumentado tanto de MSC como de muerte súbita no cardiaca^{575,615,644-646}. En un metaanálisis de 14 ensayos

con 346.356 pacientes y 5.647 casos de MSC, el riesgo de MSC fue del doble para los pacientes con diabetes en comparación a los pacientes sin diabetes (HR ajustadas 2,25; intervalo de confianza del 95%, 1,70–2,97)⁶⁴⁷. Sin embargo, los pacientes con diabetes también mostraron un riesgo de casi el triple de muerte súbita no cardíaca que los pacientes sin diabetes (HR ajustadas 2,90; intervalo de confianza del 95%, 1,89–4,46)⁶⁴⁶. Los hombres de todas las edades tienen un riesgo mayor de MSC que las mujeres, pero en presencia de diabetes, el riesgo de MSC es mayor tanto en hombres como en mujeres^{575,615,644–646,648}.

Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia se asocian de forma independiente con el aumento del riesgo de arritmias ventriculares⁶⁴⁹. La hipoglucemia inducida por insulina se ha asociado con muerte nocturna (también conocida como “síndrome de muerte en la cama”) en la DMT1, y se informó de muertes arrítmicas en diversos ensayos de DMT2^{187,576,650–654}. La nefropatía diabética también puede tener un papel en los mecanismos asociados a arritmias de la muerte súbita en este contexto⁶⁵⁵.

Las arritmias asociadas a hipoglucemias son difíciles de documentar, pero estudios observacionales con MCG y monitorización con Holter en pequeñas cohortes con DMT2 mostraron que los episodios de hipoglucemia son comunes, generalmente asintomáticos, y se asocian con varias arritmias^{656,657}. En comparación con la hipoglucemia diurna, los episodios nocturnos fueron más comunes y se asociaron con un mayor riesgo de bradicardia o ectopia auricular, mientras que las arritmias ventriculares fueron también comunes^{656,65}.

El uso de antiarrítmicos debe basarse en los principios y las precauciones generales relacionadas con el tratamiento farmacológico de las arritmias cardíacas^{600,658}. En pacientes con diabetes y DAI, hay un aumento del riesgo de muerte en los que reciben terapia apropiada en comparación con los que no⁶⁵⁹. Por el contrario, los pacientes con diabetes pueden tener un riesgo menor de terapia inapropiada o descarga del DAI, ya que pueden ser más sedentarios y, por consecuencia, sufrir menos taquicardias sinusales inducidas por el ejercicio, y también presentan una menor incidencia de rotura de los cables^{600,658,659}.

En estudios observacionales se ha informado de prolongaciones significativas del intervalo QT corregido (QTc) posiblemente asociadas con complicaciones microvasculares, patrones atípicos de alternancias en el microvoltaje de la onda T, alteración de la variabilidad de la frecuencia cardíaca o turbulencia de la frecuencia cardíaca en pacientes con diabetes, pero ninguna de estas pruebas debe llevarse a cabo de forma rutinaria para estratificar el riesgo de arritmias ventriculares o MSC en la práctica clínica^{658,660–668}. También puede haber un efecto directo tanto de la hiperglucemia como de la hipoglucemia en el intervalo QTc^{669–671}. Los mecanismos por los que la hiperglucemia puede producir inestabilidad ventricular pueden ser el aumento de la actividad simpática, el aumento del contenido de calcio citosólico en los miocitos, o ambas⁶⁷². El riesgo de eventos cardíacos generalmente se relaciona con cardiopatía subyacente más que con extrasístoles ventriculares^{669–671}.

No existe un protocolo específico para el cribado de la MSC en la diabetes, pero todos los pacientes con diabetes deben someterse a evaluaciones frecuentes de los factores de riesgo CV o de cardiopatía estructural^{48,576,658}. Los pacientes con diabetes y síntomas sugestivos de arritmias cardíacas (p. ej., palpita-

nes, presíncope o síncope) deben someterse a una evaluación diagnóstica en mayor profundidad⁵⁷⁶. Los pacientes con diabetes y extrasístoles ventriculares, episodios de taquicardia ventricular no sostenida o síntomas sugestivos de IC deben ser examinados en busca de cardiopatía estructural subyacente y su elegibilidad para la implantación de un DAI debe ser evaluada. Este es un principio general para el manejo de los pacientes con IC independientemente de su estado diabético⁶⁵⁸. En caso de arritmias ventriculares sostenidas, generalmente se requiere el diagnóstico de cardiopatía estructural subyacente con técnicas de imagen y coronariografía si no se pueden identificar factores desencadenantes obvios, como el desequilibrio electrolítico^{48,576,658}.

Aunque las arritmias cardíacas no se investigaron específicamente en los ensayos LEADER y EMPA-REG OUTCOME, el efecto antiarrítmico de estos fármacos (quizás mediado por la estimulación de secreción de glucagón o el aumento de los cuerpos cetónicos en sangre, que puede tener efectos de supresión simpática) se cree que contribuye a la reducción del riesgo de muerte CV^{71,72}. En el ensayo DAPA-HF, la dapagliflozina redujo el riesgo del criterio de valoración compuesto de arritmia ventricular grave, parada cardíaca reanimada o muerte súbita en un 21% en pacientes con ICFe en comparación con placebo⁶⁷³. El beneficio se observó principalmente en los >9 meses tras la aleatorización, lo que sugiere que los efectos beneficiosos de la dapagliflozina requieren tiempo y pueden involucrar mecanismos celulares que ralenticen la progresión de la ICFe⁶⁷⁴. Sin embargo, en un metaanálisis reciente se observó que la inhibición del SGLT2 no se asoció con un riesgo total menor de MSC o arritmias ventriculares en pacientes con DMT2 y/o IC y/o IRC, aunque las estimaciones puntuales sugieren beneficios potenciales⁶⁷⁵.

9. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y DIABETES

9.1. Definición, clasificación y cribado de la insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica tiene un gran efecto sobre la morbilidad y la mortalidad globales⁶⁷⁶. La IRC se define como alteraciones de la estructura o la función renales, presentes durante >3 meses, con implicaciones para la salud. Se divide en categorías de tasa de filtrado glomerular (TFG) y albuminuria⁶⁷⁷. El CKD *Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) ha desarrollado ecuaciones con alta exactitud para la TFG estimada (TFGe) según las determinaciones de creatinina ± cistatina C⁶⁷⁸. Una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² no constituye IRC excepto en presencia de albuminuria u otras evidencias de nefropatía (tabla 11)⁶⁷⁷. Sin embargo, una disminución persistente en la TFGe < 60 ml/min/1,73 m² (p. ej. estadios G3-5) es suficiente para confirmar IRC. Este nivel de TFGe se asocia con un aumento del riesgo de progresión de la IRC y de ECV^{43,679,680}. El estadio más avanzado de la IRC se caracteriza por una TFGe < 15 ml/min/1,73 m² y recientemente se ha implementado una nomenclatura que lo denomina “fallo renal”⁶⁸¹. Niveles así de bajos de TFGe pueden requerir el inicio de tratamiento de sustitución renal (TSR)⁶⁷⁷.

Tabla 11. Categorías de clasificación KDIGO por tasa de filtrado glomerular y cociente de albúmina-creatinina en orina con una tabla con colores para el riesgo de inicio del tratamiento de sustitución renal

Clasificación por TFGe (ml/min/1,73m ²)	Clasificación por albuminuria		
	A1 <3 mg/mmol (<30 mg/g)	A2 3–30 mg/mmol (30–300 mg/g)	A3 >30 mg/mmol (>300 mg/g)
G1 (≥90)			
G2 (60–89)			
G3a (45–59)			
G3b (30–44)			
G4 (15–29)			
G5 (<15)			

IRC: insuficiencia renal crónica; KDIGO, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. Nótese que esta clasificación utiliza una ratio 1:10 para convertir la ratio cociente de albúmina-creatinina en orina de mg/mmol a mg/g, pero la ratio precisa es 1:8.84.

El verde representa riesgo bajo (y no IRC si no hay evidencias estructurales o histológicas de nefropatía). Para el riesgo de relativo a bajo (estimado en 0,04/1.000 pacientes-años). El amarillo representa un riesgo moderado (al menos ~5×), el naranja es alto riesgo (al menos ~20×) y el rojo, muy alto riesgo (al menos ~150×). El riesgo de muerte cardiovascular sigue aproximadamente el mismo patrón.

Tabla adaptada de las KDIGO 2012 *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. Reproducida con el permiso de Elsevier⁶⁷⁷.

La albuminuria es un marcador temprano de nefropatía y predice tanto el riesgo de fallo renal como de ECV independientemente de la TFGe^{43,682}. La nefropatía causada por diabetes es la primera causa de IRC a nivel mundial y se recomienda el cribado anual de los pacientes con diabetes^{676,677}. Una muestra puntual de orina para determinar el CACu es un método eficiente en la identificación y la cuantificación de la albuminuria^{677,683}. Los cambios en el CACu o la disminución de la TFG se utilizan como criterio indirecto de valoración en los ensayos clínicos para nefroprotección, pero se necesitan evidencias más definitivas para la reducción del riesgo de fallo renal en pacientes con diabetes que generalmente requieren criterios de valoración categóricos basados en una disminución sostenida del ≥40% en la TFG^{684,685}.

9.2. Manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular y fallo renal en los pacientes con insuficiencia renal crónica y diabetes

El riesgo de ECV aumenta progresivamente con menores niveles de TFGe y, en los pacientes con IRC avanzada, las alteraciones estructurales del corazón, la IC y la muerte súbita son características típicas^{679,680,686–688}. El aumento del riesgo de EC también acompaña a la IRC, generalmente con calcificación de las placas ateroscleróticas^{679,689}. La calcificación vascular acelerada de la media con aumento de la rigidez vascular también es una característica de la IRC atribuible a la alteración del metabolismo calcio-fosfato conocido como enfermedad óseo mineral relacio-

nada con la insuficiencia renal crónica^{690,691}. El manejo del riesgo de ECV en pacientes con IRC y diabetes puede, por tanto, requerir múltiples intervenciones tanto de los factores de riesgo tradicionales como de los específicos para la IRC^{361,692–694}.

Se debe ofrecer a todos los pacientes con diabetes e IRC las recomendaciones estándar sobre tabaquismo, nutrición y ejercicio⁴⁵. Un IMC elevado se asocia de forma independiente con el riesgo de IRC y las intervenciones conductuales para promover la pérdida de peso en personas con DMT2 reducen el riesgo de desarrollar IRC de alto riesgo a largo plazo^{57,695,696}. El manejo de las personas con diabetes e IRC se basa, por tanto, en el inicio secuencial y la titulación de las dosis de intervenciones farmacológicas con eficacia demostrada (figura 18).

El tratamiento con estatinas reduce el riesgo de eventos ateroscleróticos graves (p. ej., muerte coronaria, IM no mortal, ictus isquémico o revascularización coronaria) en pacientes con IRC, pero no reduce de forma significativa la progresión de la IRC^{248,697–699}. Los ensayos basados en tratamientos con estatinas, analizados conjuntamente en metaanálisis colaborativos, mostraron una tendencia de reducciones relativas más pequeñas por mmol/l de reducción de c-LDL en los eventos ateroscleróticos graves a mediada que la TFGe disminuye, con beneficios poco claros en los pacientes en diálisis⁶⁹⁷. La disminución en la reducción del RR con una TFGe disminuida implica que una reducción más intensiva del c-LDL es necesaria para maximizar los beneficios⁶⁹⁷. El objetivo en pacientes con IRC y diabetes debe ser conseguir la mayor reducción absoluta de c-LDL que sea segura^{676,700}.

Cuatro grandes ensayos en los que participaron distintos tipos de pacientes con IRC han confirmado la seguridad de la disminución intensiva del c-LDL con estatinas solas (atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina) o con la combinación de dosis moderadas de simvastatina con ezetimiba^{698,701–704}. Aunque no hay un gran ensayo específico para los inhibidores de la PCSK9 en pacientes con IRC, los análisis de subgrupos por estadios de IRC en el ensayo FOURIER del inhibidor de la PCSK9 evolocumab descubrieron que el efecto sobre la disminución del c-LDL se conservaba en pacientes con IRC estadio G3 y los beneficios CV en los eventos ateroscleróticos parecían no sufrir modificaciones por la TFGe basal³⁹⁹.

Diversos medicamentos desarrollados para manejar el riesgo de ECV o la hiperglucemia han mostrado reducciones en el riesgo de la progresión de la IRC en grandes ensayos en los que participaron pacientes con DMT2 e IRC (figura 18). Entre ellos se incluyen inhibidores del SRA, inhibidores del SGLT2 y finerenona. Cada vez hay más evidencias de que estas intervenciones deben iniciarse lo antes posible para prevenir el daño orgánico específico en pacientes de riesgo.

El bloqueo del SRA con IECA (captopril) o ARAII (irbesartán/losartán) previno el fallo renal en pacientes con diabetes y nefropatía franca en ensayos específicos de resultados^{705–707}. Los ARAII (irbesartán/telmisartán) también ralentizaron la progresión de microalbuminuria (albuminuria estadio A2) a nefropatía franca^{708,709}. Por tanto, estos inhibidores del SRA se recomiendan en pacientes con diabetes tan pronto como reciban el diagnóstico clínico de IRC. Combinar un ARAII con un IECA, sin embargo, no se recomienda, ya que los grandes ensayos han identificado un aumento del riesgo de hiperpotasemia y lesión renal aguda, sin beneficios adicionales demostrables de dicho “doble bloqueo” en el riesgo de fallo renal o ECV⁷¹⁰.

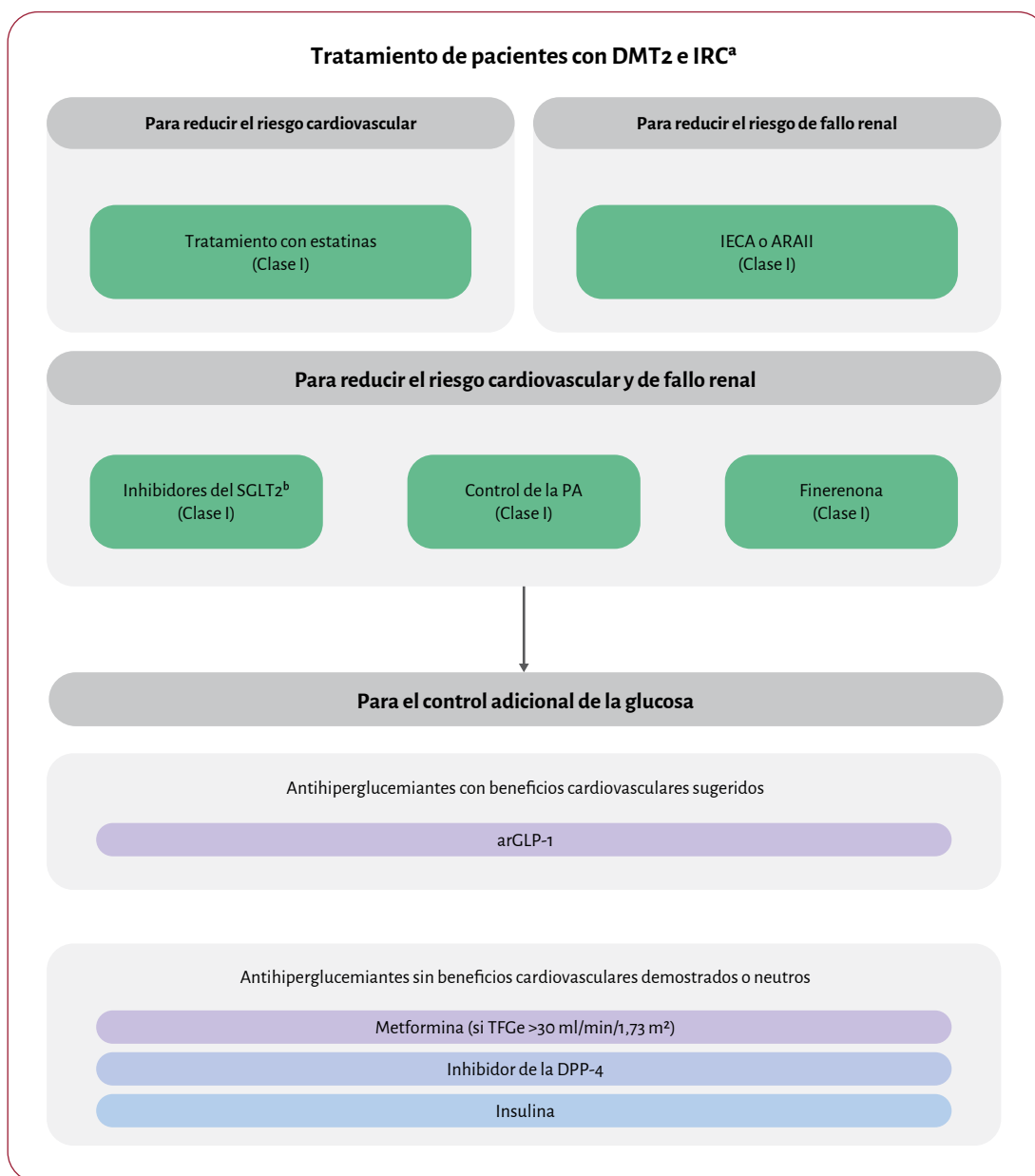


Figura 18. Tratamiento farmacológico para la reducción del riesgo cardiovascular o de fallo renal en los pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia renal crónica. ARAlI: antagonistas del receptor de angiotensina II; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; CACu: cociente de albúmina-creatinina en orina; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; ECV: enfermedad cardiovascular; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; SRA: sistema renina-angiotensina. ^aEl tratamiento con estatinas reduce el riesgo CV en la IRC, mientras que los IECA o los ARAlI reducen el riesgo de fallo renal; los inhibidores del SGLT2, el control de la PA y la finerenona reduce tanto el riesgo CV como el riesgo de fallo renal. Los inhibidores del SGLT2, los inhibidores del SRA y la finerenona son especialmente efectivos en la reducción del riesgo de fallo renal en presencia de albuminuria (p. ej., CACu ≥3 mg/mmol [30 mg/g]; estadio A2 y A3). ^bCanagliflozina, empagliflozina o dapagliflozina.

Por el contrario, combinar un inhibidor del SGLT2 con un IECA o un ARAlI tiene beneficios claros sobre el riesgo de fallo renal y de hospitalización por IC en pacientes con IRC y DMT2^{153,542}. Los ensayos CREDENCE, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY controlados con placebo tuvieron que interrumpirse precozmente por eficacia mientras probaban canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, respectivamente^{153,543,711}. En los tres ensayos se observó que las reducciones que el RR para la progresión de la nefropatía no se veían modificadas por la TFGe basal, con beneficios claros

en pacientes con TFGe 20–30 ml/min/1,73 m² en el ensayo EMPA-KIDNEY^{153,542,543,712,713}. EMPA-KIDNEY incluyó a 254 pacientes con TFGe <20 ml/min/1,73 m² en la aleatorización y, una vez se inició, los inhibidores del SGLT2 podían mantenerse hasta la necesidad de TSR. Ya que los pacientes con TFGe disminuida tienen el mayor riesgo absoluto de progresión de nefropatía, los resultados de estos ensayos apoyan iniciar los inhibidores del SGLT2 en pacientes con IRC con una TFGe de hasta 20 ml/min/1,73 m², con continuación hasta la necesidad de TSR (a pesar de que la TFGe

baja disminuya sustancialmente el efecto de disminución de la HbA_{1c}). Los metaanálisis de todos los ensayos a gran escala con inhibidores del SGLT2 mostraron que los beneficios de estos medicamentos en el riesgo de hospitalización por IC o muerte CV no se ven afectados por la TFGe (a nivel de ensayo; figura 19)⁷¹⁴. El inhibidor combinado de SGLT1/SGLT2 sotagliflozina se comparó con placebo en el ensayo SCORED en pacientes con DMT2 e IRC (TFGe 25-60 ml/min/1,73m²). La sotagliflozina redujo el criterio de valoración primario compuesto del número total de muertes CV, hospitalizaciones por IC y consultas urgentes por IC en un 26% frente a placebo (HR 0,74; intervalo de confianza del 95%, 0,63-0,88; $p < 0,001$)¹⁵⁰. Iniciar un inhibidor del SGLT2 con un IECA o un ARAII, por tanto, se recomienda en pacientes con DMT2 tras las primeras evidencias clínicas de IRC. En pacientes con DMT1 e IRC, la falta de grandes ensayos con seguimiento suficiente crea una laguna de evidencias sobre si los beneficios absolutos de los inhibidores del SGLT2 en el fallo renal y en los resultados de ECV se ven superados por el riesgo absoluto de cetoacidosis con inhibidores del SGLT2^{715,716}.

Los ARM reducen la PA y la albuminuria en pacientes con IRC⁷¹⁷. Los ensayos controlados con placebo FIDELIO-DKD (*Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease*) y FIGARO-DKD (*Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease*) demostraron que, para el ARM no esteroideo finerenona, estos efectos se traducen en una reducción del riesgo de fallo renal y una reducción de los criterios de valoración CV combinados de muerte CV, IM no mortal, ictus no mortal y hospitalización por IC en pacientes con IRC y DMT2 tratados con las dosis máximas de IECA o ARAII⁷¹⁸⁻⁷²⁰. El ensayo FIDELIO-DKD demostró una reducción del riesgo del criterio de valoración renal categórico, un criterio de valoración compuesto primario de fallo renal, disminución sostenida de la TFGe de al menos el 40% o muerte por causas renales, en pacientes con TFGe 25-60 ml/min/1,73 m² y CACu 34-567 mg/mmol (30-5.000 mg/g) o TFGe 60-75 ml/min/1,73 m² con CACu 34-567 mg/mmol (300-5.000 mg/g; TFGe media 43 ± 13 ml/min/1,73 m²; CACu medio 96 mg/mmol [852 mg/g])⁷¹⁹.

La información sobre la seguridad y la eficacia de combinar ARM con inhibidores del SGLT2 en la IRC es limitada y solo el ~4% del ensayo FIDELIO-DKD, el ~8% del ensayo FIGARO-DKD, el ~5% del ensayo DAPA-CKD y ningún participante del ensayo CREDENCE recibieron esta combinación^{153,718,719,721}. Los análisis de subgrupos con pacientes que recibieron ARM e inhibidores del SGLT2 sugieren que el uso combinado no modifica los resultados de seguridad de los ensayos importantes^{150,189,722-726}. Los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD excluyeron a pacientes con niveles de potasio >4,8mmol/l ya que los ARM causan hipopotasemia^{718,719}. La combinación de inhibidores del SRA y SGLT2 no parece causar hipopotasemia y una de las hipótesis es que los inhibidores del SGLT2 reducen el riesgo de hipopotasemia grave en usuarios de ARM con IC^{153,542,710,723,724,727,728}. Por tanto, la finerenona se recomienda junto con un inhibidor del SRA en pacientes con DMT2 y TFGe >60 ml/min/1,73 m² con CACu ≥ 34 mg/mmol (≥ 300 mg/g) o TFGe 25-60 ml/min/1,73 m² y CACu ≥ 3 mg/mmol (≥ 30 mg/g), con el control apropiado del potasio^{718,719}.

9.3. Presión arterial y control glucémico en los pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica

En pacientes con DMT2, la disminución de la PA reduce el riesgo CV, con beneficios relativos similares en personas con y sin IRC^{196,693,729}. Las reducciones del RR para la ECV por disminuciones de la PAS de 10 mmHg son mayores en pacientes con una PAS basal de ≥ 140 mmHg, pero la reducción del riesgo de ictus y albuminuria es evidente con una mayor reducción de la PAS en aquellos pacientes con PAS <140 mmHg¹⁹⁶. Sin embargo, no está claro si la disminución moderada de la PAS elevada previene el fallo renal.

El efecto del control glucémico estricto, en comparación con el control estándar, sobre el riesgo de fallo renal tampoco está claro, pero este manejo reduce el riesgo de desarrollo o empeoramiento de la nefropatía diabética basada en la determinación de albuminuria^{132,133,730}. Se recomiendan objetivos personalizados de HbA_{1c} de 6,5-8% (48-64 mmol/mol) para las personas con diabetes e IRC, y el un objetivo de <7,0% (<53 mmol/mol) se sigue recomendando para reducir las complicaciones microvasculares, siempre que sea posible^{132,133}. Con una TFGe por encima de 30 ml/min/1,73 m², se puede emplear metformina con el ajuste apropiado de la dosis, pero con una TFGe por debajo de 30 ml/min/1,73 m², la metformina generalmente debe interrumpirse para evitar el riesgo de acidosis láctica debido a su acumulación^{731,732}.

En la IRC, el control de la HbA_{1c} puede ser menos fiable cuando la TFGe es <30 ml/min/1,73 m², y el autocontrol o la MCG pueden ayudar a conseguir los objetivos glucémicos estrictos de forma segura en estos pacientes⁴⁵.

Otra estrategia potencial para conseguir los objetivos glucémicos en pacientes con IRC es el uso de arGLP-1. Extrapolando evidencias de ensayos con pacientes con DMT2, se sugiere que los arGLP-1 mejoran el control glucémico de forma segura y pueden reducir el peso y el riesgo CV en pacientes con IRC¹⁶⁴. Un metaanálisis de los ensayos con arGLP-1 (lixisenatida, liraglutida, semaglutida, exenatida, albiglutida, dulaglutida y efpeglenatida) mostró que disminuyen favorablemente los niveles de albuminuria en la DMT2, y algunos arGLP-1 también disminuyen los eventos cardíacos graves en los pacientes con antecedentes de ECV o con alto riesgo CV¹⁶⁴. El tamaño de la reducción del RR en los eventos cardíacos graves parece similar en personas con y sin TFGe reducida¹⁶⁴. La dulaglutida se ha probado en pacientes con DMT2 e IRC estadios G3-4. Resultó tan efectiva en la disminución de la HbA_{1c} como la insulina glargina, pero también conllevó pérdida de peso, menores tasas de hipoglucemias sintomáticas y la ralentización de la disminución de la TFGe en comparación con la insulina glargina⁷³³. Los beneficios de los arGLP-1 en el riesgo de fallo renal todavía tienen que confirmarse y, actualmente, una evaluación definitiva de la semaglutida está en marcha en el ensayo FLOW (*Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease*), con 3.535 pacientes con DMT2 e IRC albuminúrica⁷³⁴.

Una alternativa a los arGLP-1 en la IRC son los inhibidores de la DPP-4. La linagliptina disminuye de forma segura la HbA_{1c} en pacientes con DMT2 e IRC, pero no reduce el riesgo de ECV o de fallo renal¹⁸⁰.

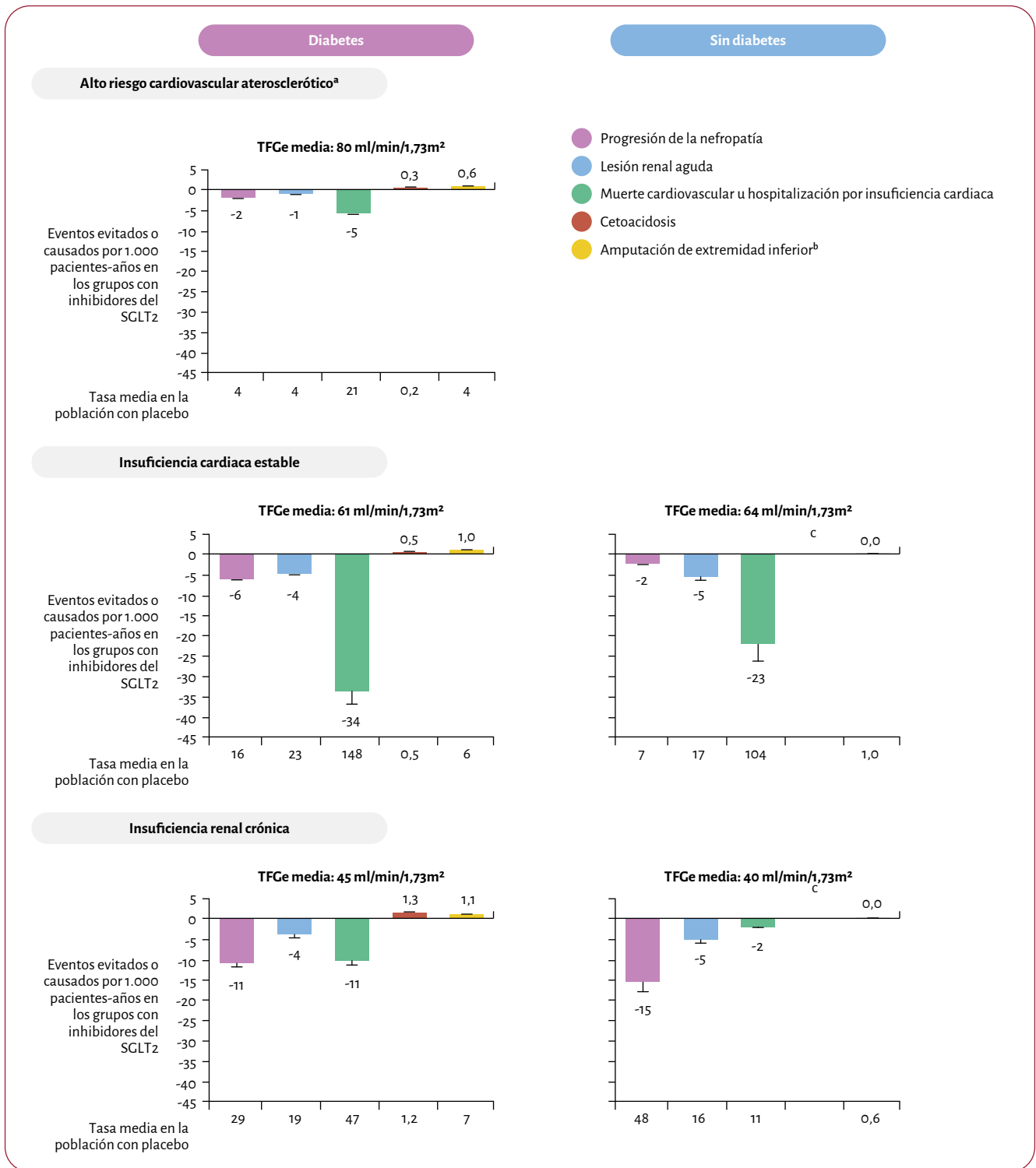


Figura 19. Beneficios y daños absolutos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en los pacientes con y sin diabetes. RR: riesgo relativo; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada. Los efectos absolutos en los grupos específicos de pacientes se estimaron aplicando el RR del subgrupo específico de diabetes a la tasa media de eventos en los grupos de placebo (primer evento solo). Las cifras negativas indican eventos evitados por la inhibición de SGLT2 por 1.000 pacientes-años. Las barras de error representan el error estándar en las cifras de eventos evitados o causados, estimados con la incertidumbre en el RR. Se aportan los valores medios de la TFGe para las poblaciones del ensayo combinadas por grupo de pacientes y estado diabético. Las tasas de eventos medias en la población con placebo son el número absoluto de eventos por 1.000 pacientes-años en los grupos de placebo de todos los ensayos en la subpoblación relevante. ^aAdemás, se observaron dos (error estándar 0,5) infartos de miocardio menos por 1.000 pacientes-años de tratamiento con inhibidores del SGLT2 en el grupo con diabetes y alto riesgo aterosclerótico vascular. ^bLos RR para determinar los efectos absolutos para la amputación de extremidades inferiores incluyeron el ensayo CANVAS. ^cNo hubo suficientes cetoacidosis para estimar los efectos absolutos. Figura adaptada del *Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group and SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists Consortium*. Artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Commons CC-BY License. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/714>

9.4. El papel del tratamiento antitrombótico y las estrategias invasivas en el manejo de la enfermedad aterosclerótica en los pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica

Una dosis baja de ácido acetilsalicílico (75-100 mg una vez al día) está indicada en pacientes con diabetes y/o IRC y EA³²⁵. En la prevención primaria de la EA en DMT2 e IRC, deben considerarse los riesgos y los beneficios de una dosis baja de ácido acetilsalicílico^{291,292,325,735}. La IRC se asocia con aumento de la EA y del riesgo hemorrágico y, por tanto, los efectos netos de una dosis baja de ácido acetilsalicílico (75 mg una vez al día) en la IRC (estadios G3-G4 o G1-G2 con albuminuria) sin EA se están estudiando en el gran ensayo abierto ATTACK (*Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease*)^{679,736,737}. El beneficio neto de una dosis baja de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) en el riesgo aterotrombótico frente al hemorrágico también se está analizando en el gran ensayo controlado con placebo TRACK (*Treatment of Cardiovascular Disease with Low Dose Rivaroxaban in Advanced Chronic Kidney Disease*), en el que participan personas con IRC estadio G4-G5 con alto riesgo de ECV debido a la diabetes, edad >65 años o antecedente de EA⁷³⁸.

Las estrategias invasivas frente al tratamiento médico para la EC estable moderada o grave en la IRC se han analizado en el ensayo ISCHEMIA-CKD (*International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches—Chronic Kidney Disease*), en el que el 57% (444/777) de los participantes tenían diabetes⁷³⁹. El ensayo se llevó a cabo en paralelo con el gran ensayo ISCHEMIA⁷⁴⁰. Cuando se consideran los resultados de ambos ensayos juntos, en el ISCHEMIA-CKD se sugiere que un primer enfoque conservador con tratamiento médico intensivo para majear la EC estable es apropiado para los pacientes con diabetes y una TFGe <30 ml/min/1,73 m².⁷³⁹ El ensayo ISCHEMIA-CKD no logró replicar los beneficios antianginosos de la estrategia invasiva observada en ISCHEMIA, pero estos beneficios no deben descartarse debido a un menor poder estadístico^{739,740}. También cabe destacar que los pacientes con IM agudo, EC inestable o niveles inaceptables de angina se excluyeron de ambos ensayos, lo que significa que el manejo óptimo de estas enfermedades en pacientes con IRC todavía podría incluir una estrategia intensiva (sección 6).

El fosfato sérico podría aumentar en la IRC avanzada (p. ej., TFGe <30 ml/min/1,73 m²) y se asocia con un aumento del riesgo de ECV⁶⁹⁴. La disminución del fosfato, el control de la hormona paratiroidea y el mantenimiento normal de los niveles de calcio es una práctica normal en nefrología a pesar de la falta de evidencias definitivas sobre su efecto en el riesgo de ECV^{691,741}. Algunas evidencias sugieren que la dosis de quelante de fosfato basado en calcio debe limitarse^{742,743}. En los pacientes con DMT2 e IRC, la corrección de la anemia renal mejora la calidad de vida, pero no reduce el riesgo de ECV y puede aumentar el riesgo de ic-tus⁷⁴⁴. Se debe consultar con los nefrólogos cómo tratar los niveles elevados de fosfatos séricos (>1,5 mmol/l) y otras evidencias de enfermedad óseo mineral relacionada con la insuficiencia renal crónica y anemia renal (p. ej., hemoglobina <10 g/dl).

con insuficiencia renal crónica y diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomienda la disminución intensiva del c-LDL con una combinación de estatina/ezetimiba ^{c,697,698} .	I	A
Se recomienda un objetivo de PA ≤130/80 para reducir el riesgo de ECV y albuminuria ¹⁹⁶ .	I	A
Se recomiendan objetivos personalizados de HbA1c 6,5–8,0% (48–64 mmol/mol), con un objetivo de <7,0% (<53 mmol/mol) para reducir las complicaciones microvasculares siempre que sea posible ^{132,133} .	I	A
Se recomiendan las dosis máximas toleradas de IECA o ARAII ⁷⁰⁵⁻⁷⁰⁹ .	I	A
Se recomienda un inhibidor del SGLT2 (canagliflozina, empagliflozina o dapagliflozina) ^d en pacientes con DMT2 e IRC con una TFGe ≥20 ml/min/1,73 m ² para reducir el riesgo de ECV y fallo renal ^{150,153,542,543,711,714,715} .	I	A
Se recomienda la finerenona junto con un IECA o un ARAII en pacientes con DMT2 y TFGe >60 ml/min/1,73 m ² y CACu ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) o TFGe 25-60 ml/min/1,73 m ² y CACu ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) para reducir los eventos CV y el fallo renal ⁷¹⁸⁻⁷²⁰ .	I	A
Se recomienda un arGLP-1 con una TFGe >15 ml/min/1,73 m ² para conseguir un control glucémico adecuado, debido al bajo riesgo de hipoglucemia y a los efectos beneficiosos sobre el peso, el riesgo CV y la albuminuria ¹⁶⁴ .	I	A
Se recomienda una dosis baja de ácido acetilsalicílico (75-100 mg una vez al día) en los pacientes con IRC y EA ^{325,735} .	I	A
Se recomienda que los pacientes con diabetes se sometán a cribados rutinarios de nefropatía con determinación de TFGe definida por CKD-EPI y CACu ^{43,678,745} .	I	B
Se recomienda el tratamiento médico intensivo o una estrategia inicial invasiva en personas con IRC, diabetes y EC estable moderada o grave, debido a los resultados similares ^{e,740,746} .	I	B
Se puede considerar la interconsulta con nefrólogos para manejar los niveles elevados de fosfato sérico, otras evidencias de enfermedad óseo mineral relacionada con la insuficiencia renal crónica o anemia renal.	IIb	C
No se recomienda combinar ARAII con IECA ⁷¹⁰ .	III	B

ARAI: antagonistas del receptor de angiotensina II; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CACu: cociente de albúmina-creatinina en orina; CKD-EPI, *chronic kidney disease epidemiology*; CV: cardiovascular; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; EA: enfermedad aterosclerótica; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica; PA: presión arterial; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

^cPocas evidencias de beneficios en pacientes con diálisis.

^dLa sotagliflozina reduce el riesgo CV, pero no ha demostrado una reducción del riesgo de fallo renal.

^eLos criterios de valoración primarios y secundarios principales del ensayo ISCHEMIA-CKD fueron un compuesto de "muerte o infarto de miocardio no mortal" y "muerte, infarto de miocardio no mortal u hospitalización por angina inestable, insuficiencia cardíaca o parada cardíaca reanimada", respectivamente.

Tabla de recomendaciones 24. Recomendaciones para los pacientes

10. ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA Y/O AÓRTICA Y DIABETES

10.1. El impacto de la diabetes en la aterosclerosis periférica

La diabetes es uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis⁷⁴⁷⁻⁷⁵¹. El número de pacientes con aterosclerosis asociada con diabetes aumenta constantemente junto con el aumento del número de pacientes a nivel mundial. La aterosclerosis periférica incluye la EEII y a la aterosclerosis carotídea.

10.1.1. Diabetes y enfermedad arterial de las extremidades inferiores

El impacto de la diabetes es distinto en los distintos territorios vasculares⁷⁴⁷. La fuerte correlación entre la EEII y la diabetes está bien establecida⁷⁴⁷⁻⁷⁴⁹. Hasta el 30% de los pacientes con claudicación intermitente y el ~50–70% de los pacientes con isquemia crítica de las extremidades (ICE) tienen diabetes^{750,752}. Los pacientes con diabetes y EEII presentan características anatómicas y morfológicas específicas, que son importantes para el tratamiento adicional⁷⁵³. Los pacientes con diabetes presentan oclusión de las arterias por debajo de la rodilla más frecuentemente que otros pacientes sin diabetes. Además, la calcificación grave, como la esclerosis de la media y el desarrollo de circulación colateral, es típica en estos pacientes⁷⁵³.

En comparación con los pacientes sin diabetes, los pacientes con diabetes desarrollan EEII con menor edad y tienen una progresión más rápida de la EEII, con más pacientes que presentan ICE. La duración larga de la diabetes, el mal control glucémico, la coexistencia de factores de riesgo CV, y otros daños orgánicos específicos (p. ej., proteinuria) aumentan la prevalencia de la EEII⁷⁵¹. Además, los pacientes con microangiopatía tienen mayor riesgo de ICE y de amputación mayor^{754,755}. En un estudio de cohortes con 125.674 participantes, la presencia de enfermedad microvascular, como retinopatía, nefropatía o neuropatía, aumentó de forma independiente el riesgo de amputación⁷⁵⁴.

Para los pacientes con úlcera del pie diabético (o pie diabético), el riesgo de muerte a los 5 años es 2,5 veces mayor que en pacientes con diabetes sin úlcera del pie diabético^{752,756}. En pacientes con diabetes, el dolor generalmente está enmascarado debido a la neuropatía periférica con disminución de la sensibilidad al dolor. Por tanto, la aterosclerosis generalmente está avanzada cuando se diagnostica. La ICE es la presentación clínica de la enfermedad avanzada, caracterizada por dolor isquémico en reposo. Sin embargo, algunos pacientes con diabetes pueden no presentar dolor. En la *Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica* y en la *2019 Global Vascular Guidelines on the management of chronic limb-threatening ischaemia* se propuso la clasificación WIfI (*Wound* [herida]; *Ischemia* [isquemia]; *foot infection* [infección del pie]) para estratificar el riesgo de amputación y los potenciales beneficios de la revascularización (material suplementario en línea, tabla S17)^{747,757,758}. Los pacientes con diabetes e ICE tienen un riesgo muy alto de amputación de extremidad inferior y heridas recurrentes. Todos estos factores aumentan el riesgo de infección de las extremidades.

Aunque el 20-30% de los pacientes con diabetes presentan EEII, más de la mitad no presentan síntomas clínicos⁷⁶⁰. Por tanto, el cribado y el diagnóstico tempranos son importantes para instaurar el tratamiento lo antes posible y prevenir amputaciones mayores. La evaluación clínica incluye los antecedentes médicos, la evaluación de los síntomas, la palpación de los pulsos periféricos y a la evaluación del color de la piel y la temperatura. Además, es importante evaluar la neuropatía, aunque la sensibilidad del examen clínico es limitada⁷⁶¹. Por tanto, el cribado de la EEII está indicado en pacientes con diabetes y úlcera del pie^{747,761}. Faltan evidencias sobre la frecuencia del cribado de EEII en pacientes con diabetes, pero parece recomendable evaluar la perfusión de las piernas de forma regular.

Un índice tobillo-brazo (ITB) $\leq 0,90$ confirma el diagnóstico de EEII con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95% en todas las poblaciones^{760,762}. Sin embargo, la precisión del ITB es menor en pacientes con diabetes^{762,763}. Además de con EEII, un ITB $\leq 0,90$ ($0 > 1,40$) se asocia con un aumento del riesgo de muerte y eventos CV^{762,763}. La medición del ITB puede ser difícil por la calcinosis de la media (TBI $> 1,40$), y en este caso, otras pruebas pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico de EEII, incluyendo el análisis de onda Doppler de las arterias del tobillo o el índice dedo-brazo (IDB), que puede ser útil porque la calcinosis medial apenas afecta a las arterias digitales. Un IDB $< 0,70$ confirma la EEII^{747,763}.

En pacientes con claudicación intermitente, la ergometría en cinta puede ser útil para evaluar la distancia de deambulación⁷⁴⁷. El escáner dúplex es la técnica de imagen de primera línea para confirmar la EEII y se debe llevar a cabo al menos cuando la revascularización esté indicada. La angiografía con resonancia magnética y la angioTAC también pueden ser útiles para determinar el tratamiento posterior (figura 20).

Debido a la alta carga de comorbilidades en pacientes con diabetes, la cooperación interdisciplinaria es crucial. El tratamiento médico de la EEII en pacientes con diabetes no difiere del recomendado para pacientes con EA en general, que incluye inhibidores del SGLT2 y arGLP-1^{747,757,764,765}. Aun así, debe mencionarse que para el inhibidor del SGLT2 canagliflozina, el riesgo de amputación aumentó en el ensayo CANVAS, un resultado que no se ha replicado en el ensayo CREDENCE, en el que se comparó canagliflozina con placebo en pacientes con DMT2 e IRC, ni tampoco en los ensayos específicos de resultados cardiovasculares con otros inhibidores del SGLT2¹⁵¹. De todas formas, según los requisitos de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA), el riesgo de amputación con canagliflozina se describe en el apartado Precauciones del prospecto. Existen debates sobre si sería preferible el uso de arGLP-1 en pacientes con EEII. Los ensayos activos en la actualidad podrían arrojar más información.

Datos recientes muestran que la combinación de una dosis baja de ácido acetilsalicílico y rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día reduce los eventos cardíacos graves y los eventos adversos en las extremidades, incluyendo amputación, en comparación con ácido acetilsalicílico y placebo, especialmente en pacientes con EAP⁷⁶⁶. Un análisis de subgrupos de pacientes con EEII mostró unas tasas significativamente más elevadas de eventos cardíacos graves y eventos adversos graves en las extremidades en comparación con pacientes con EC y un beneficio mayor con el tratamiento combinado⁷⁶⁷. La mejoría del pronóstico fue similar en pacientes con (44%) y sin diabetes. El número total de hemorragias aumentó, pero las hemorragias mortales o críticas en órganos no.

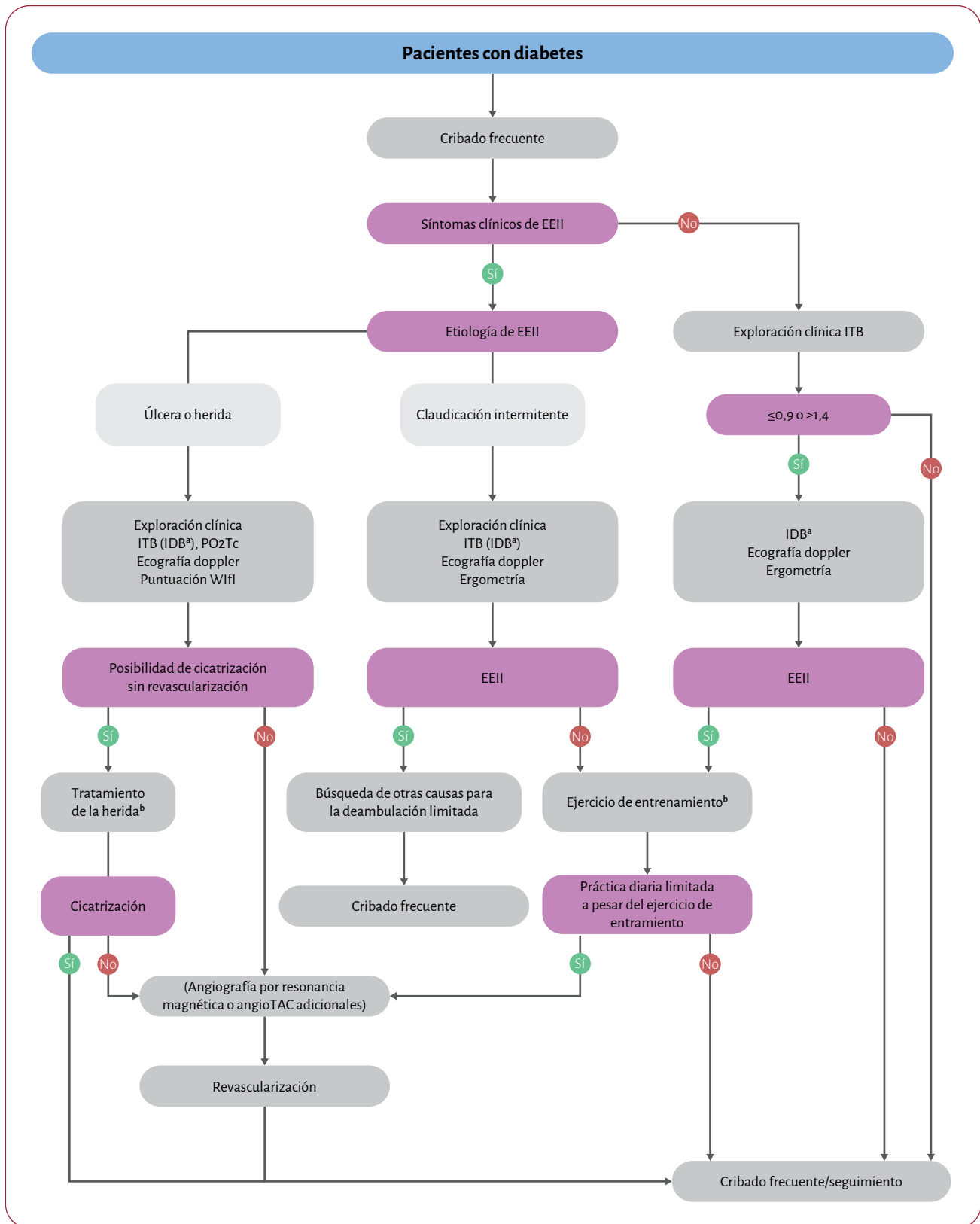


Figura 20. Cribado y manejo de la enfermedad arterial de las extremidades inferiores en los pacientes con diabetes. Angio-TAC: angiografía por tomografía computarizada; EEII: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; IDB: índice dedo brazo ITB: índice tobillo brazo; ARM: angiografía por resonancia magnética; EII: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; IDB: índice dedo brazo ITB: índice tobillo brazo; ARM: angiografía por resonancia magnética; PO2Tc: presión de oxígeno transcutánea; Wifl: Wound (herida); Ischemia (isquemia); foot infection (infección del pie). ^aIDB cuando ITB >1,4. ^bMás información sobre el manejo de las lesiones y el ejercicio de entrenamiento en las Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica⁷⁴⁷. ^cEmplear angiografía por resonancia magnética o angioTAC cuando la ecografía doppler no sea suficiente para planear la revascularización.

Los pacientes con claudicación intermitente deben participar en programas de entrenamiento (30-45 minutos, al menos tres veces por semana) ya que el ejercicio regular mejora la distancia de deambulación⁷⁴⁷.

En los pacientes con ICE, se debe intentar la revascularización siempre que sea posible, y la amputación solo debe considerarse cuando las opciones de revascularización fracasen⁷⁶⁸. En cuanto a la modalidad de revascularización, les referimos a las guías específicas. No se ha llevado a cabo un ensayo específico sobre estrategias de revascularización en pacientes con diabetes. Sin embargo, una revisión de 56 estudios que incluían a pacientes con diabetes sugirió una mayor tasa de recuperación de la extremidad tras la revascularización (78-85% a 1 año) en comparación con el manejo conservador⁷⁶⁸. Debido a la progresión de la enfermedad, el seguimiento a largo plazo es muy importante en pacientes con diabetes y EEII⁷⁶⁹.

10.1.2. Diabetes y enfermedad carotídea

Según los recientes resultados de ensayos en la comunidad, la prevalencia de la diabetes se correlaciona linealmente con las placas carotídeas, y los pacientes con diabetes presentaban aterosclerosis carotídea más avanzada que los pacientes sin diabetes⁷⁷⁰. Según un estudio de cohortes prospectivo con 300 pacientes, en el que se mostró una alta prevalencia de aterosclerosis carotídea, especialmente en hombres, se recomienda el cribado de pacientes varones con antecedentes de EC o ITB <0,85⁷⁷¹. Sin embargo, en pacientes con diabetes sin antecedentes de enfermedad cerebrovascular, las evidencias sobre la mejora de los resultados con cribado carotídeo son limitadas y el cribado periódico no se recomienda^{747,772}. La enfermedad carotídea asintomática generalmente se trata de forma conservadora y el seguimiento del paciente se lleva a cabo con ecografía doppler.

La revascularización carotídea debe considerarse en pacientes asintomáticos con uno o más indicadores de aumento del riesgo de ictus (antecedentes de accidente isquémico transitorio/ictus, infarto ipsilateral asintomático, progresión de la estenosis, o placas de alto riesgo), y los casos en los que la tasa estimada perioperatoria de ictus o muerte sea <3% y la esperanza de vida del paciente es >5 años. En pacientes sintomáticos, la revascularización carotídea está indicada si la estenosis es >70% y se debe considerar si la estenosis es >50% asumiendo que tasa estimada perioperatoria de ictus o muerte es <6%⁷⁴⁷.

En cuanto al impacto de la diabetes en la revascularización carotídea, un metaanálisis de 14 ensayos observacionales con 16.264 pacientes mostró que los pacientes con diabetes tienen un riesgo mayor de ictus perioperatorio y muerte en comparación con los pacientes sin diabetes⁷⁷³. El ensayo CREST (*Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting*) fue el único ensayo en el que se comparó la endarterectomía carotídea y el *stent* carotídeo y contó con participantes con diabetes (*n* = 759) para el análisis de subgrupos⁷⁷⁴. Aunque las tasas de estenosis son bajas a los 2 años tras el *stent* carotídeo (6,0%) y la endarterectomía carotídea (6,3%) la diabetes predice la reestenosis con ambas técnicas.

Se puede encontrar más información sobre las estrategias de revascularización en la *Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica*.

10.2. Diabetes y aneurisma aórtico

Las evidencias actuales muestran que las personas con diabetes tienen un menor riesgo de desarrollar aneurisma aórtico en comparación con las personas sin diabetes^{759,775,776}. Existen diferentes mecanismos en debate, incluyendo los efectos del volumen de la matriz extracelular, la glicosilación de la matriz extracelular, la formación de productos finales de glicosilación, la inflamación, el estrés oxidativo, y la biología de la trombosis intraluminal⁷⁷⁷. Además, algunos medicamentos utilizados en el tratamiento de la diabetes, como la metformina, parecen tener efectos protectores en el desarrollo de aneurismas aórticos abdominales.

Sin embargo, los aneurismas aórticos se asocian con aterosclerosis y se recomienda la prevención secundaria basada en el consenso de expertos.

Tabla de recomendaciones 25. Recomendaciones sobre enfermedad arterial periférica y aórtica en los pacientes con diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Enfermedad arterial de las extremidades inferiores en los pacientes con diabetes		
En pacientes con EEII sintomática, se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario ²²⁵ .	I	A
En pacientes con diabetes e ICE, se recomienda evaluar el riesgo de amputación; la puntuación Wifi es útil ^{747,758} .	I	B
Ya que los pacientes con diabetes y EEII tienen un riesgo CV muy alto, se recomienda un objetivo de c-LDL de <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) y una reducción del c-LDL de al menos el 50% ^{778,779} .	I	B
Se recomienda el cribado de EEII de forma regular con una evaluación clínica y/o medición del ITB.	I	C
Se recomienda educar a los pacientes con diabetes sobre el cuidado de los pies, especialmente en aquellos con EEII incluso si son asintomáticos. El reconocimiento precoz de la pérdida de tejido y/o infección y la derivación a un equipo multidisciplinario son obligatorias para mejorar la recuperación de la extremidad.	I	C
Un ITB ≤0,90 confirma EEII, independientemente de los síntomas. En los casos sintomáticos, se recomienda la ecografía doppler como evaluación adicional.	I	C
Cuando el ITB es elevado (>1,40) se recomiendan otras pruebas no invasivas, incluyendo el IDB o la ecografía doppler.	I	C
Se recomienda la ecografía doppler como el método de imagen de primera línea para evaluar la anatomía y el estado hemodinámico de las arterias en las extremidades inferiores.	I	C
En caso de ICE, se recomienda la revascularización siempre que sea posible para salvar la extremidad ^{747,758} .	I	C
En pacientes con EEII crónica sintomática sin alto riesgo de hemorragia, se debe considerar la combinación de una dosis baja de rivaroxabán (2,5 mg dos veces al día) y ácido acetilsalicílico (100 mg una vez al día) ⁷⁶⁶ .	Ila	B

Continúa

EC		
En pacientes con diabetes y enfermedad carotídea, se recomienda implementar el mismo proceso diagnóstico y las mismas estrategias de tratamiento (médico, quirúrgico o endovascular) que en los pacientes sin diabetes.	I	C
Aneurisma aórtico		
En pacientes con diabetes y aneurisma aórtico, se recomienda implementar el mismo proceso diagnóstico y las mismas estrategias de tratamiento (médico, quirúrgico o endovascular) que en los pacientes sin diabetes.	I	C

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; EEI: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; ICE: isquemia crítica de las extremidades; IDB: índice dedo-brazo; ITB: índice tobillo brazo; WfI: *Wound* (herida); *Ischemia* (isquemia); *foot infection* (infección del pie).

^aClase de recomendación

^bNivel de evidencia

11. DIABETES TIPO 1 Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En esta sección se resumen las recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo efectivo de los factores de riesgo CV en pacientes con DMT1; pero no se aborda el control de los niveles de glucosa, que debe seguir los principios de automanejo por el paciente guiados por un equipo multidisciplinar para la diabetes según las recomendaciones clínicas de la EASD/ADA¹.

Las personas con DMT1 se enfrentan a un riesgo de mortalidad tres veces mayor en comparación con la población general, lo que se traduce en una reducción de 11 años de la esperanza de vida. La mortalidad por ECV representa el 30-44% de todas las muertes en pacientes con DMT1⁷⁸⁰⁻⁷⁸⁴.

En el ensayo DCCT se analizó prospectivamente no solo el impacto de una estrategia intensiva de tratamiento antihiper glucemiante en las complicaciones microvasculares en pacientes con DMT1, sino también la tasa de eventos macrovasculares a largo plazo. El estudio mostró que la terapia insulínica intensificada durante una media de 6,5 años redujo a la mitad la incidencia y la progresión de secuelas microvasculares, que se asociaron con una disminución significativa de la HbA1c en comparación con el tratamiento convencional¹²⁶. Tras un seguimiento medio de 17 años en el >90% de los pacientes que iniciaron el estudio, el riesgo CV también se vio reducido significativamente en un 42% en el grupo con estrategia intensificada y la reducción de la HbA1c durante los 6,5 primeros años se asoció significativamente con una reducción del riesgo CV⁷⁸⁵. En el ensayo EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) se sometió a los pacientes a seguimiento durante 30 años y se concluyó lo siguiente: (i) la hiper glucemia es el principal mediador modificable de complicaciones tardías en la DMT1; (ii) los niveles casi normales de glucosa reducen el incidencia y la progresión de las complicaciones microvasculares, como retinopatía, nefropatía y neuropatía; y (iii) el tratamiento intensivo de la diabetes reduce las complicaciones CV en la DMT1⁷⁸⁶.

Recientemente, el análisis de mediación y los modelos multi-variables del ensayo EDIC mostraron que la calidad de los ajustes de los factores de riesgo tradicionales representa solo el ~50% de los efectos cardioprotectores de la mejora del control metabólico⁷⁸⁷. Aproximadamente el 40% de los efectos cardioprotectores se asocian a la HbA1c o a las concentraciones elevadas de glucosa

per se. En la misma línea, análisis recientes del *Swedish National Diabetes Register* evaluaron la significación pronóstica de 17 factores de riesgo para muerte, IM agudo, o ictus. De los 32.611 pacientes con DMT1 en la cohorte de este registro sueco, el 5,5% falleció durante el curso de 10,4 años. Los mayores predictores de muerte y resultados CV fueron la HbA1c, la albuminuria, la duración de la diabetes, la PA sistólica, y la concentración de c-LDL⁷⁸⁸.

Por tanto, reducir el riesgo CV en pacientes con DMT1 se relaciona tanto con la reducción de la HbA1c como con el control de otros factores de riesgo CV clásicos, incluyendo la PA y el c-LDL. Por ello, se recomienda el control de la glucosa con objetivos para la mayoría de los adultos con DMT1 según el consenso de la ADA y la EAS: HbA1c <53 mmol/mol o <7,0%; glucosa preprandial 4,4-7,2 mmol/l o, 80-130 mg/dl; y glucosa posprandial 1-2h <10,0 mmol/l o <180 mg/dl¹³. La hipoglucemia debe evitarse, especialmente en pacientes con complicaciones CV.

Los avances en la tecnología relacionada con la diabetes han inaugurado una nueva era en la práctica clínica, y el uso de la MCG se ha extendido. La MCG mejora significativamente el control glucémico en la DMT1 al aportar información más detallada e introducir nuevos criterios de valoración incluyendo variabilidad glucémica y en tiempo en rango¹³⁸.

Las estrategias de manejo deben adaptar los nuevos tratamientos y tecnologías, cuando estén disponibles, de acuerdo a los deseos de la persona con diabetes.

11.1. Evaluación del riesgo cardiovascular en la diabetes tipo 1

En cuanto a los objetivos de tratamiento y los umbrales para otros factores de riesgo CV, una de las cuestiones críticas es la predicción del riesgo CV en pacientes con DMT1 sin ECV. La determinación del riesgo de EA en pacientes con DMT1 está menos estudiada que en los pacientes con DMT2.

En 2011, un estudio observacional en el que se utilizaron datos de 3.661 pacientes del *Swedish National Diabetes Register* se propuso un modelo de riesgo de ECV a 5 años para utilizar en los pacientes con DMT1⁷⁸⁹. Más recientemente, el *Steno Type 1 Risk Engine* se validó externamente a 5 años, pero no cuenta con validación a 10 años⁷⁹⁰. La edad de inicio y la duración de la diabetes son los dos principales factores de riesgo en la estimación del riesgo CV. Por tanto, los pacientes diagnosticados con DMT1 a una edad temprana muestran un aumento de la incidencia de ECV. Además, en un estudio sueco se ha enfatizado el exceso de mortalidad en pacientes diagnosticados con DMT1 menores de 10 años, en comparación con aquellos de 26-30 años⁷⁹¹. Este concepto ha sido central en el ensayo *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications* (EDC), que demostró que la duración de la diabetes puede ser un factor de riesgo independiente para los eventos cardíacos graves^{791,792}. Otros muchos factores de riesgo relacionados con el manejo de la diabetes, incluidos el control de la glucosa, la necesidad de insulina, el tabaquismo, la neuropatía autonómica diabética, la disminución de la respuesta inmune, y la resistencia a la insulina, deben tenerse en cuenta⁷⁸⁸.

Una reciente herramienta para la evaluación del riesgo, desarrollada según los *Scottish/Swedish Diabetes Registry* y validada en el *Swedish National Diabetes Register* puede aportar predicciones del riesgo individualizadas⁷⁹³. Esta herramienta para la predicción del riesgo de EA a 10 años (<https://diabepi.shinyapps.io/cvdrisk/>) puede facilitar la estimación del riesgo y las conversaciones con los pacientes con DMT1.

11.2. Manejo del riesgo cardiovascular

Las similitudes entre las recomendaciones para la modificación de los factores de riesgo en pacientes con DMT1 provienen del hecho de que no hay evidencias directas de que la reducción del riesgo CV a través de la reducción de los factores de riesgo CV causales, como el c-LDL o la PA, difiera entre pacientes con DMT1 y DMT2. Sin embargo, las recomendaciones se dan teniendo en cuenta que, en la mayoría de los ensayos sobre resultados vasculares sobre lípidos, PA, antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, los pacientes con DMT1 fueron excluidos o muy pocos participaron. A continuación, se resumen las recomendaciones de las respectivas secciones con especial atención centrada en aspectos específicos o advertencias que deben considerarse en los pacientes con DMT1⁷⁹⁴.

11.2.1. Ejercicio y estilo de vida

Los datos sobre los efectos del ejercicio en la DMT1 no son concluyentes. La buena forma aeróbica mejoró la HbA1c en pacientes con DMT1, pero no afectó al IMC, la PA o los lípidos⁷⁹⁵.

11.2.2. Hipolipemiantes

Las estatinas siguen siendo la piedra angular del tratamiento hipolipemiente. En pacientes con DMT1 de menor edad, el inicio precoz de las estatinas puede estar justificado por la larga duración de la enfermedad, dos factores de riesgo adicionales, o microalbuminuria. En el metaanálisis del *Cholesterol Treatment Trialists Collaboration*, también se incluyó a 1.446 pacientes con DMT1⁵⁴⁸. El aumento de la absorción de colesterol en la DMT1 frente a la DMT2 puede explicar por qué la ezetimiba, un medicamento que directamente disminuye la absorción de colesterol, produce mayores reducciones del c-LDL en la DMT1 que en la DMT2^{796,797}.

11.2.3. Presión arterial

Las personas con DMT1 pueden beneficiarse de estrategias para el control estricto de la PA. En un análisis reciente del ensayo EDC en pacientes sin EC conocida, se mostró que el umbral óptimo de PA asociado con la reducción del riesgo de ECV fue de 120/80 mmHg en adultos jóvenes con inicio de la DMT1 en la infancia⁷⁹⁸. Se recomienda la monitorización ambulatoria rutinaria de la PA para identificar a los pacientes con hipertensión oculta, como se demostró en un ensayo finlandés en el que un cuarto de los pacientes con DMT1 tenían hipertensión subyacente y aumento de la rigidez arterial⁷⁹⁹.

11.2.4. Tratamiento antiagregante plaquetario

Los antiagregantes plaquetarios pueden ser beneficiosos para las personas con DMT1 sin EA asintomática que tengan al menos un factor de riesgo CV adicional importante⁸⁰⁰.

11.3. Antihiperglucemiantes distintos a la insulina

Los arGLP-1 o los inhibidores del SGLT2 no están actualmente indicados en pacientes con DMT1.

Aunque los arGLP-1 y los inhibidores del SGLT2 reducen el riesgo CV en pacientes con DMT2 en los ensayos de resultados cardiovasculares, no existen datos similares para los pacientes con DMT1. Para los arGLP-1, a pesar de mostrar potencial para la reducción de la HbA1c y el peso en pacientes con DMT1 en el estudio de tratamiento has-

ta un objetivo ADJUNCT ONE (*The Efficacy and Safety of Liraglutide as Adjunct Therapy to Insulin in the Treatment of Type 1 Diabetes*), surgieron alertas sobre el aumento de las tasas de hipoglucemia sintomática e hiperglucemia con cetosis⁸⁰¹. Otro ECA con pacientes con DMT1 tampoco mostró una reducción significativa en la HbA1c con liraglutida en comparación con placebo⁸⁰². La adición de inhibidores del SGLT2, pero en dosis menores a las generalmente utilizadas, a la terapia insulínica en la DMT1 puede reducir la variabilidad de la glucosa y facilitar el control, reduciendo así las dosis de insulina y las hipoglucemias⁸⁰³. Sin embargo, se ha informado de cetoacidosis con niveles más bajos de glucosa, también conocida como “cetoacidosis euglucémica” en el 2-3% de los pacientes con DMT1 tratados con inhibidores del SGLT2⁸⁰⁴. Esta complicación es potencialmente letal.

11.4. Protección renal en la diabetes tipo 1

Como en los pacientes con DMT2, los pacientes con DMT1 deben someterse a cribados regulares de nefropatía con TFGe definida por CKD-EPI y CACu⁶⁷⁷. El bloqueo del SRA con un IECA previene el fallo renal en los pacientes con DMT1 y nefropatía franca (sección 9)^{705,805}. Los inhibidores del SRA, por tanto, se recomiendan en pacientes con DMT1 tan pronto como el fallo renal se haga clínicamente evidente.

Tabla de recomendaciones 26. Recomendaciones para los pacientes con diabetes tipo 1

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En pacientes con DMT1, se recomienda que el ajuste de los antihiperglucemiantes siga los principios de automanejo por el paciente guiados por un equipo multidisciplinar.	I	C
Se recomienda evitar las hipoglucemias, especialmente en pacientes con ECV establecida ⁷⁸⁰⁻⁷⁸² .	I	C
Se deben considerar las estatinas para disminuir el c-LDL en adultos mayores de 40 años con DMT1 sin antecedentes de ECV para reducir el riesgo CV ⁷⁸⁷ .	Ila	B
Se deben considerar las estatinas en los adultos menores de 40 años con DMT1 y otros factores de riesgo de ECV o daño orgánico microvascular o riesgo de ECV a 10 años $\geq 10\%$ para reducir el riesgo de ECV ^{787,788} .	Ila	B
Se puede considerar el uso de los modelos de predicción de riesgo escocés/sueco para estimar el riesgo de ECV a 10 años en pacientes con DMT1 ⁷⁹³ .	Iib	B

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; DMT1: diabetes mellitus tipo 1; ECV: enfermedad cardiovascular.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

12. ATENCIÓN CENTRADA EN LAS PERSONAS

Se recomienda la atención centrada en las personas que anime y capacite a los pacientes a ser una parte activa en la resolución de problemas⁸⁰⁶. La atención centrada en las personas, incluyendo el proceso de toma de decisiones conjuntas, va más allá de mantener el consentimiento activo de la persona sobre las decisiones y su participación en el desarrollo del plan de tratamiento. Se trata de dar forma al manejo de la enfermedad para mejorar la vida y la calidad

de vida relacionada con la salud de la persona^{806,807}. Esto ayuda a las personas a tomar mejores decisiones sobre la salud según sus preferencias fundamentadas en colaboración con los profesionales de la salud⁸⁰⁶. La atención centrada en las personas requiere:

- Identificar e integrar las necesidades del paciente, su contexto y su cultura en las decisiones en los aspectos prácticos de la salud⁸⁰⁸⁻⁸¹².
- La participación activa de la persona es imprescindible para el éxito del automanejo⁸⁰⁸. Esto incluye todo tipo de preferencias, así como las necesidades físicas, psicosociales, conductuales, y económicas en el desarrollo del plan de tratamiento^{808,813}. También consiste en la planificación de las comidas y de la actividad física, el manejo de los síntomas, la monitorización de la glucosa en sangre, los tratamientos médicos, y el manejo de los episodios de hipoglucemia e hiperglucemia, así como las consecuencias psicosociales, culturales y espirituales de los problemas de salud⁸¹⁴⁻⁸¹⁶.
- La motivación y el apoyo a la persona con diabetes, como: apoyo para la deshabituación tabáquica, adopción de una

dieta sana, aumento de la actividad física y el ejercicio; manejo de otras comorbilidades, como artritis, fallo renal, fragilidad, y deterioro cognitivo, que aumentan el riesgo de interacción farmacológica; y manejo del peso, teniendo en consideración los factores psicosociales⁸¹⁷⁻⁸²⁶.

- Los equipos interdisciplinarios que incluyen a la persona (así como sus cuidadores/familiares), médicos, enfermeras, trabajadores sociales, fisioterapeutas, especialistas en terapia ocupacional, nutricionistas, farmacéuticos, especialistas en actividad física y psicólogos, son efectivos para mejorar la comunicación y la colaboración y prevenir la ECV^{827,828}. Los modelos de manejo preventivo más efectivos son aquellos en los que se adopta un manejo del riesgo total (p. ej., aquellos en los que se tratan todos los factores de riesgo que tienen un impacto en la salud CV) utilizando terapia conductual con planes de acción, educación, enfoques exhaustivos para crear objetivos y solucionar problemas, y terapias probadas, apoyadas por seguimiento frecuente, bien presencial o por teléfono y/o con intervenciones de salud digital^{829,830}.

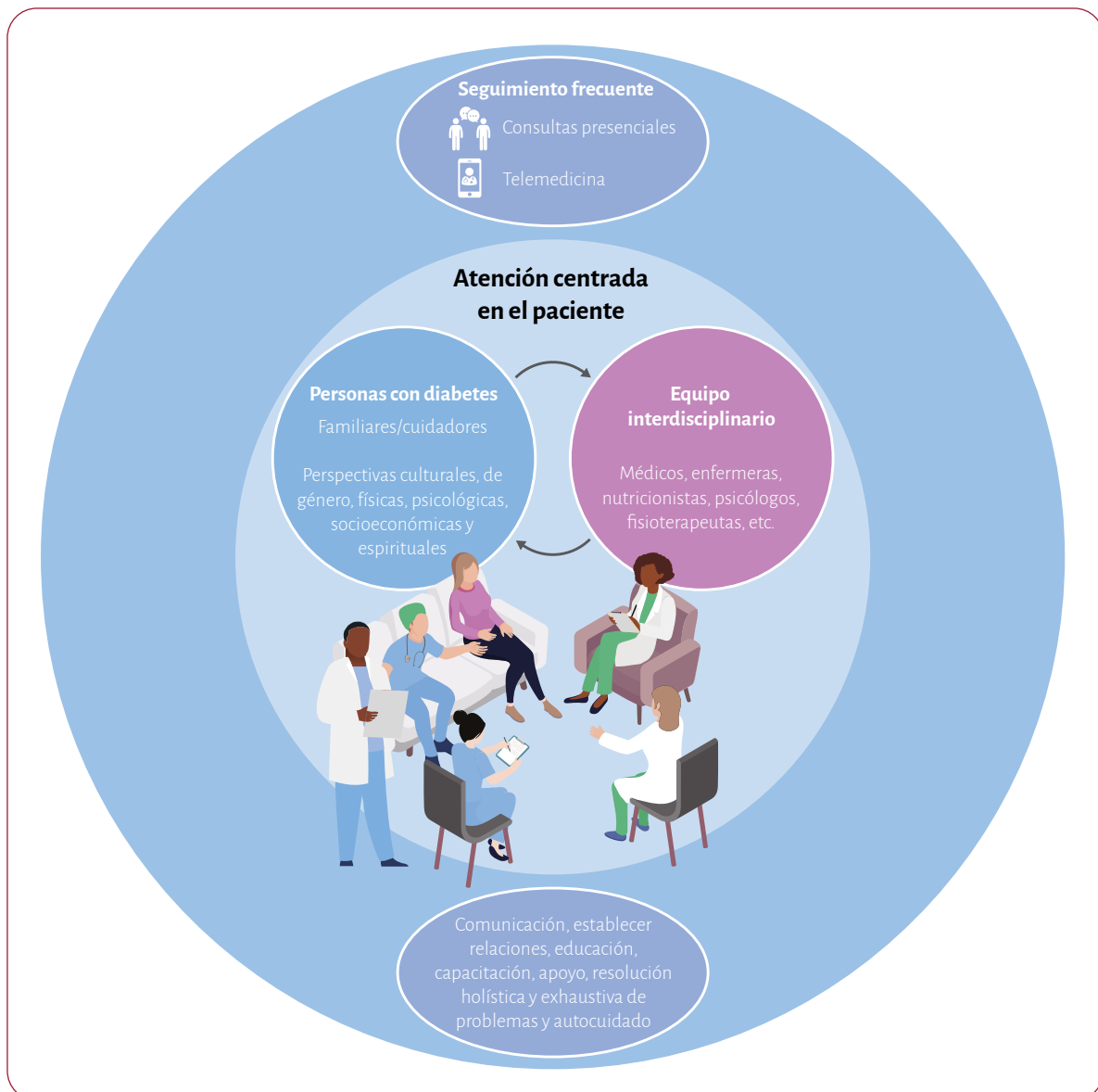


Figura 21. Enfoque centrado en las personas para pacientes con diabetes con o sin enfermedad cardiovascular.

Tabla de recomendaciones 27. Recomendaciones para la atención centrada en las personas en la diabetes

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Se recomiendan los programas de educación estructurados para los pacientes con diabetes con el objetivo de mejorar el conocimiento, el control de la glucosa, el manejo de la enfermedad y la capacitación de los pacientes ^{811,812,821} .	I	A
Se recomienda la atención centrada en el paciente para facilitar la toma de decisiones conjuntas tomando en consideración las prioridades y los objetivos de las personas ⁸²²⁻⁸²⁴ .	I	C
Se deben considerar las estrategias de capacitación individuales para mejorar la autoeficacia, el autocuidado y la motivación en pacientes con diabetes ^{825,826,831-834} .	Ila	B

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

13. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

Las nuevas guías y recomendaciones clínicas para el tratamiento de la DMT2 se basan en la atención centrada en el paciente y en las evidencias. El cuadro clínico y el riesgo de complicaciones cardiorrenales, más que la HbA1c sola, son la base de las decisiones de tratamiento personalizadas. Los principales objetivos de tratamiento en los pacientes con diabetes y EA o alto riesgo de complicaciones CV son la protección de los órganos y la mejora del pronóstico (figura 1). Por tanto, la presente guía de la ESC sobre ECV y diabetes se basa en los datos exhaustivos de grandes ensayos de resultados cardiovasculares de los últimos años. Para los pacientes con DMT2 y EA, ya hay muchos datos, pero la reducción del riesgo CV en los pacientes con EA no está tan clara. Por tanto, para aportar recomendaciones para las estrategias de tratamiento con el objetivo de reducir el riesgo CV en pacientes con DMT2 sin EA o DOD grave, la existencia de una herramienta para la estratificación del riesgo en estos pacientes es de máxima importancia. Por ello, se ha desarrollado una extensión de SCORE2 para la DMT2, llamada SCORE2-Diabetes, para predecir el riesgo a 10 años de eventos de ECV mortales y no mortales (IM, ictus) en cuatro regiones de riesgo europeas para los pacientes sin EA o DOD⁶³.

La implementación de la presente guía debe contar no solo en el uso de las herramientas educativas adecuadas desarrolladas por la ESC, incluyendo las propias guías de práctica clínica, sino también con la integración en sistemas de historias electrónicas y en soluciones digitales para la salud.

Los datos basados en las evidencias de la presente guía, los mensajes claves y las lagunas en la evidencia en tanto que las necesidades médicas requieren investigación en el futuro, deben distribuirse a todos los responsables de la salud, legisladores, políticos y al público en general. Se debe concienciar a nivel nacional y europeo, incluyendo el Parlamento Europeo y las comisiones responsables.

Desde nuestro punto de vista, la presente guía puede ser un punto de partida para el tratamiento de pacientes con múltiples enfermedades, enfermedades comunes, enfermedades crónicas y enfermedades no transmisibles, como la EA, la IC, la diabetes y

la IRC. Las enfermedades no transmisibles son una de las principales cargas de los sistemas de salud y las sociedades en Europa y muchas otras áreas del mundo. Por tanto, esperamos que la presente guía contribuya al objetivo fundamental de tratar la ECV y el riesgo CV en pacientes con diabetes, mejorar el pronóstico de estos pacientes y su calidad de vida relacionada con la salud.

14. MENSAJES CLAVE

Diagnóstico de la diabetes

- Un test de glucosa en ayunas o una determinación aleatoria alteradas, la HbA1c elevada o un test de sobrecarga de glucosa alterado confirman el diagnóstico de diabetes. Una única prueba alterada es suficiente en presencia de síntomas, mientras que en ausencia de síntomas se requieren dos pruebas alteradas para confirmar el diagnóstico.
- La diabetes sin diagnosticar es frecuente, especialmente en pacientes con ECV. Por tanto, se recomienda el cribado de la diabetes en todos los pacientes con ECV, incluyendo IC, con HbA1c y/o glucosa en ayunas.

Evaluación del riesgo cardiovascular

- Se debe evaluar la presencia de EA o DOD grave en todos los pacientes con diabetes.
- En pacientes con DMT2 sin EA sintomática o DOD grave, se debe calcular el riesgo de ECV a 10 años con SCORE2-Diabetes.

Estilo de vida

- Para los fumadores, la deshabituación tabáquica es el principal objetivo en la intervención del estilo de vida en pacientes con ECV y diabetes.
- Se debe incorporar la práctica de ejercicio a la vida de todos los pacientes con ECV y DMT2 siguiendo la idea de que “cada paso cuenta”.
- En pacientes con obesidad y DMT2 con o sin ECV, la reducción del peso corporal combinada con un aumento de la actividad física diaria a través de sesiones de ejercicio estructuradas son componentes del estilo de vida cruciales para la mejora del control metabólico, de la capacidad de ejercicio, y para reducir los resultados clínicos.
- Una dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva y/o frutos secos reduce la incidencia de los eventos CV graves en pacientes con ECV.

Objetivos glucémicos

- El control glucémico intensivo reduce las microangiopatías a corto y largo plazo.
- El control glucémico intensivo reduce las complicaciones macrovasculares a largo plazo (20 años).
- La hipoglucemia se asocia con resultados CV adversos y es mejor evitarla.

Tratamiento antihiper glucemiante

- Las complicaciones de la EA son frecuentes en pacientes con DMT2.

- Se debe evaluar sistemáticamente el estado glucémico en todos los pacientes con o de alto riesgo de ECV, ya que la diabetes influye en muchas decisiones clínicas en cardiología.
- Independientemente de la HbA1c basal o el tratamiento antihiper glucemiante adicional, ciertos inhibidores del SGLT2 y los arGLP-1 reducen los eventos CV en pacientes con DMT2 con EA y/o DOD grave.

Presión arterial

- Los objetivos de PA se deben personalizar para los pacientes hipertensos.
- El control óptimo de la PA reduce el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares.
- El control de la PA generalmente requiere politerapia con inhibidores del SRA, y un BCC o un diurético. El tratamiento doble se recomienda como tratamiento de primera línea.
- Todos los pacientes con hipertensión y diabetes, independientemente del tratamiento antihipertensivo, deben monitorizar la PA en el hogar.

Lípidos

- Las estatinas siguen siendo el tratamiento de primera línea y más avanzado para reducir los niveles de c-LDL.
- La ezetimiba y los inhibidores de la PCSK9, en adición a las estatinas (si no se han conseguido los objetivos de tratamiento) o por sí solos (en caso de intolerancia a las estatinas documentada) reducen significativamente los niveles de c-LDL, por lo que mejoran los resultados CV.

Tratamiento antitrombótico

- Basándose en la presencia de EA y el riesgo CV individual, el tratamiento antiagregante plaquetario es la piedra angular de la prevención de eventos CV en pacientes con diabetes.
- Debe evitarse acortar o disminuir la TAPD a clopidogrel en todos los pacientes con diabetes y tras SCA, dado su alto riesgo CV, la falta de datos sobre su eficacia y la mala bioactivación del clopidogrel.
- Debe evitarse la desescalada basada en las pruebas de función plaquetaria debido a la falta de evidencias y la mala bioactivación de clopidogrel.

Enfoque multifactorial

- Las consultas continuas y multidisciplinarias son necesarias para conseguir cambios en el estilo de vida a largo plazo.

Manejo de la enfermedad coronaria

- En pacientes con EC, los inhibidores del SGLT2 y/o los arGLP-1 reducen el riesgo de eventos CV.
- En pacientes con diabetes y EC multivaso, con anatomía coronaria adecuada para revascularización y predicción de bajo riesgo de mortalidad quirúrgica, el *bypass* coronario es superior a la ICP.

Insuficiencia cardiaca

- El pronóstico de los pacientes con diabetes e IC es peor en comparación con el de los pacientes con IC sin diabetes.

- Los betabloqueantes, los INRA/IECA, los AMR y los inhibidores del SGLT2 se recomiendan como terapia básica para los pacientes con ICFer y diabetes.
- La empagliflozina y la dapagliflozina reducen el criterio de valoración combinado de muerte CV u hospitalización por IC en pacientes con IC y FEVI >40%.
- Los antihiper glucemiantes combinados con inhibidores del SGLT2 en pacientes con diabetes e IC reducen los resultados relacionados con la IC.
- La saxagliptina y la pioglitazona aumentan el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con diabetes e IC.

Arritmias

- La FA es frecuente en pacientes con diabetes y aumenta la mortalidad, el riesgo de ictus y el riesgo de IC.
- Se recomienda el cribado incidental de la FA en pacientes con diabetes de ≥ 65 años con palpación del pulso (o con dispositivos portátiles) y el cribado sistemático con ECG en pacientes de ≥ 75 años. La FA siempre debe confirmarse con ECG.
- Se recomienda el cribado incidental de la FA con palpación del pulso o ECG en pacientes con diabetes y <65 años debido a al riesgo de FA y al potencial riesgo asociado de ictus isquémico.

Insuficiencia renal crónica

- La IRC en pacientes con diabetes se asocia con alto riesgo de desarrollar fallo renal y ECV.
- Los pacientes con diabetes deben someterse regularmente a cribados de IRC, o estadificación de la IRC con TFGe y CACu.
- Ciertos IECA/ARAII, inhibidores del SGLT2 y la finerenona reducen el riesgo de fallo renal y el riesgo de ECV en pacientes con DMT2 e IRC.

Enfermedad arterial periférica y/o aórtica

- La EEII es una complicación común en pacientes con diabetes y se asocia con peor pronóstico.
- Los pacientes con diabetes tienen un mayor riesgo de ICE como primera manifestación de la EEII, lo que apoya el cribado frecuente con medición del ITB para el diagnóstico precoz.
- El tratamiento de los pacientes con EEII e indicación de distintas estrategias de tratamiento es similar en pacientes con y sin diabetes, aunque las opciones de revascularización pueden ser peores en pacientes con diabetes debido a las lesiones difusas y distales.

Diabetes tipo 1

- El tratamiento antihiper glucemiante en la DMT1 debe seguir los principios de automanejo por el paciente bajo la suspensión por un equipo multidisciplinar para la diabetes.

Atención centrada en el paciente

- Un enfoque de atención centrada en el paciente es un factor clave para el éxito del automanejo, lo que da como resultado mayor satisfacción del paciente, mejor adherencia a los planes de tratamiento y mejora de los resultados de salud.
- La educación, la motivación, la capacitación y el apoyo continuo al paciente son factores importantes para el automanejo de la diabetes y sus comorbilidades.

15. LAGUNAS EN LA EVIDENCIA

Diagnóstico de la diabetes

- Se requieren programas de cribado a nivel mundial para la diabetes, ajustados por demografía y grupos étnicos, para establecer las pruebas de cribado más exactas y económicas.

Estilo de vida

- Se necesitan ECA con intervenciones de ejercicio a largo plazo para reducir los resultados CV en distintos grupos de pacientes con diabetes y ECV, p. ej., EC, ICfEp, ICfEr, ICfElr, FA o EAP.
- Se necesitan grandes ECA para evaluar los beneficios de un equipo multidisciplinar sobre la adherencia a las intervenciones del estilo de vida y la medicación óptima en pacientes con DMT2 y ECV.
- Se necesita evaluar la aplicabilidad y las mejores prácticas de la telemedicina en pacientes ancianos y frágiles con DMT2 y ECV.

Objetivos glucémicos

- Se requieren más investigaciones sobre el papel independiente de la hipoglucemia, la variabilidad glucémica, el tiempo en rango y la hiperglucemia posprandial en la patología CV.
- Se necesitan más estudios a gran escala para entender el papel de las estrategias de monitorización continua de la glucosa (MCG) en la mejora de los resultados macrovasculares y de IC.

Tratamiento antihiperoglucemiante

- No está claro si la combinación de arGLP-1 con inhibidores del SGLT2 se complementa en los resultados cardiorrenales en pacientes con DMT2.
- Se debe investigar si un control de la glucemia más intensivo, conseguido con los nuevos medicamentos, podría resultar en eficacia CV comprobada.

Presión arterial

- No hay datos de alta calidad sobre el manejo de la PA en la DMT1.
- Los objetivos óptimos para la PAD (aislada) en pacientes con diabetes e hipertensión no son concluyentes.
- Se necesita conseguir más información de ensayos clínicos aleatorizados con intervención sobre cómo optimizar la protección CV en la diabetes a través del control de la PA basándose en niveles de PA fuera de la consulta

Lípidos

- Deben establecerse objetivos de c-LDL para los pacientes con diabetes. Hacen falta evidencias científicas de alta calidad especialmente para la DMT1.
- Se necesitan datos sobre la eficacia de los nuevos medicamentos hipolipemiantes, como inclisiran, en resultados CV, tanto en la población general como en los pacientes con diabetes.

Tratamiento antitrombótico

- Se necesitan más datos sobre la prevención primaria CV para pacientes con DMT1.

- Los futuros ensayos en fase III con antitrombóticos para la prevención CV deben compartir clasificaciones homogéneas sobre las hemorragias para que los perfiles de riesgo-beneficio de la monoterapia o la terapia combinada sean comparables entre distintos estudios.
- El perfil riesgo-beneficio del ácido acetilsalicílico en la prevención CV en pacientes con diabetes, con lesiones ateroscleróticas documentadas (periféricas o coronarias), o una puntuación de CAC alta sin antecedentes de ictus o IM debe investigarse en profundidad en un ECA.
- Ya que las nefropatías y/o las lesiones oculares microvasculares documentadas predicen de forma independiente futuros eventos CV, se debe evaluar si los pacientes con diabetes y microangiopatías sin antecedentes de eventos cardíacos graves se beneficiarían de la profilaxis primaria precoz.
- Se debe demostrar en ECA con suficiente potencia estadística, de superioridad y basados en la eficacia si la TAPD durante 12 meses tras SCA se puede reducir a un periodo de tiempo menor en pacientes con diabetes usando TAPS con ácido acetilsalicílico o con un inhibidor de P2Y₁₂.
- Se debe definir la duración óptima del TAT tras SCA en pacientes con diabetes y FA.

Enfoque multifactorial

- Aún se requiere la creación de un protocolo de intervención óptimo para mejorar la adherencia, especialmente dedicado a pacientes con diabetes y comorbilidades, y a los ancianos.
- Se debe evaluar si las diferencias de sexo y etnicidad afectan a la eficacia de las intervenciones multifactoriales.
- Se deben evaluar las aplicaciones de salud digital para mejorar la adherencia a las intervenciones del estilo de vida y a la medicación, así como los resultados clínicos en pacientes con ECV y diabetes.

Manejo de la enfermedad coronaria

- Se deben establecer estrategias para el control glucémico óptimo y estrategias antihiperoglucemiantes intrahospitalarias para los resultados del SCA y la EC estable, así como para la revascularización coronaria.
- Aunque la nueva generación de *stents* farmacoactivos ha mejorado los resultados en pacientes con diabetes, se necesitan ECA para determinar si se puede reducir la brecha en los resultados entre el *bypass* coronario y la ICP.
- Ningún ECA de comparación directa se ha centrado en la revascularización en pacientes con diabetes y enfermedad del tronco común izquierdo.
- Faltan datos consistentes sobre la EC y la DMT1.
- Se debe evaluar el efecto de las estrategias antiinflamatorias en pacientes con diabetes en ensayos específicos.

Insuficiencia cardíaca

- Se debe evaluar el efecto de la finerenona en los resultados cardiorrenales en pacientes con diabetes e ICfEp o ICfEr.
- Se necesitan más estudios farmacodinámicos para entender cómo los inhibidores del SGLT2 mejoran los resultados de IC.
- Se necesitan investigaciones para guiar el TMO en pacientes con IC y DMT1.

- Se necesita determinar el beneficio pronóstico del cribado de IC con BNP/NT-proBNP en pacientes asintomáticos con diabetes.

Arritmias

- Se necesitan mejores evidencias sobre los riesgos de las arritmias auriculares y ventriculares asociadas con la DMT1 y su manejo óptimo.
- Todavía deben definirse en ECA los métodos de cribado óptimos y para el tratamiento de pacientes con diabetes.
- El papel de la FA en la diabetes debe evaluarse en ensayos específicos de resultados cardiovasculares.
- Debe evaluarse más detenidamente el papel de los inhibidores del SGLT2 en la reducción del riesgo de muerte CV al reducir el riesgo de taquiarritmias ventriculares.

Insuficiencia renal crónica

- Se deben analizar los efectos CV y renales de los ARM no esteroideos en pacientes con IRC y una combinación de IECA/ARAII + inhibidores del SGLT2.
- Se deben analizar los beneficios netos del tratamiento antiagregante plaquetario en pacientes con IRC con y sin EA.

Enfermedad arterial periférica y/o aórtica

- Debe evaluarse la frecuencia y el modo de cribado vascular en pacientes con diabetes.
- Se requieren ensayos específicos para ayudar a los clínicos a escoger entre diferentes estrategias farmacológicas según la presencia de EAP.

Diabetes tipo 1

- Debe evaluarse el manejo exhaustivo de las estrategias cardioprotectoras en pacientes con DMT1 de inicio temprano.
- Todavía debe definirse el papel de la disminución de la resistencia a la insulina con terapias adyuvantes para reducir el riesgo CV.

- Hacen falta más ensayos de intervención en el estilo de vida en pacientes con DMT1 y ECV.

Atención centrada en el paciente

- Se necesita mejorar el manejo de la ECV en mujeres con diabetes.
- Se requieren enfoques interdisciplinarios efectivos para mejorar el control glucémico y minimizar el riesgo de complicaciones.
- Faltan datos sobre la personalización de los dispositivos móviles para la salud con evaluación de cómo los factores individuales, como la cultura sanitaria, la cultura general, el nivel socioeconómico, la edad, las conductas, y el plan de tratamiento, afectan a la interacción de los pacientes con herramientas móviles para la salud y los resultados clínicos.

16. DIFERENCIAS ENTRE SEXOS

En los estudios epidemiológicos se sugiere que la diabetes es un factor de riesgo más importante para la ECV en las mujeres que en los varones. Los datos de grandes ensayos específicos de resultados cardiovasculares no sugieren diferencias entre sexos en cuanto a los beneficios de las estrategias de reducción del riesgo CV en la DMT2, por ejemplo, el tratamiento con inhibidores del SGLT2 o arGLP-1. Aunque las mujeres están infrarrepresentadas en los ensayos clínicos, no hay evidencias de recomendaciones específicas por sexo para el manejo de la ECV en pacientes con diabetes. Sin embargo, los datos epidemiológicos y de la práctica clínica sugieren que es menos probable que las mujeres reciban los tratamientos basados en las recomendaciones de las guías en comparación con los hombres⁸³⁵⁻⁸³⁷. Esto debe explorarse en futuros estudios. Por tanto, recomendamos implementar una estrategia igualitaria al seleccionar a los pacientes en los futuros ensayos de resultados cardiovasculares. Además, se requieren análisis preespecificados sobre las diferencias entre sexos. Más importante aún, los esfuerzos deben centrarse en asegurar que las mujeres reciban las mismas oportunidades que los varones para el manejo de la ECV en la diabetes.

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

Tabla 12.

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
Recomendaciones para el diagnóstico de diabetes		
Se recomienda el cribado de la diabetes en todas las personas con ECV, utilizando la glucosa en ayunas y/o la HbA1c.	I	A
Se recomienda basar el diagnóstico de diabetes en la HbA1c y/o en la glucosa plasmática en ayunas, o un test de sobrecarga de glucosa en caso de dudas.	I	B
Recomendaciones sobre la evaluación el riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes		
Se recomienda el cribado del DOD grave en pacientes con diabetes.	I	A
Se recomienda evaluar los antecedentes médicos y la presencia de síntomas sugestivos de EA en pacientes con diabetes.	I	B
En pacientes con DMT2 sin EA sintomática o DOD grave, se recomienda estimar el riesgo de ECV a 10 años con SCORE2-Diabetes.	I	B

Continúa

Recomendaciones para la pérdida de peso en pacientes con diabetes		
Se recomienda que los pacientes con sobrepeso u obesidad se pongan como objetivo perder peso y aumentar el ejercicio para mejorar el control metabólico y el perfil de riesgo de ECV en general.	I	A
Recomendaciones sobre nutrición para los pacientes con diabetes		
Se recomienda adoptar una dieta mediterránea o basada en vegetales rica en grasas insaturadas para disminuir el riesgo cardiovascular.	I	A
Recomendaciones sobre actividad física/ejercicio en pacientes con diabetes		
Se recomienda aumentar cualquier actividad física (p. ej., 10 minutos de caminata al día) en todos los pacientes con DMT2 con y sin ECV. Los niveles óptimos son 150 minutos de actividad semanal de intensidad moderada o 75 minutos de ejercicio aeróbico vigoroso	I	A
Se recomienda adaptar las intervenciones del ejercicio a las comorbilidades asociadas con la DMT2, p. ej., fragilidad, neuropatía o retinopatía.	I	B
Se recomienda introducir el entrenamiento de ejercicio estructurado en pacientes con DMT2 y ECV establecida, p. ej., EC, ICfEp, ICfElr o FA para mejorar el control metabólico, la capacidad para el ejercicio y la calidad de vida, así como para reducir los eventos CV.	I	B
Se recomienda practicar ejercicio de fuerza además de ejercicio aeróbico al menos dos veces a la semana.	I	B
Recomendaciones sobre deshabituación tabáquica en pacientes con diabetes		
Se recomienda la deshabituación tabáquica para reducir el riesgo cardiovascular.	I	A
Recomendaciones sobre objetivos glucémicos		
Se recomienda el control glucémico estricto (HbA1c <7%) para reducir las complicaciones microvasculares.	I	A
Se recomienda evitar la hipoglucemia, especialmente en pacientes con ECV.	I	B
Se recomienda individualizar los objetivos de HbA1c según las comorbilidades, la duración de la diabetes y la esperanza de vida.	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento antihiper glucemiante en pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad aterosclerótica vascular para reducir el riesgo cardiovascular		
Se recomienda priorizar el uso de antihiper glucemiantes con beneficios CV demostrados seguidos de fármacos con seguridad CV demostrada antes que medicamentos sin beneficios CV ni seguridad CV demostrados.	I	C
Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2		
Los inhibidores del SGLT2 con beneficios CV demostrados se recomiendan para reducir los eventos CV en pacientes con DMT2 y EA independientemente de la HbA1c basal u objetivo y del tratamiento concomitante con antihiper glucemiantes.	I	A
Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1		
Los arGLP-1 con beneficios CV demostrados se recomiendan para reducir los eventos CV en pacientes con DMT2 y EA independientemente de la HbA1c basal u objetivo y del tratamiento concomitante con antihiper glucemiantes	I	A
Recomendaciones sobre la presión arterial en pacientes con diabetes		
Cribado de la hipertensión		
Se recomiendan mediciones frecuentes de la PA en todos los pacientes con diabetes con el objetivo de detectar y tratar la hipertensión y reducir el riesgo CV.	I	A
Objetivos de tratamiento		
Se recomienda el tratamiento con antihipertensivos para todas las personas con diabetes cuando la PA en consulta sea $\geq 140/90$ mmHg.	I	A
Se recomienda tratar la hipertensión de forma individualizada en pacientes con diabetes. El objetivo es PAS 130 mmHg, <130 mmHg si se tolera, pero no <120 mmHg. En pacientes ancianos (>65 años) se recomienda un objetivo de PAS 130-139 mmHg.	I	A
Tratamiento y evaluación		
Se recomiendan cambios en el estilo de vida (pérdida de peso si existe sobrepeso, reducción del consumo de alcohol y sodio, aumento del consumo de verduras, consumo de lácteos bajos en grasas) en los pacientes con diabetes e hipertensión.	I	A
Se recomienda iniciar el tratamiento con un inhibidor del SRA y un BCC o tiazida/diurético similar a la tiazida	I	A
Recomendaciones sobre lípidos y diabetes		
<i>Objetivos lipídicos en pacientes con diabetes</i>		
En pacientes con DMT2 y riesgo CV moderado, se recomienda un objetivo de c-LDL de <2,6 mmol/l (<100 mg/dl).	I	A
En pacientes con DMT2 y alto riesgo CV, se recomiendan un objetivo de c-LDL de <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) y al menos una reducción del c-LDL del 50%.	I	A
En pacientes con DMT2 y muy alto riesgo CV, se recomienda un objetivo de c-LDL de <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) y al menos una reducción del c-LDL del 50%	I	B

En pacientes con DMT2, se recomiendan un objetivo secundario de colesterol no HDL de <2,2 mmol/l (<85 mg/dl) en pacientes con muy alto riesgo CV, y <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) en pacientes de alto riesgo CV.	I	B
Tratamientos hipolipemiantes en los pacientes con diabetes		
Se recomiendan las estatinas como primera elección para la reducción del c-LDL en pacientes con diabetes y niveles de c-LDL por encima de los objetivos. La administración de estatinas se define según el perfil de riesgo CV de los pacientes y los objetivos recomendados de c-LDL (o colesterol no unido a HDL).	I	A
Se recomienda un inhibidor de la PCSK9 en pacientes con muy alto riesgo CV, con niveles de c-LDL persistentemente por encima de los objetivos a pesar del tratamiento con la dosis máxima de estatinas tolerada, en combinación con ezetimiba o en pacientes con intolerancia a las estatinas.	I	A
Si no se consigue el objetivo de c-LDL con estatinas, se recomienda combinarlas con ezetimiba.	I	B
Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico en los pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo o crónico sin indicación de anticoagulación a largo plazo		
Se recomienda el ácido acetilsalicílico en dosis de 75-100 mg una vez al día en pacientes con diabetes e IM o revascularización previos (<i>bypass</i> coronario o <i>stent</i>).	I	A
En pacientes con SCA y diabetes sometidos a ICP, se recomienda añadir un inhibidor de P2Y12 (ticagrelor o prasugrel) al ácido acetilsalicílico (75-100 mg una vez al día) durante 12 meses	I	A
Se recomienda añadir clopidogrel 75 mg una vez al día tras carga apropiada (p. ej., 600 mg o al menos 5 días de terapia de mantenimiento) al ácido acetilsalicílico durante 6 meses tras un <i>stent</i> coronario en pacientes con SCC, independientemente del tipo de <i>stent</i> , a no ser que una duración menor esté indicada por el riesgo de hemorragias letales.	I	A
Se recomienda clopidogrel como alternativa al ácido acetilsalicílico en caso de intolerancia.	I	B
En pacientes con diabetes y SCA tratados con TAPD que se someten a <i>bypass</i> coronario y no requieran anticoagulantes orales a largo plazo, se recomienda reinstaurar el inhibidor del receptor de P2Y12 tan pronto como sea seguro tras la cirugía y mantenerlo hasta 12 meses.	I	C
Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico en los pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo o crónico y/o tras intervención coronaria percutánea con indicación de anticoagulación a largo plazo		
En pacientes con FA y tratamiento antiagregante plaquetario, elegibles para anticoagulación, y sin contraindicaciones, se recomiendan los ACO no AVK frente a los AVK.	I	A
En pacientes con SCA o SCC y diabetes sometidos a colocación de <i>stent</i> coronario y con indicación de anticoagulación, se recomiendan TAT con una dosis baja de ácido acetilsalicílico, clopidogrel y ACO durante al menos 1 semana, seguido de TAD con ACO y un único antiagregante plaquetario.	I	A
Recomendaciones sobre protección gástrica en los pacientes con diabetes tratados con antitrombóticos		
Cuando se combinen antitrombóticos, se recomiendan inhibidores de la bomba de protones para prevenir los sangrados gastrointestinales.	I	A
Cuando se utilice clopidogrel, no se recomienda añadir omeprazol o esomeprazol para la protección gástrica.	III	B
Recomendaciones sobre el enfoque multifactorial en los pacientes con diabetes		
Se recomienda la identificación y el tratamiento precoces de los factores de riesgo y las comorbilidades.	I	A
Se recomienda el manejo multifactorial de la DMT2 con objetivos de tratamiento.	I	B
Se recomienda el enfoque conductual multidisciplinar que combine el conocimiento y las habilidades de los cuidadores.	I	C
Recomendaciones sobre revascularización en los pacientes con diabetes		
Se recomienda implementar técnicas de revascularización similares (p. ej., uso de <i>stent</i> farmacoactivos, abordaje radial en la ICP y uso de la arteria mamaria interna para el injerto en el <i>bypass</i> coronario) en pacientes con y sin diabetes.	I	A
Se recomienda la revascularización miocárdica en el SCC cuando la angina persista a pesar del tratamiento con antianginosos o en pacientes con un área de isquemia extensa (>10% del VI).	I	A
Se recomienda la revascularización coronaria completa en pacientes con IAMCEST sin shock cardiogénico y con EC multivaso.	I	A
No se recomienda la revascularización inmediata rutinaria de lesiones no culpables en pacientes con IM y enfermedad multivaso con shock cardiogénico.	III	B
Recomendaciones sobre el control glucémico en los pacientes con diabetes y síndrome coronario agudo		
Se recomienda determinar el estado glucémico en la evaluación inicial de todos los pacientes con SCA.	I	B
Se recomienda monitorizar frecuentemente los niveles de glucosa en todos los pacientes con diagnóstico de diabetes o hiperglucemia (definida como niveles de glucosa $\geq 11,1$ mmol/l o ≥ 200 mg/dl).	I	C

Recomendaciones sobre el cribado y el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con diabetes		
<i>Evaluación de la IC</i>		
Si se sospecha IC, se recomienda medir el BNP/NT-proBNP.	I	B
Se recomienda evaluar sistemáticamente los síntomas y/o signos de la IC en todas las consultas con pacientes con diabetes.	I	C
<i>Pruebas diagnósticas para todos los pacientes con sospecha de IC</i>		
Se recomienda el ECG de 12 derivaciones.	I	C
Se recomienda la ecocardiografía transtorácica.	I	C
Se recomienda la radiografía torácica.	I	C
Se recomiendan los análisis de sangre rutinarios para comorbilidades, (incluyendo hemograma completo, urea, creatinina y electrolitos, función tiroidea y hepática, lípidos y hierro [ST y ferritina]).	I	C
Recomendaciones sobre los tratamientos de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida y diabetes		
<i>Recomendaciones para el tratamiento farmacológico indicado en pacientes con ICFEr (NYHA clase II-IV) y diabetes</i>		
Se recomiendan los inhibidores del SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina) en todos los pacientes con ICFEr y DMT2 para reducir el riesgo de hospitalización y muerte.	I	A
Se recomienda sacubitril/valsartán o un IECA en todos los pacientes con ICFEr y diabetes para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.	I	A
Se recomiendan los betabloqueantes en pacientes con ICFEr y diabetes para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.	I	A
Se recomiendan los ARM en pacientes con ICFEr y diabetes para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.	I	A
Se recomienda una estrategia intensiva precoz de inicio temprano de tratamientos basados en las evidencias (inhibidores del SGLT2, INRA, IECA, betabloqueantes y ARM) con aumento rápido de la dosis hasta las dosis objetivos definidas en los ensayos antes del alta hospitalaria y con consultas de seguimiento frecuentes en las 6 primeras semanas tras la hospitalización por IC para reducir las rehospitalizaciones o la mortalidad.	I	B
<i>Recomendaciones para otros tratamientos indicados en pacientes seleccionados con ICFEr (NYHA clase II-IV) y diabetes</i>		
Se recomienda el tratamiento con dispositivos con un DAI, TRC o TRC-D en pacientes con diabetes, igual que en la población general con ICFEr.	I	A
Se recomiendan los ARAII en pacientes sintomáticos con ICFEr y diabetes que no toleren sacubitril/valsartán o IECA para reducir el riesgo de hospitalización y muerte.	I	A
Se recomiendan los diuréticos en pacientes con ICFEr y diabetes con signos y/o síntomas de congestión para mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio, y la hospitalización por IC.	I	C
<i>Recomendaciones sobre los tratamientos de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda >40% y diabetes</i>		
Se recomiendan empagliflozina o dapagliflozina en pacientes con DMT2 y FEVI >40% (ICFEIr o ICFEp) para reducir el riesgo de hospitalización por IC o muerte CV.	I	A
Se recomiendan los diuréticos en los pacientes con ICFEp o ICFEIr y diabetes con signos y/o síntomas de congestión para mejorar los síntomas, la capacidad de ejercicio, y la hospitalización por IC.	I	C
Recomendaciones sobre antihiperoglucemiantes en los pacientes con diabetes tipo 2 con y sin insuficiencia cardiaca		
<i>Recomendaciones de antihiperoglucemiantes para reducir la hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes tipo 2 con o sin insuficiencia cardiaca</i>		
Se recomiendan los inhibidores del SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, ertugliflozina, o sotagliflozina) en los pacientes con DMT2 y múltiples factores de riesgo para EA o EA establecida para reducir el riesgo de hospitalización por IC.	I	A
Se recomiendan los inhibidores del SGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, o sotagliflozina) en pacientes con DMT2 e ICFEr para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte.	I	A
Se recomiendan la empagliflozina o la dapagliflozina en pacientes con DMT2 y FEVI >40% (ICFEIr e ICFEp) para reducir el riesgo de hospitalización por IC y muerte CV.	I	A
<i>Recomendaciones de antihiperoglucemiantes con un aumento del riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes tipo 2</i>		
La pioglitazona se asocia con un aumento del riesgo de IC de nueva aparición en pacientes con diabetes y no se recomienda como antihiperoglucemiante en pacientes con riesgo de IC (o con IC previa).	III	A
El inhibidor de la DPP-4 saxagliptina se asocia con un aumento del riesgo de hospitalización por IC en pacientes con diabetes y no se recomienda como antihiperoglucemiante en pacientes con riesgo de IC (o con IC previa).	III	B
<i>Recomendaciones sobre consideraciones especiales en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes</i>		
Se recomienda cambiar el tratamiento antihiperoglucemiante de medicamentos sin beneficios o seguridad CV demostrados a medicamentos con beneficios CV demostrados.	I	C

Recomendaciones sobre la fibrilación auricular en los pacientes con diabetes		
<i>Cribado de la fibrilación auricular en la diabetes</i>		
Se recomienda el cribado incidental de la FA con palpación del pulso o con ECG en pacientes de ≥ 65 años.	I	B
Se recomienda el cribado incidental de la FA con palpación del pulso o con ECG en pacientes de < 65 años (especialmente cuando haya otros factores de riesgo presentes) ya que los pacientes con diabetes presentan FA más frecuentemente y a menor edad.	I	C
<i>Anticoagulación para la fibrilación auricular en pacientes con diabetes</i>		
Se recomiendan los anticoagulantes orales para prevenir el ictus en los pacientes con FA y diabetes y al menos un factor de riesgo adicional (CHA ₂ DS ₂ -VASc) para ictus.	I	A
Para prevenir el ictus en la FA, se recomiendan los ACO no AVK, excepto en pacientes con válvulas protésicas mecánicas o estenosis mitral de moderada a grave.	I	A
Recomendaciones para los pacientes con insuficiencia renal crónica y diabetes		
Se recomienda la disminución intensiva del c-LDL con una combinación de estatina/ezetimiba.	I	A
Se recomienda un objetivo de PA $\leq 130/80$ para reducir el riesgo de ECV y albuminuria.	I	A
Se recomiendan objetivos personalizados de HbA _{1c} 6,5–8,0% (48–64 mmol/mol) con un objetivo de $< 7,0\%$ (< 53 mmol/mol) para reducir las complicaciones microvasculares, siempre que sea posible.	I	A
Se recomiendan las dosis máximas toleradas de IECA o ARAII.	I	A
Se recomienda un inhibidor del SGLT2 (canagliflozina, empagliflozina, o dapagliflozina) en pacientes con DMT2 e IRC con una TFGe ≥ 20 ml/min/1,73 m ² para reducir el riesgo de ECV y fallo renal.	I	A
Se recomienda la finerenona en adición a un IECA o un ARAII en pacientes con DMT2 y TFGe > 60 ml/min/1,73 m ² y CACu ≥ 30 mg/mmol (≥ 300 mg/g) o TFGe 25-60 ml/min/1,73 m ² y CACu ≥ 3 mg/mmol (≥ 30 mg/g) para reducir los eventos CV y el fallo renal.	I	A
Se recomienda un arGLP-1 con una TFGe > 15 ml/min/1,73 m ² para conseguir un control glucémico adecuado, debido al bajo riesgo de hipoglucemia y a los efectos beneficiosos sobre el peso, el riesgo CV y la albuminuria.	I	A
Se recomienda una dosis baja de ácido acetilsalicílico (75-100 mg una vez al día) en los pacientes con IRC y EA.	I	A
Se recomienda que los pacientes con diabetes se sometan a cribados rutinarios de nefropatía con determinación de TFGe definida por CKD-EPI y CACu.	I	B
Se recomienda el tratamiento médico intensivo o una estrategia inicial intensiva en personas con IRC, diabetes y EC estable moderada o grave, debido a los resultados similares.	I	B
No se recomienda combinar ARAII con IECA.	III	B
Recomendaciones sobre enfermedad arterial periférica y aórtica en los pacientes con diabetes		
<i>Enfermedad arterial de las extremidades inferiores en los pacientes con diabetes</i>		
En pacientes con EEII sintomática, se recomienda el tratamiento antiagregante plaquetario.	I	A
En pacientes con diabetes e ICE, se recomienda evaluar el riesgo de amputación; la puntuación Wif1 es útil.	I	B
Ya que los pacientes con diabetes y EEII tienen un riesgo CV muy alto, se recomienda un objetivo de c-LDL de $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) y una reducción del c-LDL de al menos el 50%.	I	B
Se recomienda el cribado de EEII de forma regular con una evaluación clínica y/o medición del ITB.	I	C
Se recomienda educar a los pacientes con diabetes sobre el cuidado de los pies, especialmente a aquellos con EEII, incluso si son asintomáticos. El reconocimiento precoz de la pérdida de tejido y/o infección y la derivación a un equipo multidisciplinario son obligatorias para mejorar la recuperación de la extremidad.	I	C
Un ITB $\leq 0,90$ confirma EEII, independientemente de los síntomas. En los casos sintomáticos, se recomienda la ecografía doppler como evaluación adicional.	I	C
Cuando el ITB es elevado ($> 1,40$) se recomiendan otras pruebas no invasivas, incluyendo el IDB o la ecografía doppler.	I	C
Se recomienda la ecografía doppler como el método de imagen de primera línea para evaluar la anatomía y el estado hemodinámico de las arterias en las extremidades inferiores.	I	C
En caso de ICE, se recomienda la revascularización siempre que sea posible para salvar la extremidad.	I	C
<i>Enfermedad coronaria en pacientes con diabetes</i>		
En pacientes con diabetes y enfermedad coronaria, se recomienda implementar el mismo proceso diagnóstico y las mismas estrategias de tratamiento (médico, quirúrgico o endovascular) que en los pacientes sin diabetes.	I	C

<i>Aneurisma aórtico</i>		
En pacientes con diabetes y aneurisma aórtico, se recomienda implementar el mismo proceso diagnóstico y las mismas estrategias de tratamiento (médico, quirúrgico o endovascular) que en los pacientes sin diabetes.	I	C
Recomendaciones para los pacientes con diabetes tipo 1 y enfermedad cardiovascular		
En pacientes con DMT1, se recomienda que el ajuste de los antihiperoglucemiantes siga los principios de automanejo por el paciente guiados por un equipo multidisciplinar.	I	C
Se recomienda evitar las hipoglucemias, especialmente en pacientes con ECV establecida.	I	C
Recomendaciones para la atención centrada en las personas en la diabetes		
Se recomiendan los programas de educación estructurados para los pacientes con diabetes con el objetivo de mejorar el conocimiento, el control de la glucosa, el manejo de la enfermedad, y la capacitación de los pacientes.	I	A
Se recomienda la atención centrada en el paciente para facilitar la toma de decisiones conjuntas tomando en consideración las prioridades y los objetivos de las personas.	I	C

ACO no AVK: anticoagulantes orales no antagonistas a la vitamina K; ACO: anticoagulante oral; ARAlI: antagonistas del receptor de angiotensina II; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; AVK: antagonista de la vitamina K; BCC: bloqueador de los canales del calcio; BNP: péptido natriurético tipo B; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CACu: cociente de albúmina-creatinina en orina; CHA2DS2-VASc: *Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (2 points), Diabetes mellitus, Stroke or transient ischaemic attack (2 points), Vascular disease, Age 65–74 years, Sex category (female)*; CKD-EPI, *chronic kidney disease epidemiology*; CV: cardiovascular; DAI: desfibrilador automático implantable; DMT1: diabetes mellitus tipo 1; DMT2: diabetes mellitus tipo 2; DOD: daño de órgano diana; DPP-4: dipeptidil peptidasa-4; EA: enfermedad aterosclerótica; EC: enfermedad coronaria; ECG, electrocardiograma; ECV: enfermedad cardiovascular; EEII: enfermedad arterial de las extremidades inferiores; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FI: ventrículo izquierdo; HbA1c: hemoglobina glicosilada; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST; IC: insuficiencia cardíaca; ICE: isquemia crítica de las extremidades; ICFEl: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida; ICFEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; ICP: intervención coronaria percutánea; IDB: índice dedo-brazo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IM: infarto de miocardio; INRA: inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; IRC: insuficiencia renal crónica; ITB: índice tobillo brazo; NT-proBNP: propéptido natriurético cerebral N-terminal; NYHA: *New York Heart Association*; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PCSK9: proproteína convertidora de subtilisina/kexina tipo 9; SCA: síndrome coronario agudo; SCC: síndrome coronario crónico; SCORE2-Diabetes, type 2 diabetes-specific 10-year CVD risk score; SGLT2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2; SRA: sistema renina-angiotensina; ST: saturación de transferrina; TAPD: tratamiento antiagregante plaquetario doble; TAT: tratamiento antitrombótico triple; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; TRC-D: terapia de resincronización cardíaca con un desfibrilador implantable; TRC-M: terapia de resincronización cardíaca con un marcapasos; Wifl: *Wound (herida); Ischemia (isquemia); foot infection (infección del pie)*.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

18. INDICADORES DE CALIDAD

Los indicadores de calidad son herramientas que se pueden utilizar para evaluar la calidad de la atención, incluyendo los resultados estructurales y procedimentales de la atención⁸³⁸. También se pueden emplear como mecanismos para mejorar la adherencia a las recomendaciones de las guías a través de iniciativas para mejorar la calidad y la evaluación comparativa de los médicos responsables de la atención sanitaria^{839,840}. Como tal, el papel de los indicadores de calidad para mejorar la atención y los resultados de la ECV está cada vez más reconocido por las autoridades sanitarias, las organizaciones profesionales, los clientes y el público⁸³⁸.

La ESC reconoce la necesidad de medir e informar sobre la calidad y los resultados de la atención CV y ha establecido métodos para desarrollar los indicadores de calidad de la ESC con el objetivo de cuantificar la atención y los resultados de las ECV⁸³⁸. Hasta la fecha, la ESC ha desarrollado indicadores de calidad para ciertas ECV en paralelo con el desarrollo de las GPC de la ESC⁸⁴¹⁻⁸⁴⁴.

El objetivo de la ESC es conciliar los indicadores de calidad para las diversas ECV e integrarlos en los registros de la ESC para facilitar datos de entorno clínico sobre los patrones y los resultados de la atención de las ECV en toda Europa⁸⁴⁵.

19. MATERIAL SUPLEMENTARIO

El [material suplementario](#) está disponible en el *European Heart Journal*.

20. DECLARACIÓN SOBRE LA DISPONIBILIDAD DE LOS DATOS

No se han generado o analizado datos nuevos para apoyar la presente investigación.

21. INFORMACIÓN SOBRE LOS AUTORES

Afiliaciones de los autores/miembros del grupo de trabajo:
Katharina Schütt, *Department of Internal Medicine I Cardiology, RWTH Aachen University, Aquisgrán, Alemania;* **Dirk Müller-Wieland**, *Department of Internal Medicine I Cardiology, RWTH Aachen University, Aquisgrán, Alemania;* **Ramzi A. Ajjan**, *Clinical Population and Sciences Department, Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds, Leeds, Reino Unido, Department of Diabetes and Endocrinology, Leeds Teaching Hospitals Trust, Leeds,*

Reino Unido; **Manuel J. Antunes**, Faculty of Medicine, University of Coimbra, Coimbra, Portugal; **Ruxandra M. Christodorescu**, Department V Internal Medicine, University of Medicine and Pharmacy V. Babeş, Timișoara, Rumanía; **Research Center Institute of Cardiovascular Diseases**, Timișoara, Rumanía; **Carolyn Crawford** (Reino Unido), Foro de Pacientes de la ESC, **Sophia Antipolis**, Francia; **Emanuele Di Angelantonio**, Department of Public Health and Primary Care University of Cambridge, Cambridge, Reino Unido, **Health Data Science Centre, Human Technopole**, Milán, Italia; **Björn Eliasson**, Institute of Medicine, Sahlgrenska University Hospital, Gotenburgo, Suecia; **Christine Espinola-Klein**, Department of Angiology, Center of Cardiology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Maguncia, Alemania; **Laurent Fauchier**, Cardiology Department Centre Hospitalier Universitaire Trousseau, Université de Tours, Tours, Francia; **Martin Halle**, Preventive Sports Medicine and Sports Cardiology, Technical University of Munich, Múnich, Alemania; **William G. Herrington**, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Oxford, Reino Unido; **Alexandra Kautzky-Willer**, Department of Medicine III, Medical University of Vienna, Viena, Austria, Institute for Gender Medicine, La pura women's health resort Kamptal, Gars am Kamp, Austria; **Ekaterini Lambrinou**, Department of Nursing, Chipre University of Technology, Limasol, Chipre; **Maciej Lesiak**, 1st Department of Cardiology, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Polonia; **Maddalena Lettino**, Cardiothoracic and Vascular Department, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italia; **Darren K. McGuire**, Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Estados Unidos de América, **Parkland Health and Hospital System**, Dallas, Estados Unidos de América; **Wilfried Mullens**, Cardiology, Ziekenhuis Oost Limburg, Genk, Bélgica, Faculty of Medicine and Life Sciences, University Hasselt, Hasselt, Bélgica; **Bianca Rocca**, Section of Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Roma, Italia y **Naveed Sattar**, School of Cardiovascular and Metabolic Health, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido.

22. ANEXO

Grupo del documento científico de la ESC

Incluye a los revisores del documento y a las sociedades cardiacas nacionales de la ESC.

Revisores del documento: Eva Prescott (cocoordinadora de revisión de las GPC) (Dinamarca), Franciasco Cosentino (cocoordinador de revisión de las GPC) (Suecia), Magdy Abdelhamid (Egipto), Victor Aboyans (Francia), Sotiris Antoniou (Reino Unido), Riccardo Asteggiano (Italia), Iris Baumgartner (Suiza), Sergio Buccheri (Suecia), Hector Bueno (España), Jelena Čelutkienė (Lituania), Alaide Chieffo (Italia), Christina Christersson (Suecia), Andrew Coats (Reino Unido), Bernard Cosyns (Bélgica), Martin Czerny (Alemania), Christi Deaton (Reino Unido), Volkmar Falk (Alemania), Brian A. Ference (Reino Unido), Gerasimos Filippatos (Grecia), Miles Fisher (Reino Unido), Heikki Huikuri (Finlandia), Borja Ibanez (España), Tiny Jaarsma (Suecia), Stefan James (Suecia), Kamlesh Khunti (Reino Unido), Lars Køber (Dinamarca), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), Basil S. Lewis (Israel), Maja-Lisa Løchen (Noruega), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (Reino Unido), Richard Mindham (Reino Unido), Lis Neubeck (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Gianfranco Parati (Italia), Agnes A. Pasquet (Bélgica), Carlo Patrono (Italia), Steffen E. Petersen (Reino

Unido), Massimo F. Piepoli (Italia), Amina Rakisheva (Kazajistán), Xavier Rossello (España), Peter Rossing (Dinamarca), Lars Ryden (Suecia), Eberard Standl (Alemania), Lale Tokgozoglul (Turquía), Rhian M. Touyz (Canadá/Reino Unido), Frank Visseren (Países Bajos), Massimo Volpe (Italia), Christiaan Vrints (Bélgica) y Adam Witkowski (Polonia).

Sociedades cardiacas nacionales de la ESC que han participado activamente en el desarrollo de la *Guía ESC 2023 sobre el tratamiento de la enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes*:

Alemania: German Cardiac Society, Malte Kelm; **Armenia:** Armenian Cardiologists Association, Lusine Hazarapetyan; **Austria:** Austrian Society of Cardiology, Andreas Zirlik; **Azerbaián:** Azerbaijan Society of Cardiology, Yasmin Rustamova; **Bélgica:** Belgian Society of Cardiology, Philippe van de Borne; **Bosnia y Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia and Herzegovina, Šekib Sokolović; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Nina Gotcheva; **Chequia:** Czech Society of Cardiology, Michal Vrablík; **Chipre:** Chipre Society of Cardiology, Petros Agathangelou; **Croacia:** Croatian Cardiac Society, Davor Milicic; **Dinamarca:** Danish Society of Cardiology, Morten Schou; **Egipto:** Egiptian Society of Cardiology, Hosam Hasan-Ali; **Eslovaquia:** Slovak Society of Cardiology, Emil Martinka; **Eslovenia:** Slovenian Society of Cardiology, Zlatko Fras; **España:** Sociedad Española de Cardiología, Almudena Castro Conde; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Margus Viigimaa; **Finlandia:** Finnish Cardiac Society, Riikka Lautamäki; **Francia:** French Society of Cardiology, Victor Aboyans; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Zurab Klimiashvili; **Grecia:** Hellenic Society of Cardiology, Gerasimos Siasos; **Hungría:** Hungarian Society of Cardiology, Róbert Gábor Kiss; **Irlanda:** Irish Cardiac Society, Maeve Durkan; **Islandia:** Icelandic Society of Cardiology, Berglind Libungan; **Israel:** Israel Heart Society, Barak Zafrir; **Italia:** Italian Federation of Cardiology, Furio Colivicchi; **Kazajistán:** Association of Cardiologists of Kazajistán, Meiramgul Tundybayeva; **Kirguistán:** Kyrgyz Society of Cardiology, Erkin Mirrakhimov; **Kosovo (República de):** Kosovo Society of Cardiology, Ibadete Bytyçi; **Letonia:** Latvian Society of Cardiology, Karlis Trusinskis; **Líbano:** Lebanese Society of Cardiology, Georges Saadé; **Lituania:** Lituianian Society of Cardiology, Jolita Badarienė; **Luxemburgo:** Luxembourg Society of Cardiology, Cristiana-Astra Banu; **Macedonia del Norte:** The National Society of Cardiology of North Macedonia, Marijan Bosevski; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Caroline Jane Magri; **Marruecos:** Moroccan Society of Cardiology, Mustapha El Hattatoui; **Montenegro:** Montenegro Society of Cardiology, Aneta Boskovic; **Noruega:** Norwegian Society of Cardiology, Eva Cecilie Knudsen; **Países Bajos:** Netherlands Society of Cardiology, Fabrice Martens; **Polonia:** Polish Cardiac Society, Paweł Burchardt; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Ricardo Fontes-Carvalho; **Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte:** British Cardiovascular Society, Stephen Wheatcroft; **República Árabe Siria:** Syrian Cardiovascular Association, Walid Bsata; **Rumanía:** Rumanian Society of Cardiology, Dragos Vinereanu; **San Marino:** San Marino Society of Cardiology, Tatiana Mancini; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Branko Beleslin; **Suecia:** Swedish Society of Cardiology, Linda Mellbin; **Suiza:** Swiss Society of Cardiology, David Carballo; **Túnez:** Tunisian Society of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Fathia Mghaieth; **Turquía:** Turkish Society of Cardiology, Baris Gungor; **Ucrania:** Ukrainian Association of Cardiology, Olena Mitchenko y **Uzbekistán:** Association of Cardiologists of Uzbekistan, Raisa Trigulova. **Comité de la ESC para las guías de práctica clínica (GPC):** Eva Prescott (coordinadora) (Dinamarca), Stefan James (co-coordinador) (Suecia), Elena Arbelo (España), Colin Baigent (Reino Unido), Michael A. Borger (Alemania), Sergio Buccheri (Suecia),

Borja Ibanez (España), Lars Kjøber (Dinamarca), Konstantinos C. Koskinas (Suiza), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (Reino Unido), Richard Mindham (Reino Unido), Lis Neubeck (Reino Unido), Jens Cosedis Nielsen (Dinamarca), Agnes A. Pasquet (Bélgica), Amina Rakisheva (Kazajistán), Bianca Rocca (Italia), Xavier Rosselló (España), Ilonca Vaartjes (Países Bajos), Christiaan Vrints (Bélgica), Adam Witkowski (Polonia) y Katja Zeppenfeld (Países Bajos).

23. AGRADECIMIENTOS

Los coordinadores del Grupo de Trabajo agradecen a Marlo Verket su apoyo en la co-coordinación de este documento.

24. BIBLIOGRAFÍA

- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, *et al.* Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;**65**:1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, *et al.* IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;**183**:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;**103**:150–160. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.001>
- International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;**32**:1327–1334. <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>
- World Health Organization. *Classification of Diabetes Mellitus* 2019. Geneva, Switzerland, 1–36.
- WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. *Use of glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation*. Geneva, Switzerland, 2011.
- American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2021;**44**(Suppl 1):S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
- Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;**26**:S5–S20. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s5>
- Pareek M, Bhatt DL, Nielsen ML, Jagannathan R, Eriksson K-F, Nilsson PM, *et al.* Enhanced predictive capability of a 1-hour oral glucose tolerance test: a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care* 2018;**41**:171–177. <https://doi.org/10.2337/dc17-1351>
- Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, *et al.* Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the US population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010;**33**:562–568. <https://doi.org/10.2337/dc09-1524>
- Arslianian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;**41**:2648–2668. <https://doi.org/10.2337/dc18-0052>
- Krhač M, Lovrenčić MV. Update on biomarkers of glycemic control. *World J Diabetes* 2019;**10**:1–15. <https://doi.org/10.4239/wjd.v10.i1.1>
- Holt RI, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, *et al.* The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021;**44**:2589–2625. <https://doi.org/10.2337/dc21-0043>
- Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, *et al.* Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 2014;**311**:1225–1233. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.1873>
- Foteinopoulou E, Clarke CA, Pattenden RJ, Ritchie SA, McMurray EM, Reynolds RM, *et al.* Impact of routine clinic measurement of serum C-peptide in people with a clinician-diagnosis of type 1 diabetes. *Diabet Med* 2021;**38**:e14449. <https://doi.org/10.1111/dme.14449>
- Kietsirirote N, Pearson S, Campbell M, Ariëns RA, Ajjan RA. Double diabetes: a distinct high-risk group? *Diabetes Obes Metab* 2019;**21**:2609–2618. <https://doi.org/10.1111/dom.13848>
- Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, *et al.* Monogenic diabetes: from genetic insights to population-based precision in care. Reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care* 2020;**43**:3117–3128. <https://doi.org/10.2337/dc20-0065>
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, *et al.* Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;**97**:16–38. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2098>
- Bellis A, Mauro C, Barbato E, Ceriello A, Cittadini A, Morisco C. Stress-induced hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute coronary syndrome: from molecular mechanisms to new therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci* 2021;**22**:775. <https://doi.org/10.3390/ijms22020775>
- Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, *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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09089-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09089-X)
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons-Smit AM, *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. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.027>
- International Association of Diabetes Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;**33**:676–682. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>
- Harreiter J, Fadl H, Kautzky-Willer A, Simmons D. Do women with diabetes need more intensive action for cardiovascular reduction than men with diabetes? *Curr Diab Rep* 2020;**20**:61. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01348-2>
- Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history

- of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;**369**:m1361. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1361>
25. Lowe WL, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, *et al.* Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 2018;**320**:1005–1016. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11628>
 26. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019;**62**: 905–914. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4840-2>
 27. Tobias DK, Stuart JJ, Li S, Chavarro J, Rimm EB, Rich-Edwards J, *et al.* Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US women. *JAMA Intern Med* 2017;**177**:1735–1742. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2790>
 28. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2019;**5**:47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
 29. Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, *et al.* Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2018;**15**:e1002488. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002488>
 30. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, *et al.* 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am College Cardiol* 2013;**61**:e78–e140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>
 31. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;**37**:267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
 32. Zhou M, Liu J, Hao Y, Liu J, Huo Y, Smith SC, *et al.* Prevalence and in-hospital outcomes of diabetes among patients with acute coronary syndrome in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. *Cardiovasc Diabetol* 2018;**17**:147. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0793-x>
 33. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, *et al.* Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019;**140**: e294–e324. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000691>
 34. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, *et al.* Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;**14**: 133. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0296-y>
 35. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007;**167**: 1545–1551. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1545>
 36. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, *et al.* Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;**34**:145–150. <https://doi.org/10.2337/dci10-1206>
 37. Preiss D, Sattar N. Diabetic microvascular complications as simple indicators of risk for cardiovascular outcomes and heart failure. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:555–556. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30097-3)
 38. Tabák AG, Brunner EJ, Lindbohm JV, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Sattar N, *et al.* Risk of macrovascular and microvascular disease in diabetes diagnosed using oral glucose tolerance test with and without confirmation by hemoglobin A1c: the Whitehall II cohort study. *Circulation* 2022;**146**:995–1005. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059430>
 39. Mak K-H, Vidal-Petiot E, Young R, Sorbets E, Greenlaw N, Ford I, *et al.* Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1795–1806. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab011>
 40. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, *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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
 41. Chan JC, Lim L-L, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, *et al.* The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet* 2020;**396**:2019–2082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32374-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6)
 42. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willeit P, Butterworth AS, Bansal N, *et al.* Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;**314**:52–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>
 43. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilo HJ, Chalmers J, Heerspink HJL, *et al.* Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;**380**: 1662–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)
 44. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, *et al.* Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;**4**:588–597. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30057-2)
 45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;**102**(Suppl 5S):S1–S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
 46. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievre M, Zoungas S, *et al.* Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2011;**18**:393–398. <https://doi.org/10.1177/1741826710394270>
 47. Berkelmans GF, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FL, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, *et al.* Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than

- 500 000 patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2019;**40**:2899–2906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy839>
48. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;**42**:3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
49. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;**42**:2439–2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
50. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023 May 29;ehad260. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>. Epub ahead of print.
51. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;**42**:2455–2467. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
52. Østergaard HB, Hageman SHJ, Read SH, Taylor O, Pennells L, Kaptoge S, *et al.* Estimating individual lifetime risk of incident cardiovascular events in adults with type 2 diabetes: an update and geographical calibration of the DIABetes Lifetime perspective model (DIAL2). *Eur J Prev Cardiol* 2023;**30**:61–69. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac232>
53. Ling J, Koye D, Buizen L, Khunti K, Montvida O, Paul SK. Temporal trends in co-morbidities and cardiometabolic risk factors at the time of type 2 diabetes diagnosis in the UK. *Diabetes Obes Metab* 2021;**23**:1150–1161. <https://doi.org/10.1111/dom.14323>
54. Wannamethee SC, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011;**171**:404–410. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.2>
55. Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Progr Cardiovasc Dis* 2019;**62**:306–314. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.001>
56. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, *et al.* Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:145–154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
57. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:801–809. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70156-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70156-1)
58. Look AHEAD Research Group. Effects of intensive lifestyle intervention on all-cause mortality in older adults with type 2 diabetes and overweight/obesity: results from the Look AHEAD Study. *Diabetes Care* 2022;**45**:1252–1259. <https://doi.org/10.2337/dc21-1805>
59. Patel KV, Bahnson JL, Gaussoin SA, Johnson KC, Pi-Sunyer X, White U, *et al.* Association of baseline and longitudinal changes in body composition measures with risk of heart failure and myocardial infarction in type 2 diabetes: findings from the Look AHEAD Trial. *Circulation* 2020;**142**:2420–2430. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050941>
60. Wills AC, Arreola EV, Olaiya MT, Curtis JM, Hellgren MI, Hanson RL, *et al.* Cardiorespiratory fitness, BMI, mortality, and cardiovascular disease in adults with overweight/obesity and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2022;**54**:994–1001. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002873>
61. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, *et al.* Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;**391**:541–551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)
62. Karjalainen JJ, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Piira O-P, Lepojärvi ES, Perkiömäki JS, *et al.* Effects of physical activity and exercise training on cardiovascular risk in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;**38**:706–715. <https://doi.org/10.2337/dc14-2216>
63. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, *et al.* 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020;**41**:255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
64. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;**115**:1447–1463. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.031>
65. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KV, Ali MK. Global diabetes prevention interventions: a systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care* 2018;**41**:1526–1534. <https://doi.org/10.2337/dc17-2222>
66. Khera R, Pandey A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Neeland IJ, *et al.* Effects of weight-loss medications on cardiometabolic risk profiles: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;**154**:1309–1319.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.024>
67. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, *et al.* Sodium-glucose co-transporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;**372**:m4573. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>
68. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, *et al.* Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;**387**:205–216. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
69. Lundgren JR, Janus C, Jensen SB, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, *et al.* Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;**384**:1719–1730. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028198>
70. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.* Liraglutide and cardiovascular outcomes

- in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;**375**: 311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
71. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, *et al.* Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**: 2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
72. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, *et al.* Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; **375**:1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
73. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, Thomas AJ, Connett JE, Bantle JP, *et al.* Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the diabetes surgery study. *JAMA* 2018;**319**:266–278. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20813>
74. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;**273**: 219–234. <https://doi.org/10.1111/joim.12012>
75. Carlsson LM, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson P-A, Taube M, *et al.* Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. *N Engl J Med* 2020;**383**:1535–1543. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002449>
76. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, *et al.* Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet* 2021;**397**:1830–1841. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00591-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00591-2)
77. Doumouras AC, Wong JA, Paterson JM, Lee Y, Sivapathasundaram B, Tarride J-E, *et al.* Bariatric surgery and cardiovascular outcomes in patients with obesity and cardiovascular disease: a population-based retrospective cohort study. *Circulation* 2021;**143**: 1468–1480. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052386>
78. Liakopoulos V, Franzén S, Svensson A-M, Miftaraj M, Ottosson J, Näslund I, *et al.* Pros and cons of gastric bypass surgery in individuals with obesity and type 2 diabetes: nationwide, matched, observational cohort study. *BMJ Open* 2019;**9**:e023882. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023882>
79. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, *et al.* Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:344–355. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)
80. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;**165**:491–500. <https://doi.org/10.7326/M16-0361>
81. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JH, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, *et al.* Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;**136**:e1–e23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510>
82. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, *et al.* Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;**378**:e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
83. Qian F, Liu G, Hu FB, Bhupathiraju SN, Sun Q. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;**179**:1335–1344. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2195>
84. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, *et al.* Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019;**393**:447–492. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
85. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, *et al.* Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet* 2022;**399**:1876–1885. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00122-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00122-2)
86. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, *et al.* n–3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;**367**: 309–318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203859>
87. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n–3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;**379**:1540–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804989>
88. Malik VS, Li Y, Pan A, De Koning L, Schernhammer E, Willett WC, *et al.* Long-term consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages and risk of mortality in US adults. *Circulation* 2019;**139**:2113–2125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037401>
89. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, *et al.* Association between soft drink consumption and mortality in 10 European countries. *JAMA Intern Med* 2019;**179**:1479–1490. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2478>
90. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, *et al.* Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;**391**:1513–1523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X)
91. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, *et al.* Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019;**393**:1831–1842. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31772-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31772-0)
92. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, *et al.* Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;**349**:g4164. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4164>
93. Evangelista LS, Jose MM, Sallam H, Serag H, Golovko G, Khanipov K, *et al.* High-protein vs. standard-protein diets in overweight and obese patients with heart failure and diabetes mellitus: findings of the Pro-HEART trial. *ESC Heart Fail* 2021;**8**:1342–1348. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13213>
94. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, *et al.* Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014;**37**(Suppl 1):S120–S143. <https://doi.org/10.2337/dcl4-S120>

95. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am College Cardiol* 2020;**75**: 632–647. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.055>
96. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, *et al.* Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2021;**385**:1067–1077. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105675>
97. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Tj A, *et al.* Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;**172**:1285–1295. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3130>
98. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, *et al.* Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;**5**:e002495. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002495>
99. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, De Gonzalez AB, Viswanathan K, *et al.* Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;**175**:959–967. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0533>
100. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard J-C, Oriol M, Gaspoz J-M, *et al.* Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;**49**:1262–1267. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094306>
101. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, *et al.* Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;**304**:2253–2262. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1710>
102. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, *et al.* 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: the Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;**42**:17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
103. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, *et al.* Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;**39**:2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dci16-1728>
104. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, *et al.* Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:460–495. <https://doi.org/10.1177/2047487320913379>
105. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, Nielsen JS, Thomsen C, Pedersen BK, *et al.* The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2013;**36**:228–236. <https://doi.org/10.2337/dci12-0658>
106. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, *et al.* American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;**43**:1334–1359. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318213fefb>
107. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, *et al.* Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:230–245. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab007>
108. Kemps H, Kränkel N, Dörr M, Moholdt T, Wilhelm M, Paneni F, *et al.* Exercise training for patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: what to pursue and how to do it. A Position Paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:709–727. <https://doi.org/10.1177/2047487318820420>
109. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 2013;**113**:147–155. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2421-x>
110. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, *et al.* Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:1270. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001939>
111. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, *et al.* Association between bout duration of physical activity and health: systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;**51**:1213. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001933>
112. Cradock KA, ÓLaighin G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KAM. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;**14**:18. <https://doi.org/10.1186/s12966-016-0436-0>
113. Howlett N, Trivedi D, Troop NA, Chater AM. Are physical activity interventions for healthy inactive adults effective in promoting behavior change and maintenance, and which behavior change techniques are effective? A systematic review and meta-analysis. *Transl Behav Med* 2019;**9**:147–157. <https://doi.org/10.1093/tbm/ibyo10>
114. Brickwood K-J, Watson G, O'Brien J, Williams AD. Consumer-based wearable activity trackers increase physical activity participation: systematic review and meta-analysis. *JMIR mHealth uHealth* 2019;**7**:e11819. <https://doi.org/10.2196/11819>
115. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;**31**: 1985–1992. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.030>
116. Murray EM, Whellan DJ, Chen H, Bertoni AG, Duncan P, Pastva AM, *et al.* Physical rehabilitation in older patients hospitalized with acute heart failure and diabetes: insights from REHAB-HF. *Am J Med* 2022;**135**:82–90. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.08.001>
117. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014;**44**: 487–499. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0128-8>

118. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;**290**:86–97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>
119. Choi JW, Han E, Kim TH. Association of smoking cessation after new-onset type 2 diabetes with overall and cause-specific mortality among Korean men: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;**8**:e001249. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001249>
120. Kim MK, Han K, Kim B, Kim J, Kwon H-S. Effects of exercise initiation and smoking cessation after new-onset type 2 diabetes mellitus on risk of mortality and cardiovascular outcomes. *Sci Rep* 2022;**12**:1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14603-1>
121. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferrero S, et al. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J* 2014;**35**:1411–1420. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu051>
122. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;**10**: e002458. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458>
123. Gotts JE, Jordt S-E, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019;**366**:l5275. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5980>
124. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Ioakeimidis N, Tsalamandris S, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:1219–1228. <https://doi.org/10.1177/2047487319832975>
125. Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2018;**121**:1105–1111. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.017>
126. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;**329**:977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>
127. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;**352**:837–853. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
128. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
129. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60576-4)
130. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;**37**:9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>
131. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Coprogression of cardiovascular risk factors in type 1 diabetes during 30 years of follow-up in the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2016;**39**:1621–1630. <https://doi.org/10.2337/dc16-0502>
132. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**359**:1577–1589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
133. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:431–437. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)
134. Turnbull F, Abraira C, Anderson R, Byington R, Chalmers J, Duckworth W, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;**52**:2288–2298. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>
135. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010;**375**:481–489. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61969-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61969-3)
136. Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper M, Colagiuri S, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012;**55**:636–643. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2404-1>
137. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)
138. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;**42**:1593–1603. <https://doi.org/10.2337/dc19-0028>
139. Standl E, Stevens SR, Armstrong PW, Buse JB, Chan JC, Green JB, et al. Increased risk of severe hypoglycemic events before and after cardiovascular outcomes in TECOS suggests an at-risk type 2 diabetes frail patient phenotype. *Diabetes Care* 2018;**41**:596–603. <https://doi.org/10.2337/dc17-1778>
140. Standl E, Stevens SR, Lohngygina Y, Bethel MA, Buse JB, Gustavson SM, et al. Confirming the bidirectional nature of the association between severe hypoglycemic and cardiovascular events in type 2 diabetes: insights from EXSCEL. *Diabetes Care* 2020;**43**:643–652. <https://doi.org/10.2337/dc19-1079>
141. Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, Mellbin L, et al. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care* 2017;**40**:1233–1240. <https://doi.org/10.2337/dc17-0245>
142. Hanssen NM, Kraakman MJ, Flynn MC, Nagareddy PR, Schalkwijk CC, Murphy AJ. Postprandial glucose spikes, an important contributor to cardiovascular disease in diabetes? *Front Cardiovasc Med* 2020;**7**:570553. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.570553>
143. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;**32**:381–386. <https://doi.org/10.2337/dc08-1671>

144. Kosiborod M. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;**47**:185–202. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.11.002>
145. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Effects of in-sulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;**17**:1337–1344. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015067>
146. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, *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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi199>
147. Caturano A, Galiero R, Pafundi PC, Cesaro A, Vetrano E, Palmiero G, *et al.* Does a strict glycemic control during acute coronary syndrome play a cardioprotective effect? Pathophysiology and clinical evidence. *Diabetes Res Clin Practice* 2021;**178**:108959. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108959>
148. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, *et al.* Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**376**:1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>
149. Stancoven A, McGuire DK. Preventing macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus: glucose control and beyond. *Am J Cardiol* 2007;**99**:S5–S11. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.04.005>
150. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, *et al.* Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;**384**:129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
151. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, *et al.* Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
152. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, *et al.* Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**380**:347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
153. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoin S, Heerspink HJ, Charytan DM, *et al.* Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;**380**:2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
154. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, *et al.* Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**:1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>
155. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S, *et al.* Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;**6**:148–158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
156. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, *et al.* 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am College Cardiol* 2018;**72**:3200–3223. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.020>
157. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;**45**(Suppl 1):S144–S174. <https://doi.org/10.2337/dc22-S010>
158. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, *et al.* Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;**373**: 2247–2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>
159. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, *et al.* Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**:1228–1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>
160. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, *et al.* Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;**392**:1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)
161. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;**394**:121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
162. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FC, Franco DR, *et al.* Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;**381**:841–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>
163. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with efpeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;**385**:896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>
164. Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, Branch KR, Del Prato S, Khurmi NS, *et al.* Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:653–662. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)
165. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;**366**:1279–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)
166. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;**298**:1180–1188. <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1180>
167. Zhou Y, Huang Y, Ji X, Wang X, Shen L, Wang Y. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;**105**: 1670–1681. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgz252>
168. de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, Visseren FL, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2017;**16**:134. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>

169. Lin M-H, Yang H-Y, Yen C-L, Wu C-Y, Jenq C-C, Kuo G, *et al.* Pioglitazone is associated with lower major adverse cardiovascular and cerebrovascular events than DPP4-inhibitors in diabetic patients with end-stage renal disease: a Taiwan Nationwide Cohort Study, 2006–2016. *J Clin Med* 2020;**9**:3578. <https://doi.org/10.3390/jcm9113578>
170. Rydén L, Thraínsdóttir I, Swedberg K. Adjudication of serious heart failure in patients from PROactive. *Lancet* 2007;**369**:189–190. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60106-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60106-8)
171. McGuire DK, Abdullah SM, See R, Snell PG, McGavock J, Szczepaniak LS, *et al.* Randomized comparison of the effects of rosiglitazone vs. placebo on peak integrated cardiovascular performance, cardiac structure, and function. *Eur Heart J* 2010;**31**: 2262–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq228>
172. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, *et al.* Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;**369**:1317–1326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
173. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, *et al.* Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;**369**:1327–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>
174. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, *et al.* Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**373**:232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
175. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, *et al.* Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**321**:69–79. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
176. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, *et al.* Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;**130**:1579–1588. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>
177. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, *et al.* Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; **385**:2067–2076. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62225-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62225-X)
178. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB, *et al.* Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:126–135. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0103>
179. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, *et al.* Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2019; **139**:351–361. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352>
180. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, *et al.* Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;**322**:1155–1166. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>
181. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, *et al.* Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**: 723–732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>
182. Gore MO, McGuire DK. Resolving drug effects from class effects among drugs for type 2 diabetes mellitus: more support for cardiovascular outcome assessments. *Eur Heart J* 2011;**32**:1832–1834. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr019>
183. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;**352**:854–865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
184. Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;**60**:1620–1629. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4337-9>
185. Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:1–16. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0900-7>
186. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, *et al.* Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;**32**:1900–1908. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077>
187. Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfield J, Rosenstock J, Díaz R, *et al.* Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:3137–3144. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs332>
188. ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015;**38**:22–28. <https://doi.org/10.2337/dc14-1329>
189. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, *et al.* Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;**384**: 117–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
190. Tuttle KR, Brosius FC III, Cavender MA, Fioretto P, Fowler KJ, Heerspink HJ, *et al.* SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Diabetes* 2021; **70**:1–16. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0040>
191. Ferrannini G, De Bacquer D, Vynckier P, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, *et al.* Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE surveys. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01233-6>
192. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, *et al.* 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020;**75**:1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
193. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the

- management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;**39**:3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
194. 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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337>
195. Grenet G, Le H, Bejan-Angoulvant T, Erpeldinger S, Boussageon R, Kassaï B, *et al.* Association between difference in blood pressure reduction and risk of cardiovascular events in a type 2 diabetes population: a meta-regression analysis. *Diabetes Metab* 2019;**45**:550–556. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.05.003>
196. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;**313**:603–615. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18574>
197. Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, *et al.* Degree of blood pressure reduction and recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;**85**:1284–1285. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307856>
198. Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, *et al.* Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am College Cardiol* 2012;**59**:74–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.040>
199. Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, *et al.* Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014;**37**:1721–1728. <https://doi.org/10.2337/dc13-2334>
200. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, *et al.* Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1563–1574. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
201. Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Emrich I, *et al.* Renal outcomes and blood pressure patterns in diabetic and nondiabetic individuals at high cardiovascular risk. *J Hypertension* 2021;**39**:766–774. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002697>
202. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10—should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertension* 2017;**35**:922–944. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001276>
203. Ilkun OL, Greene T, Cheung AK, Whelton PK, Wei C, Boucher RE, *et al.* The influence of baseline diastolic blood pressure on the effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;**43**:1878–1884. <https://doi.org/10.2337/dc19-2047>
204. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;**398**:1053–1064. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8)
205. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, *et al.* Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;**344**:3–10. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440101>
206. Kastorini C-M, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am College Cardiol* 2011;**57**: 1299–1313. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.073>
207. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, *et al.* Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013;**11**:207. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-207>
208. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C, *et al.* Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med* 2018;**48**:1781–1797. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0930-4>
209. Beamish AJ, Olbers T, Kelly AS, Inge TH. Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol* 2016;**13**:730–743. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.162>
210. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, *et al.* Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;**34**:1481–1486. <https://doi.org/10.2337/dc10-2415>
211. Allhat Officers and Coordinators for the Allhat Collaborative Research Group, The Antihypertensive Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;**288**:2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>
212. Wright JT, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, *et al.* Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;**168**:207–217. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.66>
213. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, *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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08090-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08090-X)
214. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ β -blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;**24**: 2091–2096. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.12.2091>

215. Östergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, *et al.* The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertension* 2008;**26**:2103–2111. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328310e0d9>
216. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, *et al.* Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am College Cardiol* 2010;**56**:77–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.046>
217. Kunimura A, Himuro N, Fujiyoshi A, Segawa H, Ohnishi H, Saitoh S. The effects of renin-angiotensin system inhibitors on mortality, cardiovascular events, and renal events in hypertensive patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension Res* 2019;**42**:669–680. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0234-6>
218. Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;**122**:290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>
219. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, *et al.* Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;**3**:CD009868. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009868.pub3>
220. Jackson AM, Hund PS, Anand IS, Düngen H-D, Lam CS, Lefkowitz MP, *et al.* Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021;**42**:3741–3752. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab499>
221. Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, *et al.* Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;**15**:737–749. <https://doi.org/10.1111/dom.12085>
222. Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, Markou MI, Hatziagelaki EE, Grassos CA, *et al.* Blood pressure-lowering effect of newer antihyperglycemic agents (SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors). *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;**21**:123–137. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00423-z>
223. Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;**6**:e004007. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004007>
224. Ye N, Jardine MJ, Oshima M, Hockham C, Heerspink HJ, Agarwal R, *et al.* Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease: insights from the CREDENCE trial. *Circulation* 2021;**143**:1735–1749. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048740>
225. Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, *et al.* 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. *Circulation* 2019;**139**:2089–2097. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076>
226. Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019;**42**:693–700. <https://doi.org/10.2337/dc18-2207>
227. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, *et al.* 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;**39**:3165–3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
228. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, *et al.* Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;**72**:24–43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>
229. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, *et al.* Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;**386**:1781–1792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>
230. Wright AK, Welsh P, Gill JM, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, *et al.* Age-, sex- and ethnicity-related differences in body weight, blood pressure, HbA1c and lipid levels at the diagnosis of type 2 diabetes relative to people without diabetes. *Diabetologia* 2020;**63**:1542–1553. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05169-6>
231. Gerdtts E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, *et al.* Sex differences in arterial hypertension: a scientific statement from the ESC Council on Hypertension, the European Association of Preventive Cardiology, Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, the ESC Council for Cardiology Practice, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2022;**43**:4777–4788. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac470>
232. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, *et al.* Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;**310**:959–968. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
233. Lindholt JS, Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;**390**:2256–2265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32250-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32250-X)
234. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels—updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertension* 2016;**34**:613–622. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000881>
235. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertension* 2014;**32**:2285–2295. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>
236. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, *et al.* Follow-up of blood pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;**371**:1392–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>
237. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, *et al.* Intensive and standard blood pressure

- targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;**172**:1296–1303. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3147>
238. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, *et al*. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;**387**:435–443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)
239. Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. *Diabetologia* 2018;**61**:517–525. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4537-3>
240. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, *et al*. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;**362**:1575–1585. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>
241. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, *et al*. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;**375**:1173–1181. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62100-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62100-0)
242. McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz C, Hodgkinson J, *et al*. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet* 2018;**391**:949–959. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30309-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30309-X)
243. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;**47**:846–853. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb>
244. Chiesa ST, Charakida M, McLoughlin E, Nguyen HC, Georgiopoulos G, Motran L, *et al*. Elevated high-density lipoprotein in adolescents with type 1 diabetes is associated with endothelial dysfunction in the presence of systemic inflammation. *Eur Heart J* 2019;**40**: 3559–3566. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz114>
245. Chait A, Goldberg I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions. *Curr Diab Rep* 2017;**17**:112. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0942-8>
246. Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, De Boer IH, *et al*. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015;**132**:691–718. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000230>
247. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)
248. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Kearney P, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, *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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)
249. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;**385**:1397–1405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
250. Jones P, Kafonek S, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;**81**:582–587. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00965-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00965-X)
251. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, *et al*. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;**375**:735–742. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6)
252. Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, *et al*. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;**5**:e000438. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000438>
253. Hero C, Rawshani A, Svensson A-M, Franzén S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, *et al*. Association between use of lipid-lowering therapy and cardiovascular diseases and death in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016;**39**:996–1003. <https://doi.org/10.2337/dc15-2450>
254. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**: 2005–2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13636-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13636-7)
255. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, Daneman D, Dawson S, Donaghue KC, *et al*. ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017; **377**:1733–1745. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703518>
256. Moon J, Cohen Sedgh R, Jackevicius CA. Examining the nocebo effect of statins through statin adverse events reported in the food and drug administration adverse event reporting system. *Circ Cardiovasc Quality Outcomes* 2021;**14**:e007480. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007480>
257. Reston JT, Buelt A, Donahue MP, Neubauer B, Vagichev E, McShea K. Interventions to improve statin tolerance and adherence in patients at risk for cardiovascular disease: a systematic review for the 2020 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense Guidelines for Management of Dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2020;**173**:806–812. <https://doi.org/10.7326/M20-4680>
258. Ali AH, Younis N, Abdallah R, Shaer F, Dakroub A, Ayoub MA, *et al*. Lipid-lowering therapies for atherosclerosis: statins, fibrates, ezetimibe and PCSK9 monoclonal antibodies. *Curr Med Chem* 2021;**28**:7427–7445. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210222092628>
259. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, *et al*. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;**372**:2387–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
260. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, *et al*. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy

- International Trial). *Circulation* 2018;**137**:1571–1582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>
261. Semova I, Levenson AE, Krawczyk J, Bullock K, Williams KA, Wadwa RP, *et al.* Type 1 diabetes is associated with an increase in cholesterol absorption markers but a decrease in cholesterol synthesis markers in a young adult population. *J Clin Lipidol* 2019;**13**:940–946. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.09.008>
262. Durairaj A, Sabates A, Nieves J, Moraes B, Baum S. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and its inhibitors: a review of physiology, biology, and clinical data. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;**19**:58. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0556-0>
263. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**376**:1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
264. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, *et al.* Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;**379**: 2097–2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
265. Rosenson RS, Daviglius ML, Handelsman Y, Pozzilli P, Bays H, Monsalvo ML, *et al.* Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. *Diabetologia* 2019;**62**:948–958. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4856-7>
266. Lorenzatti AJ, Monsalvo ML, López JAG, Wang H, Rosenson RS. Effects of evolocumab in individuals with type 2 diabetes with and without atherogenic dyslipidemia: an analysis from BANTING and BERSON. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:94. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01287-6>
267. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, *et al.* Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;**380**: 1022–1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
268. Colhoun HM, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Ray KK, Tinahones FJ, *et al.* Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc Diabetol* 2020;**19**:14. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-0991-1>
269. Khan SU, Rahman H, Okunrintemi V, Riaz H, Khan MS, Sattur S, *et al.* Association of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering therapies and risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e011581. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011581>
270. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, d'Emden M, Tse D, *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. <https://doi.org/10.2337/dco8-1543>
271. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, Amarencio P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; **57**:267–272. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318202709f>
272. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR α modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2020;**22**:5. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0823-5>
273. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarencio P, Elam M, *et al.* Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018;**206**: 80–93. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.011>
274. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, *et al.* Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;**380**:11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
275. Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, Philip S, Jiao L, Doyle J, *et al.* Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl* 2020;**22**-(Suppl J):J34–J48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa117>
276. Steg PG, Bhatt DL. The reduction in cardiovascular risk in REDUCE-IT is due to eicosapentaenoic acid in icosapent ethyl. *Eur Heart J* 2021;**42**:4865–4866. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab760>
277. Warden BA, Duell PB. Inclisiran: a novel agent for lowering apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021;**78**:e157–e174. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001053>
278. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, *et al.* Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;**382**:1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
279. ClinicalTrials.gov. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes among People with Cardiovascular Disease (ORION-4). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234> (19 April 2022)
280. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, *et al.* Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;**7**:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
281. Masson W, Lobo M, Lavallo-Cobo A, Masson G, Molinero G. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Practice* 2020; **168**:108369. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108369>
282. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJ, *et al.* Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;**388**: 1353–1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
283. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, *et al.* Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;**55**:473–480. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.111401>
284. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, *et al.* Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;**3**:e000759. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000759>
285. Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am College Cardiol* 2021;**77**:1439–1450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.027>

286. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, *et al.* Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**: 618–628. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30158-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30158-5)
287. Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Stroes E, Sattar N, Preiss D, *et al.* Comparison of PCSK9 inhibitor evolocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients: design of the goal achievement after utilizing an anti-PCSK9 antibody in statin-intolerant subjects 3 (GAUSS-3) trial. *Clin Cardiol* 2016;**39**:137–144. <https://doi.org/10.1002/clc.22518>
288. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, *et al.* Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;**9**: 758–769. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
289. Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2017;**16**:1–17. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0515-9>
290. Rocca B, Patrono C. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a new perspective. *Diabetes Res Clin Practice* 2020;**160**:108008. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108008>
291. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
292. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;**379**:1529–1539. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>
293. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, *et al.* Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;**398**:1133–1146. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4)
294. Parish S, Mafham M, Offer A, Barton J, Wallendszus K, Stevens W, *et al.* Effects of aspirin on dementia and cognitive function in diabetic patients: the ASCEND trial. *Eur Heart J* 2022;**43**:2010–2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac179>
295. Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, *et al.* Coronary artery calcium for personalized allocation of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in 2019: the MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2020;**141**:1541–1553. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010>
296. Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, Mejlidal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, *et al.* Five-year outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) trial. *N Engl J Med* 2022;**387**:1385–1394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
297. Denissen SJ, Van Der Aalst CM, Vonder M, Gratama JWC, Adriaansen HJ, Kuijpers D, *et al.* Screening for coronary artery calcium in a high-risk population: the ROBINSICA trial. *Eur J Prev Cardiol* 2021;**28**:1155–1159. <https://doi.org/10.1177/2047487320932263>
298. Marwick TH, Whitmore K, Nicholls SJ, Stanton T, Mitchell G, Tonkin A, *et al.* Rationale and design of a trial to personalize risk assessment in familial coronary artery disease. *Am Heart J* 2018;**199**:22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.09.011>
299. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, *et al.* 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;**41**:407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
300. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, *et al.* Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;**384**: 1981–1990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>
301. Current-Oasis 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;**363**:930–942. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909475>
302. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, *et al.* Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;**381**:1309–1320. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077>
303. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, *et al.* Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019;**394**:1169–1180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31887-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31887-2)
304. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;**377**:1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
305. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S, *et al.* Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial. *Circulation* 2020;**141**:1841–1854. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448>
306. Lu H, Guan W, Zhou Y, Tang Z, Bao H. Cangrelor or clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Ther* 2019;**10**:937–950. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0593-7>
307. Abtan J, Steg PG, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Hamm CW, *et al.* Efficacy and safety of cangrelor in preventing periprocedural complications in patients with stable angina and acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the CHAMPION PHOENIX trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1905–1913. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.06.046>
308. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, *et al.* 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;**40**: 87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
309. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, *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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq325>
310. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients

- with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;**357**:2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
311. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**361**: 1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
312. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, *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. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061>
313. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, *et al.* Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;**381**:1524–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>
314. Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, *et al.* Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014;**35**: 2083–2093. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu160>
315. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, *et al.* Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non–ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;**110**:1202–1208. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140675.85342.1B>
316. Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, *et al.* Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;**392**:940–949. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0)
317. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, *et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;**372**: 1791–1800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
318. Khan SU, Singh M, Valavoor S, Khan MU, Lone AN, Khan MZ, *et al.* Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents: a systematic review and network meta-analysis. *Circulation* 2020;**142**:1425–1436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046308>
319. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, *et al.* Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS–TIMI 54. *J Am College Cardiol* 2016;**67**:2732–2740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.529>
320. Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, *et al.* Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;**390**:1747–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
321. Hein R, Gross L, Aradi D, Rieber J, Hadamitzky M, Merkely B, *et al.* Diabetes and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the randomised TROPICAL-ACS trial. *EuroIntervention* 2019;**15**: e513–e521. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-01077>
322. Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, *et al.* Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;**367**: 2100–2109. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209979>
- 322a. Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, *et al.*; ANTARCTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2016; **388**:2015–2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31323-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31323-X)
323. Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, James S, Winters KJ, Jakubowski JA, *et al.* Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am College Cardiol* 2008;**52**:1968–1977. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.068>
324. Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, *et al.* Prasugrel achieves greater and faster P2Y₁₂ receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;**29**:21–30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm545>
325. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;**324**:71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
326. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;**308**:81–106. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6943.1540>
327. Gwon H-C, Hahn J-Y, Park KW, Song YB, Chae I-H, Lim D-S, *et al.* Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;**125**:505–513. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022>
328. Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, *et al.* Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;**125**:2015–2026. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589>
329. Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann F-J, Han Y, Adriaenssens T, *et al.* ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;**36**:1252–1263. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu523>
330. Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, *et al.* Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;**9**:e003145. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003145>

331. Hong S-J, Shin D-H, Kim J-S, Kim B-K, Ko Y-G, Choi D, *et al.* 6-month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**:1438–1446. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.036>
332. Byrne RA, Neumann F-J, Mehilli J, Piniuck S, Wolff B, Tiroch K, *et al.* Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;**381**:461–467. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61964-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61964-3)
333. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;**348**:1329–1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3)
334. Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, *et al.* Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;**319**:1677–1686. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3197>
335. Held C, Åsenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am College Cardiol* 2011;**57**:672–684. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.029>
336. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, *et al.* Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;**371**:2155–2166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>
337. Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, *et al.* Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;**333**:726. <https://doi.org/10.1136/bmj.38947.697558.AE>
338. Han Y, Liao Z, Li Y, Zhao X, Ma S, Bao D, *et al.* Magnetically controlled capsule endoscopy for assessment of antiplatelet therapy-induced gastrointestinal injury. *J Am College Cardiol* 2022;**79**:116–128. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.028>
339. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, *et al.* Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019;**380**:1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
340. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, *et al.* Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;**375**:2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
341. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, *et al.* Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;**394**:1335–1343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0)
342. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GY, Ellis SG, Kimura T, *et al.* Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;**377**:1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
343. Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagres N, Hindricks G, Collet J-P, *et al.* Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020;**22**:33–46. <https://doi.org/10.1093/europace/euz259>
344. Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, *et al.* Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;**40**:3757–3767. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz732>
345. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman J-P, *et al.* Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;**381**:1107–1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1)
346. Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, *et al.* Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;**375**:35–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603060>
347. Soriano LC, Fowkes FGR, Allum AM, Johansson S, Rodríguez LAG. Predictors of bleeding in patients with symptomatic peripheral artery disease: a cohort study using the health improvement network in the United Kingdom. *Thromb Haemost* 2018;**118**:1101–1112. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646923>
348. Lanas A, García-Rodríguez L-A, Arroyo M-T, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, *et al.* Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;**55**:1731–1738. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>
349. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>
350. Gaist D, Rodríguez LAG, Hellfritzsche M, Poulsen FR, Halle B, Hallas J, *et al.* Association of antithrombotic drug use with subdural hematoma risk. *JAMA* 2017;**317**:836–846. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0639>
351. Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, *et al.* Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;**3**:231–241. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2)
352. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, *et al.* Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019;**157**:403–412. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041>
353. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, *et al.* Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2016;**151**:1105–1112.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.054>

354. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, *et al.* Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019;**157**:682–691.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>
355. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, *et al.* Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 2018;**320**:2221–2230. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17242>
356. Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, *et al.* Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Therap* 2017;**22**:142–152. <https://doi.org/10.1177/1074248416663647>
357. Yang R, Xu H, Pedersen NL, Li X, Yu J, Bao C, *et al.* A healthy lifestyle mitigates the risk of heart disease related to type 2 diabetes: a prospective nested case-control study in a nationwide Swedish twin cohort. *Diabetologia* 2021;**64**:530–539. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05324-z>
358. Mancini GJ, Maron DJ, Hartigan PM, Spertus JA, Kostuk WJ, Berman DS, *et al.* Lifestyle, glycosylated hemoglobin A_{1c}, and survival among patients with stable ischemic heart disease and diabetes. *J Am College Cardiol* 2019;**73**:2049–2058. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.067>
359. Magliano DJ, Chen L, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Salim A, *et al.* Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;**10**:112–119. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00327-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00327-2)
360. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, *et al.* Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;**379**:633–644. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
361. Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:580–591. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>
362. Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Rørth R, Køber L, Parving H-H, *et al.* Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 2018;**61**:1724–1733. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4642-y>
363. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving H-H, *et al.* Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;**59**:2298–2307. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>
364. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbæk A, *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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60698-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60698-3)
365. Griffin SJ, Rutten GE, Khunti K, Witte DR, Lauritzen T, Sharp SJ, *et al.* Long-term effects of intensive multifactorial therapy in individuals with screen-detected type 2 diabetes in primary care: 10-year follow-up of the ADDITION-Europe cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:925–937. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30349-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30349-3)
366. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, *et al.* Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:951–964. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30327-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30327-3)
367. Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, Wood D, *et al.* Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease—a persistent challenge in need of substantial improvement: a report from ESC EORP EUROASPIRE V. *Diabetes Care* 2020;**43**:726–733. <https://doi.org/10.2337/dc19-2165>
368. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, *et al.* Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;**387**:967–977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>
369. Cersosimo E, Johnson EL, Chovanes C, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: combination therapy vs a stepwise approach. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:497–507. <https://doi.org/10.1111/dom.13108>
370. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:30–37. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70090-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70090-1)
371. Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, Sacchetti M, Orlando G, Cardelli P, *et al.* Effect of a behavioral intervention strategy on sustained change in physical activity and sedentary behavior in patients with type 2 diabetes: the IDES_2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; **321**:880–890. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0922>
372. Astin F, Luccock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology demystified for the clinician. *Heart* 2019;**105**:881–888. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310750>
373. Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, Brown-Johnson CG, Schwartz R, Tierney AA, *et al.* Practices to foster physician presence and connection with patients in the clinical encounter. *JAMA* 2020;**323**:70–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19003>
374. Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol* 2009; **64**:527. <https://doi.org/10.1037/a0016830>
375. Kim J, Hur M-H. The effects of dietary education interventions on individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021; **18**:8439. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168439>
376. Hennein R, Hwang SJ, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, *et al.* Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J* 2018;**48**:414–421. <https://doi.org/10.1111/imj.13687>
377. Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence* 2017;**11**:547–559. <https://doi.org/10.2147/PPA.S127277>
378. Palmer MJ, Machiyama K, Woodd S, Gubijev A, Barnard S, Russell S, *et al.* Mobile phone-based interventions for

- improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;**3**:CD012675. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012675.pub3>
379. Dobson R, Whittaker R, Jiang Y, Maddison R, Shepherd M, McNamara C, *et al.* Effectiveness of text message based, diabetes self management support programme (SMS4BG): two arm, parallel randomised controlled trial. *BMJ* 2018;**361**:k1959. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1959>
380. Wändell PE, de Waard A-KM, Holzmann MJ, Gornitzki C, Lionis C, de Wit N, *et al.* Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: a systematic review. *Family Practice* 2018;**35**:383–398. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz137>
381. Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, Bhatt DL, Ohman EM, Röther J, *et al.* Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010;**105**:667–671. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.048>
382. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;**360**:2503–2515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>
383. Krishnaswami A, Hardison R, Nesto RW, Sobel B, BARI 2D Investigators. Presentation in patients with angiographically documented coronary artery disease and type II diabetes mellitus (from the BARI 2D Clinical Trial). *Am J Cardiol* 2012;**109**:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.004>
384. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, *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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi808>
385. Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, *et al.* Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am College Cardiol* 2002;**40**:946–953. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02065-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02065-x)
386. Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, *et al.* Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;**12**:23. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-23>
387. Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, *et al.* Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;**312**:2234–2243. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15825>
388. Young LH, Frans JT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, *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. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.476>
389. Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Gräni C, Messerli M, *et al.* Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;**19**:838–846. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jej014>
390. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, *et al.* Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hyper-tension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;**292**:2227–2236. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2227>
391. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 2007;**27**:841–849. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727120-00006>
392. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;**100**:1254–1262. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.05.057>
393. Arnold SV, McGuire DK, Spertus JA, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, *et al.* Effectiveness of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina according to baseline hemoglobin A1c. *Am Heart J* 2014;**168**:457–465.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.020>
394. Timmis AD, Chaitman BR, Cragger M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;**27**:42–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi495>
395. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;**372**:1174–1183. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61242-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61242-8)
396. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;**352**:i438. <https://doi.org/10.1136/bmj.i438>
397. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, *et al.* Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;**141**:e779–e806. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000766>
398. Taggart DP, Audisio K, Gerry S, Robinson NB, Rahouma M, Soletti G Jr, *et al.* Single versus multiple arterial grafting in diabetic patients at 10 years: the Arterial Revascularization Trial. *Eur Heart J* 2022;**43**:4644–4652. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac199>
399. Nyström T, Sartipy U, Franzén S, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Miftaraj M, *et al.* PCI Versus CABG in Patients With Type 1 Diabetes and Multivessel Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:1441–1451.
400. Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, Kubica J, Gurbel PA, Gorog DA, *et al.* Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;**42**:4638–4651. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab246>
401. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, *et al.* Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;**364**:1607–1616. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356>

402. Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, *et al.* Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;**5**:476–490. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954>
- 402a. Newman JD, Anthopoulos R, Mancini GJ, Bangalore S, Reynolds HR, Kunichoff DF, *et al.* Outcomes of participants with diabetes in the ISCHEMIA trials. *Circulation* 2021;**144**:1380–1395. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054439>
403. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, *et al.* Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am College Cardiol* 2015;**65**:963–972. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.038>
404. Engstrøm T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, *et al.* Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; **386**:665–671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00648-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00648-1)
405. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann F-J, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, *et al.* Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;**376**:1234–1244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701067>
406. Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R, *et al.* Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am College Cardiol* 2018;**72**:1989–1999. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.089>
407. Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, *et al.* Single-staged compared with multi-staged PCI in multivessel NSTEMI patients: the SMILE trial. *J Am College Cardiol* 2016;**67**:264–272. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.082>
408. Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, *et al.* PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017; **377**:2419–2432. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261>
409. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;**17**:83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
410. Aggarwal B, Shah GK, Randhawa M, Ellis SG, Lincoff AM, Menon V. Utility of glycated hemoglobin for assessment of glucose metabolism in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2016;**117**:749–753. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.060>
411. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;**97**: 2202–2212. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.22.2202>
412. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, *et al.* Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;**37**:191–204. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.306256>
413. Henriksen EJ. A radical concept on caveolae and endothelial dysfunction in coronary microvascular disease in diabetes. *Diabetes* 2014;**63**:1200–1202. <https://doi.org/10.2337/db14-0057>
414. Alabas O, Hall M, Dondo T, Rutherford MJ, Timmis A, Batin P, *et al.* Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2017;**71**:25–32. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207402>
415. Niedziela JT, Hiczkiewicz J, Kleinrok A, Pączek P, Leszek P, Lelonek M, *et al.* Prevalence, characteristics, and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) annual 2018 report. *Kardiol Pol* 2020;**78**:243–246. <https://doi.org/10.33963/KP.15189>
416. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, *et al.* Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; **90**:248–253. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02463-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02463-3)
417. O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, *et al.* An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am College Cardiol* 2012;**60**:106–111. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.059>
418. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Pinto MD, Repaci S, *et al.* New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2010;**6**:102–110. <https://doi.org/10.2174/157339910790909413>
419. Goyal A, Mehta SR, Gerstein HC, Díaz R, Afzal R, Xavier D, *et al.* Glucose levels compared with diabetes history in the risk assessment of patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2009;**157**:763–770. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.12.007>
420. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, *et al.* Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008;**117**:1018–1027. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740498>
421. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, *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 College Cardiol* 1995;**26**:57–65. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00126-K](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00126-K)
422. Zhao Y-T, Weng C-L, Chen M-L, Li K-B, Ge Y-C, Lin X-M, *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. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.194563>
423. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, *et al.* U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am College Cardiol* 2005;**46**:178–180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.052>
424. Svensson A-M, 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi230>

425. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;**360**:1283–1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>
426. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, *et al.* 2020 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 in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;**42**:1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
427. Malcolm J, Halperin I, Miller DB, Moore S, Nerenberg KA, Woo V, *et al.* In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes* 2018;**42**:S115–S123. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.014>
428. Ajjan RA, Heller SR, Everett CC, Vargas-Palacios A, Higham R, Sharples L, *et al.* Multicenter randomized trial of intermittently scanned continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in individuals with type 2 diabetes and recent-onset acute myocardial infarction: results of the LIBERATES trial. *Diabetes Care* 2023;**46**:441–449. <https://doi.org/10.2337/dc22-1219>
429. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, Pferschy PN, Benedikt M, Wallner M, *et al.* Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J* 2022;**43**: 4421–4432. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac494>
430. Ritsinger V, Tanoglidi E, Malmberg K, Näsman P, Rydén L, Tenerz Å, *et al.* Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diabetes Vasc Dis Res* 2015;**12**:23–32. <https://doi.org/10.1177/1479164114551746>
431. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer M-J, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, *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. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.13.1353>
432. Megaly M, Schmidt CW, Dworak MW, Garberich R, Stanberry L, Sharkey S, *et al.* Diabetic patients who present with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med* 2022;**38**:89–93. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.08.003>
433. Burgess S, Juergens CP, Yang W, Shugman IM, Idris H, Nguyen T, *et al.* Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2021;**323**:13–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.021>
434. Burgess SN, Juergens CP, Nguyen T, Leung M, Robledo KP, Thomas L, *et al.* Diabetes and incomplete revascularisation in ST elevation myocardial infarction. *Heart Lung Circ* 2021;**30**:471–480. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.09.928>
435. Ullah W, Saleem S, Zahid S, Sattar Y, Mukhtar M, Younas S, *et al.* Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute ST-elevation myocardial infarction following fibrinolytic therapy: a nationwide inpatient sample (NIS) database analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2021;**19**:357–362. <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1888716>
436. Rakowski T, De Luca G, Siudak Z, Plens K, Dziewierz A, Kleczyński P, *et al.* Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombol* 2019;**47**:462–466. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1794-z>
437. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, *et al.* 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;**39**:119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
438. Tardif J-C, L'Allier PL, Fitchett DH. Management of acute coronary syndromes. *Can J Diabetes* 2018;**42**:S190–S195. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.029>
439. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, *et al.* Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;**360**: 2165–2175. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807986>
440. Kofoed KF, Kelbæk H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Høfsten D, Kløvgaard L, *et al.* Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: VERDICT randomized controlled trial. *Circulation* 2018;**138**:2741–2750. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152>
441. Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, *et al.* Timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;**9**: 2267–2276. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.017>
442. Martínón-Martínez J, Alvarez Alvarez B, Gonzalez Ferrero T, Garcia-Rodeja Arias F, Otero Garcia O, Cacho Antonio C, *et al.* Prognostic benefit from an early invasive strategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEACS): evaluation of the new risk stratification in the NSTEACS European guidelines. *Clin Res Cardiol* 2021;**110**:1464–1472. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01829-8>
443. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, Van't Hof AW, Badings EA, *et al.* Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2017;**390**:737–746. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31490-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31490-3)
444. Li Y, Wang C, Nan Y, Zhao H, Cao Z, Du X, *et al.* Early invasive strategy for non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Int Med Res* 2020;**48**:300060520966500. <https://doi.org/10.1177/0300060520966500>
445. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, *et al.* 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
446. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, *et al.* Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;**3**:105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0)

447. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;**36**:1718–1727. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>
448. Sattar N, McGuire DK. Pathways to cardiorenal complications in type 2 diabetes mellitus: a need to rethink. *Circulation* 2018;**138**:7–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035083>
449. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;**24**:1614–1619. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1614>
450. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, *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. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.412>
451. Bertoni AG, Hundley WC, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;**27**:699–703. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>
452. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlöf B, Ibsen H, *et al.* Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol* 2005;**96**:1530–1536. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.061>
453. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzl FR, Hulot J-S, Marx N, *et al.* Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018;**39**:4243–4254. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy596>
454. Pham I, Cosson E, Nguyen MT, Banu I, Genevois I, Poignard P, *et al.* Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2015;**2015**:743503. <https://doi.org/10.1155/2015/743503>
455. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, *et al.* Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;**22**:1186–1190. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.7.1186>
456. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2007;**9**:1146–1155. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.09.009>
457. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, *et al.* Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am College Cardiol* 2008;**52**:1793–1799. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.062>
458. Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, *et al.* Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 2011;**124**:444–453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014506>
459. Thrainsdóttir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, *et al.* The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;**28**:612–616. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.612>
460. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;**241**:2035–2038. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290450033020>
461. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, *et al.* Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am College Cardiol* 2000;**35**:1628–1637. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00582-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00582-9)
462. van Melle JP, Bot M, De Jonge P, De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care* 2010;**33**:2084–2089. <https://doi.org/10.2337/dc10-0286>
463. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;**27**:1879–1884. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1879>
464. Boonman-de Winter L, Rutten F, Cramer M, Landman M, Liem A, Rutten G, *et al.* High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;**55**:2154–2162. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0>
465. Zareini B, Rørth R, Holt A, Mogensen UM, Selmer C, Gislason G, *et al.* Heart failure and the prognostic impact and incidence of new-onset of diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:79. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0883-4>
466. Centers for Disease Control and Prevention. *Incidence of Newly Diagnosed Diabetes*. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/newly-diagnosed-diabetes.html> (21 April 2022)
467. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, *et al.* Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA heart failure long-term registry. *Diabetes Care* 2017;**40**:671–678. <https://doi.org/10.2337/dc16-2016>
468. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, *et al.* In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:54–65. <https://doi.org/10.1002/ehfj.679>
469. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, *et al.* Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:1574–1585. <https://doi.org/10.1002/ehfj.813>
470. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Ryden L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 2018;**15**:494–503. <https://doi.org/10.1177/1479164118794619>
471. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, *et al.* Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;**371**:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
472. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, *et al.* Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4

- years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation* 2015;**132**:923–931. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>
473. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am College Cardiol* 2016;**68**:1404–1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.061>
474. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MM, Køber L, Solomon SD, Granger CB, *et al.* Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;**31**:545–549. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6754-x>
475. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Östergren J, Michelson EL, Young JB, *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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>
476. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, *et al.* Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation* 2017;**135**:724–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593>
477. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;**362**:777–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7)
478. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, *et al.* European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;**18**: 613–625. <https://doi.org/10.1002/ejhf.566>
479. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, *et al.* Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;**23**:352–380. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>
480. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, McGuire DK, Butler J, Fonarow GC, *et al.* Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: the WATCH-DM risk score. *Diabetes Care* 2019;**42**:2298–2306. <https://doi.org/10.2337/dc19-0587>
481. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, Ayers C, Ballantyne CM, Kosiborod MN, *et al.* Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *Heart Fail* 2021;**9**:215–223. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.013>
482. Seferović P, Farmakis D, Bayes-Genis A, Gal TB, Böhm M, Chioncel O, *et al.* Biomarkers for the prediction of heart failure and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022;**24**:1162–1170. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2575>
483. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, *et al.* State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;**10**: 824–839. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.014>
484. Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* 2008;**101**:S25–S28. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.016>
485. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez C, Fox K, McDonagh T, *et al.* The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;**7**:537–541. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.01.022>
486. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;**176**:611–617. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007>
487. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JG, Kozhuharov N, *et al.* Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:715–731. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1494>
488. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, *et al.* The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;**350**:h910. <https://doi.org/10.1136/bmj.h910>
489. Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, *et al.* Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009; **13**:1–207. <https://doi.org/10.3310/hta13320>
490. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, *et al.* Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;**400**:1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
491. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, *et al.* Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
492. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, *et al.* Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020;**141**: 90–99. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>
493. Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, *et al.* Effect of dapagliflozin in DAPA-HF according to background glucose-lowering therapy. *Diabetes Care* 2020;**43**:2878–2881. <https://doi.org/10.2337/dc20-1402>
494. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, *et al.* Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;**383**: 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>

495. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CS, *et al.* Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-reduced trial. *Circulation* 2021;**143**: 337–349. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824>
496. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, *et al.* Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;**42**:1203–1212. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>
497. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, *et al.* SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;**396**:819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
498. Damman K, Beusekamp JC, Boersma EM, Swart HP, Smilde TD, Elvan A, *et al.* Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:713–722. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1713>
499. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, *et al.* The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multi-national randomized trial. *Nat Med* 2022;**28**:568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
500. Garg R, Yusuf S, Bussmann W, Sleight P, Uprichard A, Massie B, *et al.* Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;**273**:1450–1456. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520420066040>
501. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Køber L, Gustafsson F, Hildebrandt P, Group TS. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *J Am College Cardiol* 1999;**34**:83–89. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00146-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00146-1)
502. Moye L, Pfeffer M, Wun C, Davis B, Geltman E, Hayes D, *et al.* Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. *Eur Heart J* 1994;**15**(Suppl B):2–8. https://doi.org/10.1093/eurheartj/15.suppl_b.2
503. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CSW, Tu W, Maglione M, *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 College Cardiol* 2003;**41**:1529–1538. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00262-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00262-6)
504. Vijayakumar S, Butler J, Bakris GL. Barriers to guideline mandated renin-angiotensin inhibitor use: focus on hyperkalaemia. *Eur Heart J Suppl* 2019;**21**(Suppl A):A20–A27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy030>
505. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, *et al.* Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;**10**:e003588. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003588>
506. Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, *et al.* Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:584–603. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1697>
507. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, *et al.* The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;**341**:709–717. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
508. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, *et al.* Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am College Cardiol* 2012;**59**:1598–1603. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.063>
509. Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, Porcu M, Lucci D, Scherillo M, *et al.* Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with β -blockers. *J Cardiac Fail* 2003;**9**:192–202. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2003.31>
510. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, *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. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.05.056>
511. Erdmann E, Philippe L, Patricia V, Hermann W. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;**3**:469–479. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(01\)00174-X](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(01)00174-X)
512. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, *et al.* Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;**106**:2194–2199. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF>
513. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, *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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14284-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14284-5)
514. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, *et al.* Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;**374**: 1840–1848. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61913-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61913-9)
515. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN, *et al.* Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am College Cardiol* 2002;**40**:1414–1421. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02304-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02304-5)
516. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Böhm M, Borer JS, Ford I, *et al.* Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:1294–1301. <https://doi.org/10.1002/ejhf.347>
517. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, *et al.* African-American Heart Failure Trial

- Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;**351**:2049–2057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042934>
518. Taylor AL, Ziesche S, Yancy CW, Carson P, Ferdinand K, Taylor M, *et al.* Early and sustained benefit on event-free survival and heart failure hospitalization from fixed-dose combination of isosorbide dinitrate/hydralazine: consistency across subgroups in the African-American Heart Failure Trial. *Circulation* 2007;**115**:1747–1753. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644013>
519. Abdul-Rahim AH, Maclsaac RL, Jhund PS, Petrie MC, Lees KR, McMurray JJ, *et al.* Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: an analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol* 2016;**209**:310–316. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.074>
520. Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;**82**:149–158. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00600-3)
521. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, *et al.* The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;**21**:137–155. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1369>
522. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, *et al.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;**350**:2140–2150. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>
523. Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, Saxon LA, Demarco T, Carson P, *et al.* Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Cardiac Fail* 2007;**13**:769–773. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.06.723>
524. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, *et al.* Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;**375**:1221–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
525. Rørth R, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbo J, Videbæk L, Korup E, *et al.* The effect of implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and non-ischaemic systolic heart failure. *Europace* 2019;**21**:1203–1210. <https://doi.org/10.1093/europace/euz114>
526. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis CJ, Yuh DD, Shah AS, *et al.* What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg* 2012;**93**:699–704. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.09.037>
527. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, *et al.* Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail* 2016;**9**:e002560. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>
528. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, *et al.* The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am College Cardiol* 2003;**42**:914–922. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00856-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00856-8)
529. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;**364**:11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
530. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, *et al.* Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;**385**:1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
531. Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Pernille Ofstad A, Pedro Ferreira J, *et al.* Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes. *Circulation* 2022;**146**:676–686. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785>
532. Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, *et al.* Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;**387**:1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
533. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, *et al.* SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;**400**:757–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
534. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, Ge J, Lam CS, Maggioni AP, *et al.* Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;**381**:1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
535. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, *et al.* Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;**370**:1383–1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>
536. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, *et al.* Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail* 1999;**1**:211–217. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(99\)00039-2](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(99)00039-2)
537. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, *et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;**359**:2456–2467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>
538. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, *et al.* Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;**114**:397–403. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347>
539. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Usman MS, Ferreira JP, Zannad F, *et al.* Sodium glucose co-transporter inhibitors and heart failure outcomes across different patient populations. *Eur Heart J* 2021;**42**:4887–4890. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab704>
540. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RH, *et al.* Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;**139**:2528–2536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>
541. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZ, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, *et al.* Efficacy of ertugliflozin on heart failure–related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV Trial. *Circulation* 2020;**142**:2205–2215. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255>

542. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, *et al.* Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**383**:1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
543. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;**388**:117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
544. Marso SP, Baeres FM, Bain SC, Goldman B, Husain M, Nauck MA, *et al.* Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with diabetes with or without heart failure. *J Am College Cardiol* 2020;**75**:1128–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.063>
545. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, *et al.* GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:189. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01366-8>
546. Lam CS, Ramasundarahettige C, Branch KR, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R, *et al.* Efepeglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose co-transporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. *Circulation* 2021;**145**:565–574. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934>
547. Khan MS, Fonarow GC, McGuire DK, Hernandez AF, Vaduganathan M, Rosenstock J, *et al.* Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and heart failure: the need for further evidence generation and practice guidelines optimization. *Circulation* 2020;**142**:1205–1218. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045888>
548. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, *et al.* Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)—a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;**19**:69–77. <https://doi.org/10.1002/ejhf.657>
549. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, *et al.* Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;**316**:500–508. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10260>
550. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, Haws T, Fang Z, Barbour AM, *et al.* Effects of the novel long-acting GLP-1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;**4**:559–566. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.01.008>
551. McMurray JJ, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, *et al.* Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail* 2018;**6**:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.004>
552. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;**149**:168–174. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.005>
553. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, *et al.* Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;**367**:319–328. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>
554. Pratley RE, Husain M, Lingvay I, Pieber TR, Mark T, Saeveireid HA, *et al.* Heart failure with insulin degludec versus glargine U100 in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular disease: DEVOTE 14. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:156. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0960-8>
555. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;**28**:2345–2351. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2345>
556. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;**111**:583–590. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000154542.13412.B1>
557. Ekström N, Schiöler L, Svensson A-M, Eeg-Olofsson K, Jonasson JM, Zethelius B, *et al.* Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;**2**:e001076. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001076>
558. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, *et al.* Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34 000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;**6**:395–402. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000162>
559. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;**312**:2668–2675. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15298>
560. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, *et al.* The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulphonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009;**46**:145–154. <https://doi.org/10.1007/s00592-008-0090-3>
561. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, *et al.* Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;**339**:b4731. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4731>
562. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, *et al.* A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;**25**:1737–1743. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1737>
563. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, *et al.* Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;**362**:1463–1476. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001122>
564. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;**317**:703–713. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>
565. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, *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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69420-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69420-8)
566. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;**11**:115–128. <https://doi.org/10.2165/11587580-000000000-00000>
567. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, *et al.* Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;**373**:2125–2135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3)
568. Fitchett D, Inzucchi SE, Wanner C, Mattheus M, George JT, Vedin O, *et al.* Relationship between hypoglycaemia, cardiovascular outcomes, and empagliflozin treatment in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2020;**41**:209–217. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz621>
569. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, *et al.* Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;**102**:1014–1019. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.9.1014>
570. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Im K, *et al.* Prognostic implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;**1**:989–998. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3030>
571. Tse G, Lai ETH, Tse V, Yeo JM. Molecular and electrophysiological mechanisms underlying cardiac arrhythmogenesis in diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2016;**2016**: 2848759. <https://doi.org/10.1155/2016/2848759>
572. Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdogan-Turan I, Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes* 2016;**7**:45. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v7.i3.45>
573. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, *et al.* Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;**292**:2495–2499. <https://doi.org/10.1001/jama.292.20.2495>
574. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am College Cardiol* 2002;**40**:954–960. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02044-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02044-2)
575. Balkau B, Jouven X, Ducimetière P, Eschwège E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999;**354**:1968–1969. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04383-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04383-4)
576. Gorenek B, Boriani G, Dan G-A, Fauchier L, Felon G, Huang H, *et al.* European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018;**20**: 895–896. <https://doi.org/10.1093/europace/euy051>
577. Fauchier L, Boriani G, de Groot JR, Kreutz R, Rossing P, Camm AJ. Medical therapies for prevention of cardiovascular and renal events in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Europace* 2021;**23**:1873–1891. <https://doi.org/10.1093/europace/euab184>
578. Rautio E, Gadler F, Gudbjörnsdóttir S, Franzén S, Rydén L, Svensson A-M, *et al.* Patients with type 2 diabetes have an increased demand for pacemaker treatment: a comparison with age- and sex-matched control subjects from the general population. *Diabetes Care* 2020;**43**:2853–2858. <https://doi.org/10.2337/dc20-0084>
579. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, *et al.* 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2022;**43**:71–164. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
580. Jansen HJ, Bohne LJ, Gillis AM, Rose RA. Atrial remodeling and atrial fibrillation in acquired forms of cardiovascular disease. *Heart Rhythm* 2020;**17**:147–159. <https://doi.org/10.1016/j.hrtho.2020.05.002>
581. Reuter H, Grönke S, Adam C, Ribati M, Brabender J, Zobel C, *et al.* Sarcoplasmic Ca²⁺ release is prolonged in nonfailing myocardium of diabetic patients. *Mol Cell Biochem* 2008;**308**:141–149. <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9622-3>
582. Lamberts RR, Lingam SJ, Wang H-Y, Bollen IA, Hughes G, Galvin IF, *et al.* Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein in atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol* 2014;**13**:72. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-72>
583. Sedgwick B, Riches K, Bageghni SA, O'Regan DJ, Porter KE, Turner NA. Investigating inherent functional differences between human cardiac fibroblasts cultured from non-diabetic and type 2 diabetic donors. *Cardiovasc Pathol* 2014;**23**:204–210. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.03.004>
584. Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R, *et al.* A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011;**107**:85–91. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.049>
585. Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;**82**:2N–9N. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00583-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00583-9)
586. Dahlqvist S, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, Kosiborod M, *et al.* Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;**5**:799–807. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30262-0)
587. Lee Y-B, Han K, Kim B, Lee S-E, Jun JE, Ahn J, *et al.* Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study. *Cardiovasc Diabetol* 2019;**18**:157. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0953-7>
588. Bisson A, Bodin A, Fauchier G, Herbert J, Angoulvant D, Ducluzeau PH, *et al.* Sex, age, type of diabetes and incidence of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a nationwide analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021;**20**:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01216-7>

- ⁵⁸⁹. Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, *et al*. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010;**25**:853–858. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1340-y>
- ⁵⁹⁰. Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011; **108**:56–62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.004>
- ⁵⁹¹. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983–988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>
- ⁵⁹². Mahmoodi BK, Yatsuya H, Matsushita K, Sang Y, Gottesman RF, Astor BC, *et al*. Association of kidney disease measures with ischemic versus hemorrhagic strokes: pooled analyses of 4 prospective community-based cohorts. *Stroke* 2014;**45**:1925–1931. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004900>
- ⁵⁹³. Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res* 2017;**120**:472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- ⁵⁹⁴. Patlolla SH, Lee H-C, Noseworthy PA, Wysokinski WE, Hodge DO, Greene EL, *et al*. Impact of diabetes mellitus on stroke and survival in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2020;**131**:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.049>
- ⁵⁹⁵. Melduni RM, Lee H-C, Bailey KR, Miller FA Jr, Hodge DO, Seward JB, *et al*. Real-time physiologic biomarker for prediction of atrial fibrillation recurrence, stroke, and mortality after electrical cardioversion: a prospective observational study. *Am Heart J* 2015; **170**:914–922. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.027>
- ⁵⁹⁶. Karayiannides S, Norhammar A, Landstedt-Hallin L, Friberg L, Lundman P. Prognostic impact of type 1 and type 2 diabetes mellitus in atrial fibrillation and the effect of severe hypoglycaemia: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:1759–1769. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac093>
- ⁵⁹⁷. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;**98**:476–484. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80348-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80348-9)
- ⁵⁹⁸. Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, *et al*. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008;**117**:1255–1260. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744466>
- ⁵⁹⁹. Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am College Cardiol* 2012;**60**:1421–1428. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.030>
- ⁶⁰⁰. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, *et al*. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;**42**:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- ⁶⁰¹. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tsachris D, Morgan T, Basile J, *et al*. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;**114**:1217–1222. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.045>
- ⁶⁰². Liou Y-S, Yang F-Y, Chen H-Y, Jong G-P. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: a population-based nested case control study. *PLoS One* 2018;**13**: e0197245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197245>
- ⁶⁰³. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RH, Mosenzon O, Kuder JF, Murphy SA, *et al*. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020;**141**:1227–1234. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183>
- ⁶⁰⁴. Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, *et al*. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2020;**22**:126–135. <https://doi.org/10.1002/ehf.1663>
- ⁶⁰⁵. Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, Agarwal R, Rossing P, Ruilope LM, *et al*. Finerenone reduces new-onset atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *J Am College Cardiol* 2021;**78**:142–152. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079>
- ⁶⁰⁶. Neefs J, Van den Berg N, Limpens J, Berger W, Boekholdt S, Sanders P, *et al*. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;**231**:155–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>
- ⁶⁰⁷. Du X, Ninomiya T, De Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, *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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp055>
- ⁶⁰⁸. Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, Ghani S, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol* 2008;**101**:634–638. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.10.025>
- ⁶⁰⁹. Gallagher C, Hendriks JM, Mahajan R, Middeldorp ME, Elliott AD, Pathak RK, *et al*. Lifestyle management to prevent and treat atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovas Ther* 2016;**14**:799–809. <https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1179581>
- ⁶¹⁰. Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, *et al*. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;**342**:d124. <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>
- ⁶¹¹. Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care* 2009;**32**:1851–1856. <https://doi.org/10.2337/dco9-0939>
- ⁶¹². Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, *et al*. Screening for atrial fibrillation: a report of the AFSCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;**135**:1851–1867. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693>
- ⁶¹³. Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, *et al*. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace* 2022;**24**:979–1005. <https://doi.org/10.1093/europace/euac038>
- ⁶¹⁴. Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, *et al*. Screening for atrial fibrillation: a European Heart

- Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace* 2017;**19**:1589–1623. <https://doi.org/10.1093/europace/eux177>
615. Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;**20**:22–28. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01275.x>
616. Anselmino M, Matta M, D'ascenzo F, Pappone C, Santinelli V, Bunch TJ, *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;**17**:1518–1525. <https://doi.org/10.1093/europace/euv214>
617. Bogossian H, Frommeyer G, Brachmann J, Lewalter T, Hoffmann E, Kuck KH, *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter in patients with diabetes mellitus: who benefits and who does not? Data from the German ablation registry. *Int J Cardiol* 2016;**214**:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.069>
618. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;**137**: 263–272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
619. Hughes M, Lip GY. Guideline Development Group for the NICE National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary Secondary Care. 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. <https://doi.org/10.1160/TH07-08-0508>
620. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Risk factors for new thromboembolic stroke in patients ≥ 62 years of age with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998;**82**:A9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00247-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00247-1)
621. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;**69**:546–554. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d>
622. Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week. *J Am College Cardiol* 2019;**74**:1107–1115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.020>
623. Proietti M, Lane DA, Boriani G, Lip GY. Stroke prevention, evaluation of bleeding risk, and anticoagulant treatment management in atrial fibrillation contemporary international guidelines. *Can J Cardiol* 2019;**35**:619–633. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.02.009>
624. Fauchier L, Bodin A, Bisson A. Editorial commentary: the CHA2DS2VASc score and its black and white items. *Trends Cardiovasc Med* 2019;**29**:392–393. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.11.012>
625. Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GY, *et al.* Glycemic status and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus: a Danish cohort study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;**12**:e007030. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.007030>
626. Lip GY, Clementy N, Pierre B, Boyer M, Fauchier L. The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2015;**147**:1103–1110. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2096>
627. Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A. Use of non-vitamin K oral anticoagulants in people with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Diabet Med* 2018;**35**:548–556. <https://doi.org/10.1111/dme.13600>
628. Plitt A, McGuire DK, Giugliano RP. Atrial fibrillation, type 2 diabetes, and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a review. *JAMA Cardiol* 2017;**2**:442–448. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5224>
629. Plitt A, Zelniker TA, Park J-C, McGuire DK, Ruff CT, Antman EM, *et al.* Patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: meta-analysis of eight outcomes in 58634 patients across four randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;**7**:f40–f49. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaa120>
630. Fitzmaurice DA, Hobbs FR, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, *et al.* Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007;**335**:383. <https://doi.org/10.1136/bmj.39280.660567.55>
631. Pallisgaard JL, Schjerning A-M, Lindhardt TB, Procida K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, *et al.* Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;**23**:621–627. <https://doi.org/10.1177/2047487315599892>
632. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;**271**:840–844. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510350050036>
633. Lowres N, Neubeck L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2013;**110**:213–222. <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0165>
634. Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013;**127**:930–937. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126656>
635. Svennberg E, Friberg L, Frykman V, Al-Khalili F, Engdahl J, Rosenqvist M. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;**398**:1498–1506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01637-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01637-8)
636. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;**146**: 857–867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
637. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, *et al.* Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;**383**: 955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
638. Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;**6**:27410. <https://doi.org/10.1038/srep27410>
639. Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Ivanov F, Angoulvant D, Babuty D, *et al.* Should atrial fibrillation patients with

- only 1 nongender-related CHA2DS2-VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke* 2016;**47**:1831–1836. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013253>
640. Shin SY, Han S-J, Kim J-S, Im SI, Shim J, Ahn J, *et al.* Identification of markers associated with development of stroke in “clinically low-risk” atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;**8**:e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>
641. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;**138**:1093–1100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>
642. Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, *et al.* Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost* 2018;**118**:2171–2187. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675400>
643. Chang C, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, *et al.* Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;**18**:791–801. <https://doi.org/10.1111/jth.14692>
644. Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana J-P, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;**26**:2142–2147. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi376>
645. Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, *et al.* Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010;**47**:161–168. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0157-9>
646. Eranti A, Kerola T, Aro AL, Tikkanen JT, Rissanen HA, Anttonen O, *et al.* Diabetes, glucose tolerance, and the risk of sudden cardiac death. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;**16**:51. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0231-5>
647. Zaccardi F, Khan H, Laukkanen JA. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;**177**:535–537. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.105>
648. Kannel WB, Wilson PW, D’Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;**136**:205–212. <https://doi.org/10.1053/hj.1998.v136.90226>
649. Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Suboptimal glycemic control, independently of QT interval duration, is associated with increased risk of ventricular arrhythmias in a high-risk population. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;**29**:9–14. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00298.x>
650. Secrest A, Becker D, Kelsey S, Laporte R, Orchard T. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset type 1 diabetes registries. *Diabet Med* 2011;**28**:293–300. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03154.x>
651. Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ III. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2010;**16**:244–248. <https://doi.org/10.4158/EP09260.CR>
652. NICE-Sugar Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;**367**:1108–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204942>
653. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, *et al.* Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;**364**:818–828. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006524>
654. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, *et al.* Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;**358**:2545–2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
655. Laurita KR, Khan S, McMahon T, Dennis AT, Li V, Gaivin R, *et al.* Ventricular arrhythmias in mouse models of diabetic kidney disease. *Sci Rep* 2021;**11**:20570. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99891-9>
656. Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, *et al.* Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;**63**:1738–1747. <https://doi.org/10.2337/db13-0468>
657. Hay L, Wilmschurst E, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diab Technol Therap* 2003;**5**:19–26. <https://doi.org/10.1089/152091503763816427>
658. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eurpace* 2015;**17**:1601–1687. <https://doi.org/10.1093/europace/euv319>
659. Ruwald MH, Zareba W, Jons C, Zhang C, Ruwald A-CH, Olshansky B, *et al.* Influence of diabetes mellitus on inappropriate and appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy and mortality in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT) Trial. *Circulation* 2013;**128**:694–701. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002472>
660. Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a long-term follow-up prospective study. *J Diabetes Complications* 2003;**17**:169–178. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(02\)00206-4](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(02)00206-4)
661. Kobayashi S, Nagao M, Asai A, Fukuda I, Oikawa S, Sugihara H. Severity and multiplicity of microvascular complications are associated with QT interval prolongation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2018;**9**:946–951. <https://doi.org/10.1111/jdi.12772>
662. Molon G, Costa A, Bertolini L, Zenari L, Arcaro G, Barbieri E, *et al.* Relationship between abnormal microvolt T-wave alternans and poor glycemic control in type 2 diabetic patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;**30**:1267–1272. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00849.x>
663. O’Brien I, O’Hare J, Lewin I, Corral R. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on heart rate variability. *Q J Med* 1986;**61**:957–967. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068054>
664. Tsuji H, Venditti Jr FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, *et al.* Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study.

- Circulation* 1994;**90**:878–883. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.2.878>
665. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007;**115**:387–397. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949>
666. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, *et al*. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;**13**:28. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-28>
667. Balcioglu S, Arslan U, Türkoğlu S, Özdemir M, Çengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 2007;**100**:890–893. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.106>
668. Bissinger A, Ruxer J, Ahmed RB, Lubinski A. Heart rate turbulence in patients with poorly controlled diabetes mellitus type 2. *Arch Med Sci* 2014;**10**:1073–1077. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.47819>
669. Kuppermann N, Park J, Glatzer K, Marcin JP, Glaser NS. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;**162**:544–549. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.6.544>
670. Murphy N, Ford-Adams M, Ong K, Harris N, Keane S, Davies C, *et al*. Prolonged cardiac repolarisation during spontaneous nocturnal hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;**47**:1940–1947. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1552-y>
671. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, Stanojevic D, Babic M, Giga V, *et al*. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2016;**53**:737–744. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0864-y>
672. Marfella R, Rossi F, Giugliano D. Hyperglycemia and QT interval: time for re-evaluation. *Diabetes Nutr Metab* 2001;**14**:63–65.
673. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, *et al*. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J* 2021;**42**:3727–3738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab560>
674. Light PE. Decoding the effects of SGLT2 inhibitors on cardiac arrhythmias in heart failure. *Eur Heart J* 2021;**42**:3739–3740. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab563>
675. Sfairopoulos D, Zhang N, Wang Y, Chen Z, Letsas KP, Tse G, *et al*. Association between sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of sudden cardiac death or ventricular arrhythmias: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace* 2022;**24**:20–30. <https://doi.org/10.1093/europace/euab177>
676. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;**395**:709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
677. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;**3**:1–150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
678. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, *et al*. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 2021;**385**:1737–1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>
679. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, *et al*. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;**380**:807–814. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8)
680. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;**351**:1296–1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
681. Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, *et al*. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int* 2020;**97**:1117–1129. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>
682. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:2073–2081. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
683. Park JI, Baek H, Kim BR, Jung HH. Comparison of urine dipstick and albumin: creatinine ratio for chronic kidney disease screening: a population-based study. *PLoS One* 2017;**12**:e0171106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171106>
684. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, *et al*. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020;**75**:84–104. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.009>
685. Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JF, Shahinfar S, *et al*. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int* 2020;**98**:849–859. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.013>
686. Park M, Hsu C-Y, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, *et al*. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;**23**:1725–1734. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012020145>
687. Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998;**54**:1720–1725. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00154.x>
688. Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, Sotoodehnia N, Grams ME, Selvin E, *et al*. Kidney function and sudden cardiac death in the community: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2016;**180**:46–53. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.004>
689. Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Shite J, Hirata K-I, *et al*. Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;**82**:344–351. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.118>
690. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial medial calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;**18**:1731–1740. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg414>
691. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice

- guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;**7**:1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
692. Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;**116**:85–97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342>
693. Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, Neal B, Barzi F, Cass A, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;**347**:f5680. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5680>
694. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;**305**:1119–1127. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.308>
695. Zhu P, Herrington WC, Haynes R, Emberson J, Landray MJ, Sudlow CL, et al. Conventional and genetic evidence on the association between adiposity and CKD. *J Am Soc Nephrol* 2021;**32**:127–137. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050679>
696. Herrington WC, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One* 2017;**12**:e0173515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173515>
697. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diab Endocrinol* 2016;**4**:829–839. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5)
698. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)
699. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park J-G, Pineda AL, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am College Cardiol* 2019;**73**:2961–2970. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513>
700. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/ EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;**290**:140–205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
701. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;**360**:1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>
702. Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus H-G, Krämer W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Pressure Res* 2004;**27**:259–266. <https://doi.org/10.1159/000080241>
703. Reith C, Staplin N, Herrington W, Stevens W, Emberson J, Haynes R, et al. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. *BMC Nephrol* 2017;**18**:147. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0545-2>
704. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of flu- vastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:2024–2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13638-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13638-0)
705. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;**329**:1456–1462. <https://doi.org/10.1056/NEJM19931113292004>
706. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
707. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>
708. Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;**345**:870–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011489>
709. Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;**30**:1577–1578. <https://doi.org/10.2337/dc06-1998>
710. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;**369**:1892–1903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>
711. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;**9**:22–31. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)
712. Cherney DZ, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018;**93**:231–244. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.017>
713. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Relative and absolute risk reductions in cardiovascular and kidney outcomes with canagliflozin across KDIGO risk categories: findings from the CANVAS program. *Am J Kidney Dis* 2021;**77**:23–34.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.06.018>
714. The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;**400**:1788–1801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8)
715. Staplin N, Roddick AJ, Emberson J, Reith C, Riding A, Wonnacott A, et al. Net effects of sodium-glucose co-

- transporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials. *EClinicalMedicine* 2021;**41**:101163. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101163>
716. Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;**377**: 2337–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708337>
717. Currie G, Taylor AH, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;**17**:127. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0337-0>
718. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;**383**: 2219–2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
719. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021; **385**:2252–2263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>
720. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;**43**:474–484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>
721. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZ, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020;**35**: 1700–1711. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa234>
722. Docherty KF, Hund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020;**41**:2379–2392. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa183>
723. Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-Reduced. *J Am College Cardiol* 2021;**77**:1397–1407. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.044>
724. Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, Böhm M, de Boer RA, Docherty KF, et al. Dapagliflozin in HFREF patients treated with mineralocorticoid receptor antagonists: an analysis of DAPA-HF. *Heart Fail* 2021;**9**:254–264. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.11.009>
725. Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, et al. Finerenone in predominantly advanced CKD and type 2 diabetes with or without sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy. *Kidney Int Rep* 2022;**7**:36–45. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.008>
726. Rossing P, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Ruilope LM, Birkenfeld AL, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: the FIDELITY analysis. *Diabetes Care* 2022;**45**: 2991–2998. <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>
727. Weir MR, Slee A, Sun T, Balis D, Oh R, de Zeeuw D, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS) Program. *Clin Kidney J* 2021;**14**:1396–1402. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa133>
728. Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Khunti K. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2-I) and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAAS-I) versus SGLT2-Is alone in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab* 2022;**5**:e00303. <https://doi.org/10.1002/edm2.303>
729. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Bennett DA, Dehghan A, et al. Blood pressure-lowering treatment for prevention of major cardiovascular diseases in people with and without type 2 diabetes: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;**10**:645–654. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00172-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00172-3)
730. Wong MC, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016;**39**:694–700. <https://doi.org/10.2337/dc15-2322>
731. Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong J, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011;**50**:81–98. <https://doi.org/10.2165/11534750-000000000-00000>
732. Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM, Greenup LC, Arora M, Lee TC, et al. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus: simulation of doses according to renal function. *Clin Pharmacokinet* 2013; **52**:373–384. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0046-9>
733. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;**6**:605–617. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9)
734. ClinicalTrials.gov. FLOW: A Research Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (FLOW). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153> (4 March 2023)
735. Natale P, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, Razavian M, Craig JC, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;**2**: CD008834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008834.pub4>
736. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, Harel Z, Lam N, McArthur E, et al. The risk of major hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;**27**:2825–2832. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050535>
737. ClinicalTrials.gov. Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease (ATTACK). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796156> (19 April 2022)
738. ClinicalTrials.gov. Treatment of Cardiovascular Disease with Low Dose Rivaroxaban in Advanced Chronic Kidney Disease (TRACK). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03969953> (19 April 2022)
739. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**382**: 1608–1618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915925>
740. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;**382**: 1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>
741. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular

- disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;**367**:2482–2494. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205624>
742. Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelsohn DC, Chatterley T, Dorgan M, *et al.* Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;**382**:1268–1277. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60897-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60897-1)
743. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009;**54**:619–637. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.06.004>
744. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen C-Y, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt K-U, *et al.* A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;**361**:2019–2032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907845>
745. George C, Echouffo-Tcheugui JB, Jaar BG, Okpechi IG, Kengne AP. The need for screening, early diagnosis, and prediction of chronic kidney disease in people with diabetes in low- and middle-income countries—a review of the current literature. *BMC Med* 2022;**20**:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02438-6>
746. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, Mark DB, O'Brien SM, Fleg JL, *et al.* Health status after invasive or conservative care in coronary and advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;**382**:1619–1628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916374>
747. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, *et al.* 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017;**39**: 763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>
748. Keller K, Schmitt VH, Vosseler M, Brochhausen C, Münzel T, Hobohm L, *et al.* Diabetes mellitus and its impact on patient-profile and in-hospital outcomes in peripheral artery disease. *J Clin Med* 2021;**10**:5033. <https://doi.org/10.3390/jcm10215033>
749. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, *et al.* Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;**382**:1329–1340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)
750. Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, Lüders F, Gebauer K, Reinecke H, *et al.* Amputations and mortality in in-hospital treated patients with peripheral artery disease and diabetic foot syndrome. *J Diabetes Complications* 2016;**30**:1117–1122. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.03.033>
751. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;**26**:3333–3341. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.12.3333>
752. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;**376**:2367–2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
753. Buso G, Aboyans V, Mazzolai L. Lower extremity artery disease in patients with type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**(2 suppl):114–124. <https://doi.org/10.1177/2047487319880044>
754. Beckman JA, Duncan MS, Damrauer SM, Wells QS, Barnett JV, Wasserman DH, *et al.* Microvascular disease, peripheral artery disease, and amputation. *Circulation* 2019;**140**: 449–458. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040672>
755. Behroozian A, Beckman JA. Microvascular disease increases amputation in patients with peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;**40**:534–540. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312859>
756. Walsh J, Hoffstad O, Sullivan M, Margolis D. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med* 2016;**33**: 1493–1498. <https://doi.org/10.1111/dme.13054>
757. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R, *et al.* Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;**58**:S1–S109.e33. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006>
758. Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, *et al.* The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014;**59**:220–234. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>
759. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;**35**:2873–2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
760. Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;**116**: 1509–1526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>
761. Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, Hong JP, *et al.* Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metab Res Rev* 2020;**36**: e3276. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3276>
762. Tehan PE, Barwick AL, Sebastian M, Chuter VH. Diagnostic accuracy of the postexercise ankle-brachial index for detecting peripheral artery disease in suspected claudicants with and without diabetes. *Vasc Med* 2018;**23**:116–125. <https://doi.org/10.1177/1358863X17751259>
763. Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, *et al.* Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;**126**:2890–2909. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbc6>
764. Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saevereid HA, *et al.* Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab* 2022;**24**:1288–1299. <https://doi.org/10.1111/dom.14700>
765. Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehnke U, *et al.* Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPAREG OUTCOME. *Circulation* 2018;**137**:405–407. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031>
766. Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, *et al.* Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;**391**: 219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)
767. Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, *et al.* Major adverse limb events and mortality in patients

- with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am College Cardiol* 2018;**71**:2306–2315. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.008>
768. Hinchliffe RJ, Brownrigg J, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitridge R, *et al*. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;**32**:136–144. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2705>
769. Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, *et al*. Follow-up of patients after revascularisation for peripheral arterial diseases: a consensus document from the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**:1971–1984. <https://doi.org/10.1177/2047487319846999>
770. Wu T-W, Chou C-L, Cheng C-F, Lu S-X, Wang L-Y. Prevalences of diabetes mellitus and carotid atherosclerosis and their relationships in middle-aged adults and elders: a community-based study. *J Formosan Med Assoc* 2021;**121**:1133–1140. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.10.005>
771. Lacroix P, Aboyans V, Criqui M, Bertin F, Bouhamed T, Archambeaud F, *et al*. Type-2 diabetes and carotid stenosis: a proposal for a screening strategy in asymptomatic patients. *Vasc Med* 2006;**11**:93–99. [https://doi.org/10.1191/1358863\(06vm6770a](https://doi.org/10.1191/1358863(06vm6770a)
772. Weyer GW, Davis AM. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2015;**313**:192–194. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16804>
773. Hussain MA, Bin-Ayeed SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2016;**63**:1099–1107. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.12.041>
774. Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, *et al*. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomized controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;**11**:755–763. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70159-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70159-X)
775. Pafili K, Gouni-Berthold I, Papanas N, Mikhailidis DP. Abdominal aortic aneurysms and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015;**29**:1330–1336. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.08.011>
776. Nikol S, Mathias K, Olinic DM, Blinc A, Espinola-Klein C. Aneurysms and dissections – what is new in the literature of 2019/2020 – a European Society of Vascular Medicine annual review. *Vasa* 2020;**49**:1–36. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000865>
777. Dattani N, Sayers RD, Bown MJ. Diabetes mellitus and abdominal aortic aneurysms: a review of the mechanisms underlying the negative relationship. *Diab Vasc Dis Res* 2018;**15**:367–374. <https://doi.org/10.1177/1479164118780799>
778. Bonaca MP, Nault P, Ciugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, *et al*. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;**137**:338–350. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235>
779. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, *et al*. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am College Cardiol* 2019;**74**:1167–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>
780. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2015;**38**:316–322. <https://doi.org/10.2337/dc14-0920>
781. Vergès B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes: a review of epidemiological data and underlying mechanisms. *Diabetes Metab* 2020;**46**:442–449. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.09.001>
782. Jørgensen ME, Almdal TP, Carstensen B. Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011. *Diabetologia* 2013;**56**:2401–2404. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3025-7>
783. Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, *et al*. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS One* 2012;**9**:e1001321. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001321>
784. Lind M, Svensson A-M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015;**372**:880–881. <https://doi.org/10.1056/nejmc1415677>
785. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, *et al*. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;**353**:2643–2653. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052187>
786. Zinman B, Genuth S, Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study: 30th anniversary presentations. *Diabetes Care* 2014;**37**:8. <https://doi.org/10.2337/dc13-2111>
787. Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, Lorenzi GM, Lachin JM, DCCT/EDIC Research Group. Mediation of the effect of glycemia on the risk of CVD outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2019;**42**:1284–1289. <https://doi.org/10.2337/dc18-1613>
788. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzén S, McGuire DK, Eliasson B, *et al*. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;**139**:1900–1912. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454>
789. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S; Swedish National Diabetes Register. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med* 2011;**28**:1213–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03342.x>
790. Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, Hulman A, Henriksen JE, Bech-Nielsen H, *et al*. Prediction of first cardiovascular disease event in type 1 diabetes mellitus: the Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation* 2016;**133**:1058–1066. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018844>
791. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson A-M, *et al*. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;**392**:477–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X)

792. Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk factor modeling for cardiovascular disease in type 1 diabetes in the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications (EDC) study: a comparison with the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC). *Diabetes* 2019;**68**: 409–419. <https://doi.org/10.2337/db18-0515>
793. McGurnaghan SJ, McKeigue PM, Read SH, Franzen S, Svensson A-M, Colombo M, *et al*. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2021;**64**:2001–2011. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05478-4>
794. Teoh I, Elisaus P, Schofield J. Cardiovascular risk management in type 1 diabetes. *Curr Diabetes Rep* 2021;**21**:29. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01400-9>
795. Wu N, Bredin SS, Guan Y, Dickinson K, Kim DD, Chua Z, *et al*. Cardiovascular health benefits of exercise training in persons living with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;**8**:253. <https://doi.org/10.3390/jcm8020253>
796. Ciriacks K, Coly G, Krishnaswami S, Patel SB, Kidambi S. Effects of simvastatin and ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol in subjects with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;**13**:84–90. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0114>
797. Tell S, Nadeau KJ, Eckel RH. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020;**27**:207. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000551>
798. Guo J, Brooks MM, Muldoon MF, Naimi AI, Orchard TJ, Costacou T. Optimal blood pressure thresholds for minimal coronary artery disease risk in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2019;**42**:1692–1699. <https://doi.org/10.2337/dc19-0480>
799. Lithovius R, Gordin D, Forsblom C, Saraheimo M, Harjutsalo V, Groop P-H; FinnDiane Study Group. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018;**61**:1935–1945. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4648-5>
800. Kalyani RR, Cannon CP, Cherrington AL, Coustan DR, De Boer IH, Feldman H, *et al*. Professional practice committee: standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;**41**:S3. <https://doi.org/10.2337/dc18-SPPCo1>
801. Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, *et al*. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treatment-to-target randomized trial. *Diabetes Care* 2016;**39**: 1702–1710. <https://doi.org/10.2337/dc16-0691>
802. Frandsen CS, Dejgaard TF, Holst JJ, Andersen HU, Thorsteinsson B, Madsbad S. Twelve-week treatment with liraglutide as add-on to insulin in normal-weight patients with poorly controlled type 1 diabetes: a randomized, placebo-controlled, double-blind parallel study. *Diabetes Care* 2015;**38**:2250–2257. <https://doi.org/10.2337/dc15-1037>
803. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;**20**:1755–1761. <https://doi.org/10.1111/dom.13260>
804. Fattah H, Vallon V. The potential role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Drugs* 2018;**78**:717–726. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0901-y>
805. ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. 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. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00009>
806. Lambrinou E, Hansen TB, Beulens JW. Lifestyle factors, self-management and patient empowerment in diabetes care. *Eur J Prev Cardiol* 2019;**26**(2_suppl):55–63. <https://doi.org/10.1177/2047487319885455>
807. Lambrinou E, Kyriakou M, Lakatamitou I, Angus N, Khatib R, Vellone E, *et al*. An integrative review on facilitators and barriers in delivering and managing injectable therapies in chronic conditions: a part of the ACNAP project 'injectable medicines among patients with cardiovascular conditions'. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2020;**19**:663–680. <https://doi.org/10.1177/1474515120939007>
808. Jennings C, Astin F. A multidisciplinary approach to prevention. *Eur J Prev Cardiol* 2017;**24**(3_suppl):77–87. <https://doi.org/10.1177/2047487317709118>
809. Chen Y, Tian Y, Sun X, Wang B, Huang X. Effectiveness of empowerment-based intervention on HbA1c and self-efficacy among cases with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2021;**100**: e27353. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027353>
810. Galati G, Sabouret P, Germanova O, Bhatt DL. Women and diabetes: preventing heart disease in a new era of therapies. *Eur Cardiol* 2021;**16**:e40. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.22>
811. Deakin TA, McShane CE, Cade JE, Williams R. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;**2**:CD003417. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003417.pub2>
812. Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Services Res* 2012;**12**:213. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-213>
813. Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, *et al*. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;**9**:CD011798. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011798.pub2>
814. Tan SM, Han E, Quek RYC, Singh SR, Gea-Sánchez M, Legido-Quigley H. A systematic review of community nursing interventions focusing on improving outcomes for individuals exhibiting risk factors of cardiovascular disease. *J Adv Nursing* 2020;**76**:47–61. <https://doi.org/10.1111/jan.14218>
815. Snaterse M, Dobber J, Jepma P, Peters RJ, Ter Riet G, Boekholdt SM, *et al*. Effective components of nurse-coordinated care to prevent recurrent coronary events: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016;**102**:50–56. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308050>
816. Carrington MJ, Zimmet PZ. Nurse co-ordinated health and lifestyle modification for reducing multiple cardio-metabolic risk factors in regional adults: outcomes from the MODERN randomized controlled trial. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2022;**21**:26–35. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab042>
817. Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris S, Jansson SP, Mata-Cases M, *et al*. A disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care: a position

- statement by Primary Care Diabetes Europe. *Primary Care Diabetes* 2021; **15**:31–51. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004>
818. Goldwater D, Wenger NK. Patient-centered care in geriatric cardiology. *Trends Cardiovasc Med* 2023; **33**:13–20. doi:10.1016/j.tcm.2021.11.001
819. Ekman I, Wolf A, Olsson L-E, Taft C, Dudas K, Schaufelberger M, et al. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCC-HF study. *Eur Heart J* 2012; **33**:1112–1119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr306>
820. Elissen AM, Hertroijs DF, Schaper NC, Bosma H, Dagnelie PC, Henry RM, et al. Differences in biopsychosocial profiles of diabetes patients by level of glycaemic control and health-related quality of life: the Maastricht Study. *PLoS One* 2017; **12**: e0182053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182053>
821. Odgers-Jewell K, Ball L, Kelly J, Isenring E, Reidlinger D, Thomas R. Effectiveness of group-based self-management education for individuals with type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Diabet Med* 2017; **34**:1027–1039. <https://doi.org/10.1111/dme.13340>
822. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, Ryan S, Shepperd S, Perera R. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; **2015**:CD010523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010523.pub2>
823. Lewin S, Skea Z, Entwistle VA, Zwarenstein M, Dick J. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; **4**:CD003267. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003267>
824. Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, et al. Person-centered care—ready for prime time. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2011; **10**:248–251. <https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2011.06.008>
825. Aquino JA, Baldoni NR, Flôr CR, Sanches C, Oliveira CDL, Alves GCS, et al. Effectiveness of individual strategies for the empowerment of patients with diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Primary Care Diabetes* 2018; **12**: 97–110. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.10.004>
826. Cox DJ, Taylor AG, Singh H, Moncrief M, Diamond A, Yancy WS Jr, et al. Glycemic load, exercise, and monitoring blood glucose (GEM): a paradigm shift in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; **111**:28–35. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.021>
827. Schulman-Green D, Jaser SS, Park C, Whittemore R. A metasynthesis of factors affecting self-management of chronic illness. *J Adv Nursing* 2016; **72**:1469–1489. <https://doi.org/10.1111/jan.12902>
828. Dunn JA, Chokron Garneau H, Filipowicz H, Mahoney M, Seay-Morrison T, Dent K, et al. What are patient preferences for integrated behavioral health in primary care? *J Primary Care Community Health* 2021; **12**:21501327211049053. <https://doi.org/10.1177/21501327211049053>
829. Piepoli MF, Villani GQ. Lifestyle modification in secondary prevention. *Eur J Prev Cardiol* 2017; **24**(3_suppl):101–107. <https://doi.org/10.1177/2047487317703828>
830. Kyriakou M, Samara A, Philippou K, Lakatamitou I, Lambrinou E. A qualitative meta-synthesis of patients with heart failure perceived needs. *Rev Cardiovasc Med* 2021; **22**:853–864. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2203091>
831. Greenwood DA, Blozis SA, Young HM, Nesbitt TS, Quinn CC. Overcoming clinical inertia: a randomized clinical trial of a telehealth remote monitoring intervention using paired glucose testing in adults with type 2 diabetes. *J Med Internet Res* 2015; **17**:e4112. <https://doi.org/10.2196/jmir.4112>
832. McCarier KP, Ralston JD, Hirsch IB, Lewis C, Martin DP, Zimmerman FJ, et al. Web-based collaborative care for type 1 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 2009; **11**:211–217. <https://doi.org/10.1089/dia.2008.0063>
833. Sigurdardottir AK, Benediktsson R, Jonsdottir H. Instruments to tailor care of people with type 2 diabetes. *J Adv Nursing* 2009; **65**:2118–2130. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2009.05040.x>
834. Wu H-C, Tan S, Yeh C, Wu S. A study on efficacy of empowerment training among diabetes patients. *Life Sci J* 2011; **8**:215–219. <https://doi.org/10.7537/marslsj080311.39>
835. Clayton JA, Gaugh MD. Sex as a biological variable in cardiovascular diseases: JACC focus seminar 1/7. *J Am College Cardiol* 2022; **79**:1388–1397. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.050>
836. Nussbaum SS, Henry S, Yong CM, Daugherty SL, Mehran R, Poppas A. Sex-specific considerations in the presentation, diagnosis, and management of ischemic heart disease: JACC focus seminar 2/7. *J Am College Cardiol* 2022; **79**:1398–1406. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.065>
837. Gaudio M, Di Franco A, Cao D, Giustino G, Bairey Merz CN, Fremes SE, et al. Sex-related outcomes of medical, percutaneous, and surgical interventions for coronary artery disease: JACC focus seminar 3/7. *J Am College Cardiol* 2022; **79**:1407–1425. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.066>
838. Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; **8**: 4–13. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa069>
839. Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018; **379**:948–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1801495>
840. Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization, and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019; **381**:252–263. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1813621>
841. Arbelo EC, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation: Task Force for the development of quality indicators in atrial fibrillation of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the European Society of Cardiology (ESC): developed in collaboration with the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2021; **23**: 494–495. <https://doi.org/10.1093/europace/eaab253>
842. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet J-P, et al. 2020 update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTEMI-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; **10**: 224–233. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaa037>
843. Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, Burri H, Vernoooy K, Blomström-Lundqvist C, et al. European Society of Cardiology Quality Indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality

- Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace* 2022;**24**:165–172. <https://doi.org/10.1093/europace/euab193>
- ⁸⁴⁴. Aktaa S, Gencer B, Arbelo E, Davos CH, Désormais I, Hollander M, *et al.* European Society of Cardiology Quality Indicators for cardiovascular disease prevention: developed by the working group for cardiovascular disease prevention quality indicators in collaboration with the European Association for Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;**29**:1060–1071. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab160>
- ⁸⁴⁵. Aktaa S, Yadegarfar ME, Wu J, Rashid M, de Belder M, Deanfield J, *et al.* Quality of acute myocardial infarction care in England and Wales during the COVID-19 pandemic: linked nationwide cohort study. *BMJ Qual Saf* 2022;**31**:116–122. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2021-013040>