

ESC/EASD 糖尿病、糖尿病前期和心血管病指南

——执行总结

欧洲心脏病学会(ESC)糖尿病、糖尿病前期和心血管病工作组与欧洲糖尿病研究协会(EASD)合作开发

关键词：指南；糖尿病；心血管病；糖耐量受损；患者管理；预防；流行病学；预后；诊断；危险因素；药物治疗；冠脉介入治疗

1. 介绍

这是ESC与EASD合作开发的关于DM、糖尿病前期和CVD的管理第二代指南的执行总结。这些指南旨在帮助临床医师和其他保健工作者作循证管理决策。人们日益认识到DM与CVD之间存在密切的关系，促使这些组织协作开发与其共同感兴趣相关的指南，第一版指南于2007年发表。开发这些指南所涉及的过程可在如下网址找到：

<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx>.

EASD和ESC任命了指导工作组活动的主席。其成员选自特定领域的专家。草稿最初的编辑和审查在工作组会议上进行，由ESC实践指南委员会和EASD监督指南和声明小组提供系统综述和评论。

为了补充指南，基于全文版本的其他几个文件也是可用的。因此，除了这个总结，还有袖珍指南，总结幻灯片、含基本信息的小册子和数字应用程序的电子版本(智能手机等等)。这些版本都被删节；因此，如果需要的话，人们应该参考全文版本，全文在ESC的网站上是免费的。

2. 糖代谢异常与心血管病

2.1. 定义、分类和诊断

DM的分类是根据WHO (1, 2), 和美国糖尿病协会 (ADA, 表1) (3-5) 的推荐。糖化血红蛋白A1c (HbA1c) 已被推荐作为DM的诊断试验 (6, 7), 但关于其预测DM的敏感性仍然存在担心8, 而HbA1c < 6.5% 并不能排除可通过血糖检测检出的DM (6, 7, 9)。

表1 2006年WHO的诊断标准与2003/2011和2012年ADA诊断标准的比较

诊断/检测	WHO2006/WHO2011	ADA
DM		
HbA1c	可使用 如果检测≥6.5%(48 mmol/mol)	推荐 ≥6.5%(48 mmol/mol)
FPG	≥7.0 mmol/L (≥126 mg/dL)	≥7.0 mmol/L (≥126 mg/dL)
2hPG	或 ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)	或 ≥11.1 mmol/L (≥200 mg/dL)
IGT		
FPG	<7.0 mmol/L (<126 mg/dL)	<7.0 mmol/L (<126 mg/dL)
2hPG	≥7.8 - <11.1 mmol/L (≥140 - <200 mg/dL)	不需要 如果检测7.8 - 11.0 mmol/L (140 - 198 mg/dL)
IFG		
FPG	6.1-6.9 mmol/L (110 - 125 mg/dL)	5.6 - 6.9 mmol/L (100 - 125 mg/dL)
2hPG	如果检测 <7.8 mmol/L (<140 mg/dL)	

2hPG: 2-hour负荷后血浆葡萄糖; ADA; 美国糖尿病协会; FPG :空腹血浆葡萄糖; IGT糖耐量减低; IFG 空腹血糖受损; WHO :世界卫生组织。

2.2. 流行病学

国际糖尿病联盟 (IDF) 2011年的全球估计提示, 欧洲20-79岁的人中, 5千2百万人患DM, 而且至2030年DM将增加到超过6千4百万(10)。在2011年全球总共有2亿8千1百万 (281 million) 男性和3亿1千7百万 (317 million) 女性死于DM, 其中大多数死于CVD。2011年欧洲DM医疗保健支出约为750亿欧元, 至2030年预计增加到900亿欧元。

DM的诊断是根据视网膜病变发生的葡萄糖水平, 但大血管并发症

如冠脉、脑血管和外周动脉病变（PAD）DM的诊断是根据视网膜病变发生的葡萄糖水平，但大血管并发症如冠脉、脑血管和外周动脉病变（PAD）出现更早，而且当使用当前的血糖标准诊断为T2DM时，常常已经存在，60%以上的DM患者有CVD。

DM流行病学：欧洲诊断标准（DECODE）研究协作分析（图1）报道了欧洲不同人群中糖代谢疾病的数据。欧洲人DM的终生风险为30-40%，而IGT的患病率从中年的15%呈线性增高到老年的35-40%。

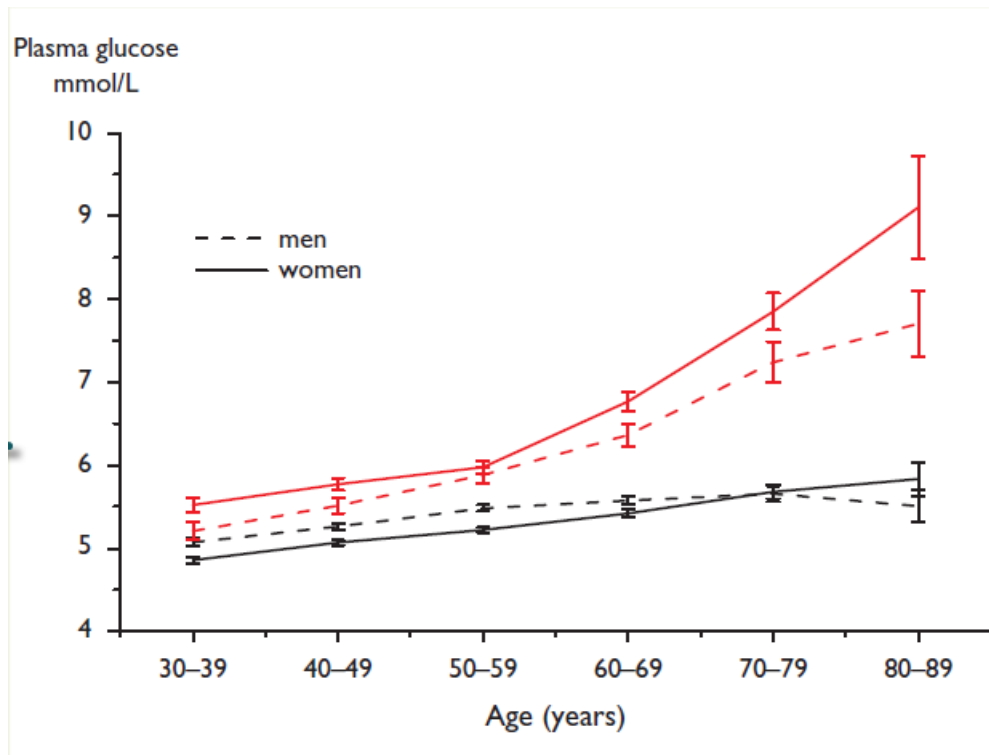


图1 在包括了DECODE研究的13个基于人群的欧洲队列中，平均FPG（2条下面的线）和2hPG（2条上面的线）浓度（95%CI由竖线所示）。在50岁以后，平均2hPG特别增高。女性平均2hPG水平显著高于男性，在年龄70岁以上差异更加显著。平均FPG随着年龄的增长仅略有增高。FPG：空腹血浆葡萄糖；2hPG：负荷后2小时血浆葡萄糖。

2.3. 糖代谢异常的筛查

人们对检出IGT患者的兴趣不断增高，因为其中很多人可进展为T2DM，而这样的进展可能通过生活方式干预来延迟。与口服葡萄糖耐

量试验(OGTT)相比,当试图只通过测定空腹血浆葡萄糖(FPG)和/或HbA1c来检出DM,假阴性测试结果的概率有本质差别(17)。几个DM风险积分系统已经被开发出来,其中大多数执行良好(18)。芬兰DM风险积分(FINDRISC; www.diabetes.fi/english)在欧洲最常被应用。这个工具可预测T2DM10-年风险,包括无症状的DM和IGT,准确度达85%(19, 20)。它已在欧洲人群得到验证并且在大多数欧洲语言国家是可用的。有3个队列要考虑筛查:(1)一般人群;(2)被认为异常的人(如肥胖、高血压或有DM家族史)和(3)CAD患者。在一般人群中,适当的筛查策略开始是用DM风险积分,和调查在直接HbA1c和/或FPG内数值较高的个体(19, 20)。在CVD患者中,不需要进行DM风险评分,但如果HbA1c和/或FPG是不确定的(正常的),进行1次OGTT是指征。因为属于这些群体的人,可能经常有DM,但只能通过2-小时负荷后血浆葡萄糖升高才能暴露出来。

2.4. 糖代谢障碍与心血管病

糖代谢障碍是心血管病的危险因素,其最令人信服的证据,是由欧洲DECODE研究提供的(22-24)。在DM和IGT患者中观察到死亡率增高,但在空腹血糖受损(IFG)者则没有见到。在调整了其他主要的CVD危险因素后,2hPG升高可预测全因死亡和CVD死亡,而一旦调整了2hPG后,单纯FPG升高则不能预测。在IGT人群中,可观察到最高的超额CVD死亡率,特别是在FPG正常的人(24)。2hPG和死亡率之间的关系呈线性(图2)。

一些研究表明,HbA1c增高与CVD风险增高相关(25-27)。对比所

有3项血糖参数（FPG、2hPG和HbA1c）与死亡率和CVD风险关系的研究显示，2hPG的相关性最强，而用FPG和HbA1c所观察到的风险，在控制了2hPG的影响后不再明显（28，29）。

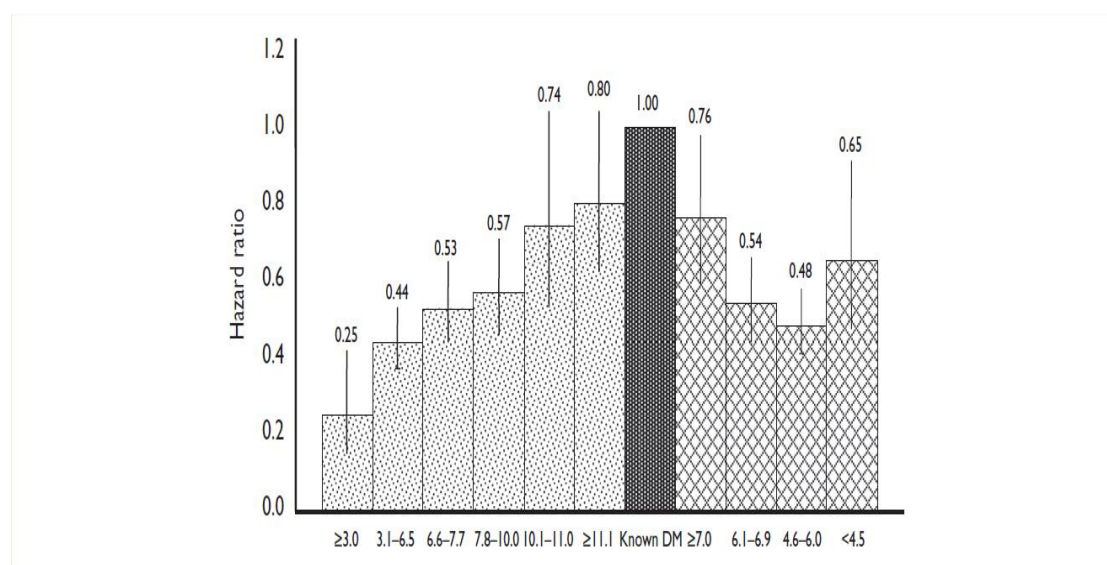


图2 使用先前诊断的DM（暗条）作为共同的参考分类，FPG（阴影条）和2hPG（空格条）间隔的CVD死亡率风险比和95%置信区间（竖线）。数据已对年龄、性别、队列、体重指数、收缩压、总胆固醇和吸烟进行了调整。

一篇关于性别对CAD死亡率影响的综述报道，整体相对风险（女性风险与男性风险比率）在DM患者为1.46 [95%CI: 1.21-1.95]，而在没有DM的人为2.29 (95% CI 2.05-2.55)，提示众所周知的CAD的性别差异在DM患者中是减少的（30）。一篇纳入了37项前瞻性队列研究（447 064 DM患者）的汇总分析，估计了性别相关的致命性CAD的风险，并报告了DM患者中的死亡率高于无DM者（5.4% vs. 1.6%）（31）。DM的相对风险女性明显大于男性（3.50vs. 2.06）。一项最近的研究显示DM对肥胖、稳态模型评估的胰岛素抵抗（HOMA-IR）和下游血压、脂质，内皮功能不全和全身炎症，在女性比男性有更大的影响，这可能带来更大的CAD相对风险（32）。还有，看来妇女在发生DM前增加了

更多的体重，因而危险因素状态发生了更大的变化（33）。

2.5. 延期转变为2型糖尿病

饮食习惯和久坐不动的生活方式，对T2DM的发生具有重要的意义（34，35）。随机临床试验（RCT）证明，基于适度的减轻体重而增加体力活动的生活方式改变，可预防或延迟IGT高危个体的进展（36）。对存在T2DM高风险和/或确诊为IGT的人，应给予适当的生活方式咨询（见4.1节）（37）。生活方式干预可使绝对风险降低大约15–20例/100人年。

3年提供给6例高危个体的充血性心力衰竭（CHF）将防止1例DM（16）。对参与马尔默可行性研究（38）的IGT男性进行12年的随访显示，在生活方式干预组的男性中，全因死亡率低于接受“常规治疗”的男性（6.5 vs. 6.4/1000人-年存在风险；P=0.009），（且与糖耐量正常的男性相似）。在中国大庆的研究中（39），IGT参与者在6年的生活方式干预组，20年后T2DM的发病率仍持续降低，CAD死亡非明显降低17%，而在干预组标化的严重视网膜病变的发生率降低了47%（40）。在随访10年的芬兰糖尿病预防研究（DPS）中，总死亡率和CVD发病率，在干预组与对照组之间没有差异，但基线时有IGT的DPS参与者，与基于芬兰人群的IGT队列相比，全因死亡率和CVD发病较低（41）。

糖代谢障碍诊断的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐根据 HbA1c与 FPG联合诊断DM，如果仍然可疑则根据OGTT诊断。	I	A	1-4, 7, 9
推荐使用OGTT诊断IGT。	I	A	1-4, 7, 9
推荐对CVD患者初始用HbA1c和FPG筛查潜在的T2DM，	I	A	19, 20,

如果HbA1c and 和FPG不能确定则增查OGTT。			35
对有糖代谢异常的女性应特别注意采用预防措施。	IIa	C	
推荐存在T2DM高风险的接受适当的生活方式咨询，以降低其发生DM的风险。	I	A	36, 37

3. 对血糖异常患者的心血管风险评估

3.1. 一般风险评估

已有为DM患者开发的风险评分，但2012年欧洲联合协会关于CVD预防指南提倡一种较简单的分类（42），建议有DM和至少一项其他CV危险因素或靶器官损害的患者，为存在极高的风险，而所有其他DM患者存在发生CVD的高风险。

3.2. 基于生物标志物和影像检查的风险评估

在T2DM患者，在调整了其他危险因素后，尿白蛋白是一项将来发生CVD事件、慢性HF和全因死亡的危险因素（43），而循环NT-proBNP水平升高是一项很强的过多的CV死亡的预测指标，独立于白蛋白和传统的危险因素（44）。冠状动脉钙(CAC)成像对于预测无症状性心肌缺血(SMI)的短期预后，优于已知的危险因素积分。CAC和心肌灌注显像所见对于心血管事件有协同作用(45)。踝-臂血压指数(ABI)(46)、颈动脉内中膜厚度和颈动脉斑块的检出(47)、经脉搏波传导速度测定的动脉僵硬度(48)和或经标准反射检出的心脏自主神经病变，可被认为是有用的心血管标志物(49)，可增高通常风险估计的预测价值。通过系统的ECG筛查诊断，DM患者的CAD往往是无痛的，且高达60%的MI可能是无症状的(50)。在无症状的患者，常规筛查CAD是有争议的，例如，ADA就不推荐筛查，因为只要心血管危险因素得到治疗，筛查并不改善预后(51)。然而，这一立场还有争议，而应当筛查的

患者特征需要进行更好的定义(52)。无痛性MI可通过ECG负荷试验、心肌显像或负荷超声心动图检出。20-35%有其他危险因素DM患者存在无症状性心肌缺血，而根据冠脉造影，35-70%的无症状性心肌缺血患者有明显的冠脉狭窄。当造影伴有冠脉狭窄时，无症状性心肌缺血是一项重要的心脏危险因素，而无症状性心肌缺血和无症状性冠脉狭窄可提高常规风险估计的预测价值(53)。需要进一步的证据来支持筛查无症状性心肌缺血，对存在极高风险的人(有PAD、较高CAC积分和蛋白尿存在的证据)和开始运动方案的人，可能需要筛查(54)。对无症状性心肌缺血的患者，提出个体化的冠脉血运重建。然而，这种策略的成本-效益需要评估。

对DM患者心血管风险评估的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	参考文献
取决于共存的危险因素和靶器官损害，应当考虑将DM患者分为存在CVD极高危或高危	IIa	C	-
不推荐用针对一般人群开发的风险评分来评估DM患者的CVD风险	III	C	-
当对DM患者进行危险分层时，评估尿白蛋白排泄率是指征	I	B	43
对选定的高危DM患者，可以考虑筛查无症状心肌缺血	IIb	C	-

4. 心血管病的预防

4.1. 生活方式

4.1.1. 饮食

由WASD糖尿病和营养研究小组推荐的饮食干预，不如早前饮食建议(34)那么规范，但强调适当地摄入总能量和以水果、蔬菜、全麦谷物和低脂的以蛋白质来源为主的饮食。研究提示对T2DM患者，高蛋白质，高碳水化合物饮食没有益处(55)。特定的饮食推荐包括限制

饱和脂肪酸、反式脂肪及酒精摄入量, 监测碳水化合物的消耗, 增加膳食纤维。不建议常规补充抗氧化剂, 如维生素E、维生素C和胡萝卜素(56)。对于那些喜欢摄入较高脂肪的人, 地中海式饮食是可以接受的, 如果脂肪来源主要是来自使用原生橄榄油的单一不饱和油类(57)。

4.1.2. 体力活动

有氧运动和阻抗训练可改善胰岛素的作用、血浆葡萄糖(PG)、血脂水平、血压和心血管风险(58)。为了持续获益, 有规律的运动是必要的。关于促进体力活动最好的方式知之甚少, 然而, 来自许多随机临床试验的数据支持这需要通过保健工作者来强化(59-61)。系统性的综述报道, 结构化的有氧运动或阻抗运动可降低T2DM患者的HbA1c 0.6%(59、60)。有氧运动和阻抗运动联用, 要比单行有氧或阻抗运动具更有利的影响(62)。在最近的一项包括23项研究的汇总分析中, 结构化的运动训练与对照组相比, 可使HbA1c水平降低0.7%(59)。>150分钟/周的结构化运动与HbA1c下降0.9%相关;<150分钟/周与HbA1c下降0.4%相关。总的来说, 当与饮食建议联用时, 体力活动的干预建议只与较低的HbA1c水平相关(62)。

DM患者生活方式改变的推荐

推荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对所有DM和IGT个体推荐由结构式劝告指导的戒烟	I	A	63
推荐为预防T2DM和控制DM, 总脂肪、饱和脂肪和单不饱和脂肪酸的摄入应分别占总能量的<35%、<10%和>10%	I	A	34, 55, 66, 67
为了预防T2DM和控制DM, 推荐膳食纤维的摄入应>40g/d(20g/1000Kcal/d)	I	A	
在降低DM过多的体重时, 推荐任何可减少能量摄入的饮食	I	B	66, 67
不推荐为了降低T2DM或CVD风险而补充维生素或微	III	B	56, 66

量营养素			
为了预防和控制T2DM和预防DM患者的CVD, 推荐每周进行≥150min的中度到剧烈程度的体力活动	I	A	58, 68
为预防T2DM和控制DM, 推荐有氧运动和阻抗训练, 最好两者结合	I	A	60

4.1.3. 戒烟

吸烟增加2型糖尿病(63)、CVD和过早死亡(64)的风险, 而戒烟可降低CVD的风险(65)。应给有DM的当前吸烟者提供结构性的戒烟计划, 包括需要时的药物支持。关于戒烟的详细说明见于2012欧洲联合预防指南(42)。

4.2. 血糖控制

随机对照试验提供了令人信服的证据, 即通过严格控制血糖可降低DM的微血管并发症(69-71), 然而, 对CVD虽然也起到有利的作用, 但作用较小, 首次明显改变在许多年以后(72, 73)。强化血糖控制, 结合有效的降压和降脂治疗, 可显著缩短显示心血管事件率降低所需的时间(74)。

4.2.1. 微血管病变(视网膜病变、肾脏病变和神经病变)

视网膜病变是DM最常见的微血管并发症。尽管在实施强化治疗方案以来其发病率已经下降了, 但威胁视力的增生性视网膜病变仍然影响50%的T1DM患者, 而29%的T2DM患者发生威胁视力的黄斑水肿(75-77)。快速进展性视网膜病变表明心血管病风险增高, 而视网膜病和肾病并存可预测过高的发病率和死亡率; 在有严重视网膜病变的T2DM, 这种风险增加一倍以上(78)。

强化降糖, 目标HbA1c 6.0-7.0%(42-53 mmol/mol)(79), 一直与

微血管并发症的频率和程度降低相关。强化降糖适用于T1DM和T2DM患者，但在有明确并发症的T2DM患者效果没有那么明显（80-84）。根据糖尿病控制和并发症试验（DCCT）和英国前瞻性糖尿病研究（UKPDS）的分析表明，在HbA1c增高与微血管并发症之间存在一种连续的相关，没有明显的域值（85，86）。在DCCT，HbA1c下降2%（22 mmol/mol）可显著降低视网膜病和肾病发生与进展的风险（69），虽然HbA1c绝对降低率是低的，仅为7.5%（58 mmol/mol）。

4.2.2. 大血管病变：

血糖控制的中期影响：控制糖尿病的心血管风险行动（ACCORD），总共10 251例存在心血管高危的T2DM受试者被随机分配到强化血糖控制组。强化组HbA1c达到6.4%（46 mmol/mol），而标准治疗组HbA1c达到7.5%（58 mmol/mol）（81）。在平均随访3.5年后，由于强化治疗组死亡率较高（14/1000vs. 11/1000的患者/年死亡），这项研究被终止，在有多重心血管危险因素的患者死亡率增高是明显的，主要由心血管死亡所驱动。强化治疗组和在血糖控制较差的患者中，低血糖更常见，但低血糖对CVD事件发生的作用并不完全清楚。进一步的分析显示，较高的死亡率可能是由于血糖的波动所致，同时血糖控制不达标，尽管进行了积极的降糖治疗（87）。ACCORD的随访并不支持严重的症状性低血糖与较高的死亡率相关（88）。

糖尿病和心血管疾病行动：有对照的评价达美康缓释片（ADVANCE）。11 240例存在心血管病高风险的T2DM受试者被随机到强化或常规降糖组（82）。强化治疗组HbA1c水平达到了6.5%（48

mmol/mol)，而标准治疗组则达到7.3% (56 mmol/mol)。在强化治疗组中，一级终点（主要的大血管或微血管并发症），由于肾病的降低而降低（HR 0.90；95% CI 0.82-0.98）。强化血糖控制未能影响一级终点的大血管部分（HR 0.94；95% CI 0.84-1.06）。与ACCORD不同的是，尽管HbA1c降低幅度相似，但死亡率没有增高（HR 0.93；95% CI 0.83-1.06）。与ACCORD相比，在ADVANCE的强化治疗组中，严重低血糖的发生率为其1/3，降低HbA1c到达标的速度较慢。此外，这2项研究的基线CVD风险不同，在ADVANCE的对照组中事件率较高。

退伍军人管理局糖尿病试验（VADT）。 1 791例T2DM患者被随机分配到强化控制组和标准控制组，在强化治疗组HbA1c达到6.9% (52 mmol/mol)，而在标准治疗组达到8.4% (68 mmol/mol) (83)。在强化治疗组一级复合心血管终点没有明显降低（HR 0.88；95% CI 0.74 - 1.05）。

初始甘精胰岛素干预预后降低试验（ORIGIN）。 12 537例（平均年龄63.5岁）存在CVD高危加IFG、IGT或T2DM的受试者，被随机分配到甘精胰岛素组（目标空腹血糖水平5.3 mmol/L (\leq 95 mg/dL)或标准治疗组。随访6.2年后，在甘精胰岛素组和标准治疗中心血管预后是一样的。严重低血糖的发生率为1.0 vs. 0.31 /100人-年。用甘精胰岛素组平均体重增加了1.6公斤而标准治疗组则下降了0.5公斤(89)。

结论。 一篇基于VADT、ACCORD和 ADVANCE 的心血管预后汇总分析提示，HbA1c降低1%与非致命性心梗相对风险降低15%相关，而在卒中或全因死亡率方面没有获益(90)。然而，在随机时T2DM病程较短、

基线HbA1c水平较低和没CVD史的患者，看来可从强化降糖策略获益。这得到了ORIGIN的支持，尽管该研究表明胰岛素会增加低血糖发生率，但未证实心血管终点的获益或损害。这表明，强化血糖控制应该适当地个体化地应用，要考虑到年龄、T2DM的病程和CVD病史。

4.2.3. 大血管病变：血糖控制的长期影响

糖尿病控制和并发症试验 (DCCT) 和糖尿病干预和并发症的流行病学 (EDIC)。在DCCT，强化治疗组中的心血管事件没有改变（69）。在EDIC研究终止后，该队列中93%的患者被另行随访了11年，在此期间HbA1c的差异消失(72)。在17年随访期间，强化治疗组中任何心血管事件发生率降低了42%(9 - 63%; $P < 0.01$)。

英国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS)。虽然微血管并发症的降低是明显的，但MI的降低仅为16% ($P = 0.052$)。在研究延长阶段，MI的风险降低仍在15%，在此阶段作为增加的病例数是显著的（73）。应该指出的是，这项研究是在降脂和血压管理不太有效的年代进行的，故它可能比后来的试验更易证明降糖药的有益效果。

结论。DCCT和UKPDS显示，在T1DM和T2DM：（1）血糖控制对降低长期大血管并发症是很重要的；（2）为了证实疗效需要一个很长的随访期；（3）早期血糖控制是很重要的。

4.2.4. 血糖目标

一般推荐为了降低微血管并发症，HbA1c目标应 $<7.0\%$ （53 mmol/mol）（69-71, 73, 81）。由于DM慢性、进展性的特征和代谢记忆的作用带来的复杂性，故HbA1c目标与大血管风险关系的证据是不太强

的(71, 73, 90)。共识表明目标应该是HbA1c \leq 7%，但要确认个别患者的情况。在理想的情况下，对没有合并症的年轻患者，早期应鼓励严格控制血糖。自我监测血糖有助于成功地降糖，尤其是用胰岛素治疗的DM患者(91)。尽管餐后高血糖与CVD事件发生率增高相关，但解决这个问题对CVD预后是否有益仍有争议(92-95)。对于选择的病程短、寿命长和没有明显CVD的患者，如果能达到没有低血糖或其他不利影响，可以考虑更严格的目标(如 HbA1c 6.0-6.5% (42-48 mmol/mol])。来自T2DM心血管试验累计的结果提示，并非每一个患者都能从积极的血糖管理获益，故个体化的治疗目标是很重要的(96)。

4.2.5. 降糖药物

详细描述降糖药物的选择和联合治疗的作用超出了本文的范围，在最近ADA/EASD的联合指南中已进行了广泛的综述(96)。

降糖药物的心血管安全性。罗格列酮潜在的不良心血管作用(97)对降糖药物的心血管安全性提出了质疑，特别是在联合用药时。UKPDS试验10年后随访显示，用磺脲类-胰岛素治疗的患者对MI的风险比率(RR)为0.85(P=0.01)，而对死亡的RR为0.87(P=0.007)(71, 73)。二甲双胍治疗超重患者的相应RR为0.67(P=0.005)和0.73(P=0.002)。虽然UKPDS表明，二甲双胍对CVD预后具有有益的作用，但没有其他明确的证据支持这一观点，而二甲双胍与磺脲类联合使用可能是有害的。然而，对此汇总分析的结果也支持对年轻患者长期治疗后的获益(98)。在PROactive(吡格列酮干预心血管事件的前瞻性临床试验)研究中，吡格列酮可降低血管复合终点(HR 0.84;95%CI0.72-0.98;P=0.027)

(99)。然而,一级预后终点没有达到统计学意义,故对这些结果的解释仍有争议。对易感个体,吡格列酮伴有继发于肾脏作用的液体潴留和外周水肿,并使原有心衰加重。在STOP-NIDDM(预防非胰岛素依赖型糖尿病)试验中,阿卡波糖治疗IGT患者可降低包括心血管死亡在内的心血管事件率(93)。那格列奈在T2DM没有经过正式的试验,但在IGT高危患者中,那格列奈没有降低致命性或非致命性心血管事件(100)。迄今对胰高血糖素样肽1型受体激动剂、二肽基肽酶-4(DPP-4)抑制剂、或钠-葡萄糖2型转运体(SGLT-2)抑制剂,还没有RCT预后的数据,但前瞻性试验正在进行中。

4.2.6. 特殊考虑

低血糖。对T1DM和T2DM患者强化降糖可增加严重低血糖的发生率3-4倍(69, 84)。低血糖性意识受损随着DM的病程而加重,而且是低血糖一个显著的危险因素,当考虑降糖治疗时必须要考虑(101)。除了短期心律失常和心血管事件风险外,长期风险包括痴呆和认知功能不全(102, 103)。降糖研究的结果提出了这样的问题:低血糖是否是DM患者发生MI的一项重要的危险因素。Frier等(102)已经广泛地综述了这个主题,提供了低血糖对心血管系统许多不良影响的证据,特别是存在自主神经病变时。胰岛素、那格列奈和磺脲类尤其与低血糖相关,在T1DM和T2DM都是常见的。

降糖药物在有慢性肾病者的使用。约25%的T2DM患者有3-4阶段(eGFR< 50毫升/分钟)慢性肾脏疾病(CKD)。除了增加与此相关的心血管危险外,因为有的药物在CKD时有禁忌或需要改变剂量,故降糖药物

可能需要调整（104）。在3-4阶段CKD，应当避免用二甲双胍、阿卡波糖和大多数磺脲类，而能用胰岛素和吡格列酮。DPP-4抑制剂在进展性CKD需要调整剂量，但利格列汀例外，该药在这种情况下能良好耐受。SGLT2抑制剂尚未在慢性肾病评价。

对DM血糖控制的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐以个体化的方式，考虑DM的病程、共病和年龄来确定降糖目标。	I	C	-
推荐采用严格的血糖控制，达到接近正常的HbA1c (<7.0% 或<53 mmol/mol)，以降低T1DM和T2DM的微血管并发症。	I	A	69-71, 73, 81
为了预防T1和T2DM的CVD，应当考虑HbA1c目标<7.0%(<53 mmol/mol)。	IIa	C	-
为了优化T1DM的血糖控制，推荐基础推注胰岛素方案，并经常监测血糖	I	A	69, 72
对T2DM患者在评估了肾功能后，应考虑二甲双胍作为一线治疗。	IIa	B	71

老年人。长期的、有并发症的DM老年人的血糖目标应当低于年轻、较健康的个体。如果较低的目标无法实现，HbA1c在7.5-8.0% (58-64mmol/mol) 之间，随着年龄增大和自理能力、认知能力、心理和经济地位以及支持系统降低，目标可上调（96）。

个体化护理。对每个DM患者必须仔细评估强化降糖方案对生活质量的影 响、药物的副作用和使用不便等问题。从公共健康的角度来看，平均血糖即使是很小的降低可能证明是有利的。另一方面，强化降糖治疗的个体可能会带来相当大的负担且可能有害。应当鼓励每个人都达到血糖控制和血管危险最好的平衡，如果启动了强化治疗，必须告知患者和使其理解获益与风险。

4.3. 血压

高血压与DM常合并存在，导致CVD风险增高4倍（105，106）。肥胖、老年和肾病的出现可增加高血压的患病率，而T2DM可使男性CVD风险增高1倍，使女性CVD增高2倍。

4.3.1. 治疗目标

对T2DM的随机对照试验已经显示，将收缩压降低至140 mmHg 以下和舒张压在85 mmHg以下，对心血管预后有益作用（107-110）。在ACCORD试验中，与标准治疗组（达到平均收缩压134 mm Hg）相比，强化治疗组（达到平均收缩压119 mm Hg），复合终点（非致命性MI、非致命性卒中或CVD死亡）的相对降低没有达到统计学意义（108）。严重副作用（低血压和肾功能减退）的比例随着强化治疗而增高，从1.3 增高到3.3%。因此，本研究不支持降低收缩压低于130mm Hg。班加罗尔等报道了对DM、IFG或IGT患者进行的13项RCT的汇总分析（111），在强化治疗组收缩压 \leq 135 mm Hg，而在标准治疗组收缩压 \leq 140毫米汞柱。强化血压控制与全因死亡率降低10%（95% CI 0.83-0.98）、卒中降低17%相关，但严重不良事件增高20%。收缩压 \leq 130 mm Hg与卒中降低相关，但并不影响其他CVD事件。总之，目前的证据表明，DM患者的血压目标应 $<$ 140/85 mm Hg。对于合并有明显蛋白尿肾病的高血压患者，可以考虑较低的血压（收缩压 $<$ 130 mm Hg）。

血压的进一步降低可伴有不良事件率增高，尤其是老年人和T2DM病程长的人，故强化血压管理的风险-获益比要基于个体化的考虑。

4.3.2. 降压治疗的管理

包括限盐和减重在内的**生活方式干预**是所有高血压患者的治疗基础；然而，对于充分控制血压这通常做得不够。仅在几项专门针对DM患者的、用降压药比较心血管预后的RCT（107，112，113）中检验了**药物治疗**。然而，几项有相当大量DM患者亚组的RCT专门报告了在这个亚组的预后（114-121）。当治疗存在心血管高风险的DM患者的高血压时，用ACEI或ARB阻滞肾素血管紧张素醛固酮系统（RAAS），具有特别的价值（114，115，119-121）。作为一级干预，用RAAS阻滞剂可预防T2DM（107，109）但非T1DM（122-124）微量白蛋白尿的发病。作为二级干预，用ACEI强化血压控制可减慢T1DM的肾病进展并降低终末期肾衰（125, 126）。在T2DM, 大剂量雷米普利可改善肾脏和心血管预后（127）。ARB可减慢从微量白蛋白尿到蛋白尿的进展，并改善肾病预后，但不能降低心血管死亡（128, 129）。DIRECT(糖尿病视网膜膜病变坎地沙坦试验)研究了在 T1DM和T2DM用坎地沙坦降压对视网膜膜病变的发生和进展的影响，但没有明显有利的趋势（130, 131）。

为了预防或延迟伴DM的高血压患者的微量白蛋白尿，证据支持用一种ACEI而不是一种钙通道阻滞剂作为初始治疗（132）。在“正在进行的替米沙坦单用和与雷米普利联用全球终点试验”（ONTARGET）中，ACEI与ARB联用双重阻滞RAAS，并未显示进一步获益，而与更多的不良事件相关。在使用心肾终点的阿利吉伦治疗T2DM试验（ALTITUDE）中，在RAAS阻滞剂治疗高危T2DM的基础上加用阿利吉伦，并未降低心血管事件，甚至是有害的（133, 134）。

与钙通道阻滞剂和RAAS抑制剂相比，噻嗪类利尿剂和 β 受体阻滞

剂与发生T2DM风险增高有关（135），但其对确诊的T2DM，是否能引起临床上重要的代谢不良事件尚未明确。最近的一项汇总分析强调，降低血压优先于药物选择（136）。在没有心脏合并症的情况下，B阻滞剂不是首选，而适当的血压控制，通常需要一种RAAS控制剂和一种钙通道阻滞剂或一种利尿剂联合治疗（119，120）。对收缩期高血压患者，通过联合治疗避免心血管事件（ACCOMPLISH）试验表明，在与一种ACEI联合治疗时，钙通道拮抗剂氨氯地平是优于氢氯噻嗪（121）。大多数患者需要药物联合治疗。所有可得到的药物都能使用，但存在蛋白尿时证据强烈支持包括一种RAAS控制剂（ACEI/ARB）。因为DM患者往往在夜间有高血压，故应考虑在睡前服降压药，理想的是在评估了患者的24小时动态血压之后用药。

对DM患者血压控制的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐控制合并高血压的DM患者的血压，以降低心血管事件风险	I	A	105-107, 109, 110,137
推荐以个体化的方式治疗合并高血压的DM患者，血压目标<140/85 mm Hg。	I	A	107-109, 137
推荐降压药物联合应用以达到血压控制	I	A	108-110, 119-121,137
推荐用RAAS抑制剂（ACEI或ARB治疗DM患者的高血压，特别是存在蛋白尿或微量白蛋白尿时	I	A	114, 119-121
对DM患者应当避免同时使用2种RAAS抑制剂	III	B	133, 134

4. 4. 血脂异常

在T1DM患者的血清中，TG是正常的，而高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）在较高正常范围内或略升高。脂质异常的聚集伴随着T2DM，其核心成分是空腹和非空腹TG中度升高和HDL-C降低。其他特征包

括富含TG的脂蛋白升高，包括乳糜微粒和极低密度脂蛋白（VLDL）残粒和小而致密的脂蛋白颗粒。在T2DM伴有高TG血症时，肝脏中脂质进出不平衡引起肝脏脂肪过多和累积（非酒精性脂肪肝病），促使大的VLDL颗粒过度产生。在胰岛素抵抗(IR)的情况下，增多的游离脂肪酸（FFA）流出，来自于系统FFA池和新生的脂质（138，139）。

血脂异常与大血管病变。在富含TG的颗粒升高和低HDL-C与CVD风险之间存在因果关系（140，141）。来自他汀试验的数据巩固了低HDL-C作为CVD独立风险标志物的地位，即使LDL-C水平不高也是如此（142，143）。来自非诺贝特干预和糖尿病事件降低（FIELD）研究和ACCORD研究的数据表明，在血脂异常(LDL-C \geq 2.6mmol/L、TG \geq 2.3mmol/L和HDL-C \leq 0.88mmol/L)时，CVD事件率显著增高(144，145)。在FIELD中，预测5年CVD事件率的基线变量为脂质比值（非-HDL—HDL-C/总HDL-C）。经调整HDL-C后，血清TG预测CVD事件的把握度减弱（146）。这个数据与新出现的危险因素协作（ERFC）研究（147）的结果一致，ERFC报道HDL-C每升高1个标准差（0.38 mmol/L或15 mg/dL）与冠心病风险降低22%相关。

血脂异常与微血管病变。在FIELD中，非诺贝特治疗5年可减少T2DM患者的白蛋白尿和减缓eGFR丧失，尽管最初肌酐有可逆性增高（148）。降脂治疗似乎并不直接影响视网膜病变。在FIELD中，非诺贝特与需激光治疗的视网膜病变减少相关，虽然这似乎是独立于血脂水平。ACCORD报道使用他汀类药物和非诺贝特联合治疗可减少视网膜病变的进展(OR0.60; P<0.0056)。

4.4.1.血脂异常的管理

T2DM:一级预防。在阿托伐他汀治疗糖尿病合作研究(CARDS)中,2 838例DM患者被随机分配到阿托伐他汀组或安慰剂组 (149) , 这项研究由于一级终点(第一次急性冠心病事件)降低37%而提前终止。在心脏保护研究(HPS)中,辛伐他汀(40毫克/天)降低了一级终点33%($P=0.0003$) (150) 和在盎格鲁-斯堪的那维亚心脏预后试验(ASCOT)DM亚组中,,阿托伐他汀可降低主要心血管疾事件和手术23%($P=0.04$) (151)

T2DM:二级预防。他汀类药物治疗DM的获益见于主要RCT的所有亚组分析 (152) 。对包括18 686例DM患者的14项RCT的一项汇总分析报道,全因死亡率降低9%, LDL-C每降低1 mmol/L, 主要血管预后事件的发生率降低21% ($P=0.0001$), 类似于非DM患者。这与LDL-C绝对降低相关, 并且见于LDL-C低至2.6 mmol/L时 (153) 。来自10项 RCT 的数据报道, 强化他汀剂量可降低 CAD 复合终点10%($P=0.0001$), 但不能降低死亡率 (154) 。强化降低LDL-C对DM和非DM患者的粥样硬化斑块进展具有有益的影响 (155) 。在一种他汀的基础上, 加用依折麦布可达到强化降低LDL-C的效果。虽然还没有关于CVD预后的RCT数据, 但有一项试验在进行中 (IMPROVE-IT[预后降低改善:维多灵效果国际试验]: ClinicalTrials.gov:NCT00202878)。有研究(156)比较了依折麦布/他汀联合治疗与单用他汀治疗DM和非DM受试者($n=21\ 794$)的效果和安全性, 累计的数据分析报道, 联合治疗对所有主要的脂质指标有更好的效果。心肾保护 (SHARP)试验报

道，每天用辛伐他汀加依折麦布治疗的CKD患者，与安慰剂相比，主要动脉粥样硬化事件降低了17%（157）。应当强调的是，虽然事件率相对降低在DM受试者与没有DM的受试者是相似的，但DM患者绝对获益更大，因为其风险更高。

T1DM。胆固醇治疗实验(CTT)分析了1 466例T1DM患者,既往有CVD的大多数患者报告，CVD事件风险降低与在T2DM患者所见相似（153）。虽然没有他汀用于年轻的T1DM患者的试验数据，但对存在CVD高风险的患者应当考虑用他汀，无论LDL-C水平如何。

他汀治疗的安全性。RCT证明他汀类药物是安全的且能良好耐受（158）。除了肌痛外，不良事件是罕见的。在大多数肌病和横纹肌溶解症的病例中，使用大于他汀标准剂量时存在药物相互作用（159）。吉非罗齐和他汀存在药代动力学的相互作用，故应当避免联合使用，但非诺贝特与他汀不存在安全性问题（144，145）。

一篇包括了91 140例参与者的汇总分析报道，他汀类药物治疗与新发T2DM的风险相关(OR 1.09)（160），换算成对255例患者治疗4年可发生1例T2DM。在同一期间,他汀类药物每降低LDL-C 1mmol/L可以防止5.4个心血管事件。一篇包括5项他汀试验的汇总分析报道，与中等剂量（辛伐他汀20 mg或普伐他汀40 mg每天)相比 新发DM的风险随着强化他汀治疗（阿托伐他汀或辛伐他汀 80 mg daily）而增高（161）。在强化治疗组中，每1000病人-年可见2例新发的DM，而CVD事件被减少6.5例。FDA批准了他汀的标签改变(www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM293474.pdf)，但强调

血管事件的降低胜过这一小的发生DM的风险（161，162）。一篇包括27项随机试验的汇总分析证实，对于5年主要血管事件风险低于10%的个体，LDL-C每降低1mmol/L，可使5年事件绝对降低11/1000，并不增高癌症或其他原因所致的死亡。他汀治疗的这种获益大大超过任何风险（163）。

在用了降低LDL-C治疗的患者中的剩余风险。达到LDL-C目标的T2DM仍然存在CVD事件较高的风险（140），针对高TG(>2.2. mmol/L)和/或低HDL-C (<1.0 mmol/L)的治疗可提供进一步获益。在FIELD中，非诺贝特并没有降低一级终点(CAD相关的死亡和非致命性MI),但总的CVD事件从14%降低到12.5%(HR 0.9;P= 0.035)（144，164）。在ACCORD研究中，患者被分配到非诺贝特加辛伐他汀(20-40 mg daily)或安慰剂，对一级终点没有额外的影响。在一个预先确定的、TG≥2.3 mmol/L(≥204 mg/dL)和HDL-C<0.9 mmol/L (<34mg/dL)的受试者亚组分析中，在非诺贝特加辛伐他汀组心血管风险降低了31%（145）。在FIELD研究中，血脂异常受试者(TG≥2.3 mmol/L和HDL-C<0.9 mmol/L)的亚组分析显示，CVD风险降低27%(144)。在FIELD和ACCORD两项研究中，非诺贝特与TG显著降低（22%）相关，而HDL-C的升高不如预期（分别为+2%和+2.4%）。汇总分析证实了贝特类对主要CVD事件的临床获益，但对心血管死亡率没有获益（165,166）。

升高HDL-C的策略。在流行病学研究和在许多他汀试验中，HDL-C与CVD逆相关（218）。低水平的HDL-C与TG水平升高相关，常见于代谢综合征和/或DM患者。然而，针对低HDL-C的CVD预防并未受

到证据的支持。两个最近报道的RCT,使用CETP(胆固醇酯转运蛋白)抑制剂托塞曲匹和达塞曲匹, 尽管HDL-C升高了30-40% , 但未能降低心血管事件(167,168)。非诺贝特对提高HDL-C有微不足道的功效, 而烟酸升高HDL-C(15-30%), 最近的研究没有显示烟酸的任何心血管获益 (169) , 但与不良反应风险增高相关 (170),从而导致市场许可证被撤消。

糖尿病血脂异常管理的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐对存在极高风险(即如果合并已证实的CVD、严重的CKD或有1项或多项心血管危险因素和/或靶器官损害)的T1DM和T2DM患者,使用他汀治疗, 目标LDL-C<1.8mmol/L (<70 mg/dL)或者如不能达到这个目标, 则至少使LDL-C降低≥50%。	I	A	143, 153, 157
推荐对存在高危(无其他任何心血管危险因素和无靶器官损害)的T2DM患者用他汀治疗, LDL-C目标<2.5 mmol/L (<100 mg/dL)。	I	A	143, 153
对存在心血管事件高危的T1DM患者, 无论基线LDL-C水平如何, 可以考虑用他汀类治疗。	IIb	C	-
可以考虑使第二个目标即非HDL-C在有极高危的DM患者<2.6 mmol/L (<100mg/dL); 在有高危患者<3.3 mmol/L (<130 mg/dL)。	IIb	C	-
在引入与依折麦布联合治疗前, 应当考虑他汀的强化治疗。	IIa	C	-
不推荐用升高HDL-C的药物来预防T2DM患者的CVD。	III	A	167, 168,170

4.5. 血小板功能

阿司匹林抑制血栓素A₂(TXA₂)依赖的血小板活化, 并通过不可逆的灭活血小板环氧酶1(COX1)活性而抑制血小板聚集 (175)。对T2DM患者, 还没有进行剂量和时间依赖的阿司匹林抗血小板效应的预后研究, 目前推荐按 75-162 mg daily (正如用于非DM的受试者) (175, 176)。然而, 每天用小剂量的阿司匹林可能伴有血小板COX-

1 活性(177)和 TXA₂-依赖的血小板功能(178, 179)抑制不完全,也许这是由于DM患者血小板更新增快所致(180)。已有新的证据,对DM和CVD的患者每天用2次阿司匹林持续有效(180, 181)。

二级预防。抗血小板实验合作的首次综述发现,抗血小板治疗(主要是用阿斯匹林)在先前有症状的CVD患者中,无论是否存在DM,效果是一样的(182)。他们分析了来自随机试验的约4500例DM患者的“严重血管事件”(非致命性MI、非致命性卒中或血管死亡)的个体数据,发现用抗血小板药物可降低事件率1/4(182)。因此,治疗DM合并CVD的患者,没有理由与非DM患者不同,对急性缺血综合征及其二级预防的治疗,都统一推荐用小剂量阿司匹林(175)。

一级预防。小剂量阿司匹林由几个北美组织推荐为DM成人心血管事件的一级预防(176, 183)。然而,在这种情况下其有效性和安全性的直接证据是缺乏的,或充其量是不确定的(184,185)。因此,在最新的包括了专门针对DM患者进行的3项试验,和代表较广人群亚组其他6项试验的汇总分析中,发现阿司匹林与冠脉事件风险不明显降低9%相关(RR 0.91; 95% CI 0.79-1.05),及与卒中风险不明显降低15%相关(RR 0.85; 95% CI 0.66-1.11)(176)。应该强调的是,纳入这9项试验的DM患者的总数为11 787例,其10年预期冠脉事件率从低至2.5%到高达33.5%(176)。这些结果被解释为阿司匹林可能适度降低心血管事件的风险,但有限的可用的数据量排除了其效果大小的精确估计。与这种不确定性相一致,欧洲心脏学会第五工作组和其他学会关于CVD预防临床实践,不推荐对CVD风险低的成人用阿司匹林抗血小

板治疗（42）。

阿司匹林的风险获益比。在一篇包括6项一级预防试验的汇总分析中，阿司匹林与DM和非DM患者的颅外出血（主要是胃肠道）率增高55%相关（186）。就一级预防的风险-获益平衡而言，这些结果可能代表一种最好的情况，因为存在胃肠出血风险增高的患者被排除在外，而且老年受试者的代表不足（186）。在这篇分析中，在基线有DM的患者与2倍血管事件率增高和颅外大出血风险增高50%相关（186）

ADA/AHA/ACCF的科学声明和内分泌学会临床实践指南，支持DM成人当10年心血管事件风险在10%时，使用阿司匹林(176,183)。然而，较少强调需要评估出血风险。与没有DM的人相比，DM患者心血管事件的年度风险是增高的（176），但这必须要平衡上消化道出血的年度风险，这种出血风险变化很大，取决于年龄和消化性溃疡病史（175，187）。

4.5.2. P2Y12受体阻滞剂

氯吡格雷，一种不可逆的二磷酸腺苷(ADP)P2Y12受体阻滞剂，对于不能耐受阿司匹林，或有症状的外周血管病变患者是一种有效的替代选择（188，189）。对于ACS和拟行经皮冠脉介入治疗（PCI）的患者，氯吡格雷（75 mg once daily）与小剂量阿司匹林(75-160 mg once daily)联用，可产生相加的心脏保护效果(188)。然而，来自CHARISMA（通过用普拉格雷优化血小板抑制评估治疗预后改善试验——心肌梗死溶栓治疗）研究表明，阿司匹林加氯吡格雷对有严重肾病的患者可能产生有害影响（190）。更有效的P2Y12阻滞剂包括可逆的普拉格

雷和替加雷诺（188）。在TRITON-TIMI（通过用普拉格雷优化血小板抑制评估治疗预后改善试验——TIMI）研究中（38），普拉格雷对ACS后预防复发性心肌缺血事件优于氯吡格雷，然而，普拉格雷可使心肌梗死血栓形成（TIMI）的大出血风险增高（191）。在一项DM亚组研究中,观察到复发性缺血性事件类似降低，但这并不是伴随着出血增高（192）。替加瑞诺对降低ACS后12个月的死亡率也比氯吡格雷更有效(193),且可降低DM患者的缺血事件而不增高出血率(194)。在伴有肾损害的ACS患者，替加瑞诺优于氯吡格雷（195）。没有令人信服的证据表明，氯吡格雷或新型药物对伴或不伴DM的患者疗效有任何差别（188）。

对DM患者抗血小板治疗的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	考虑文献
不推荐对CVD风险低的DM患者用阿司匹林抗血小板治疗。	III	A	184-186
对高危DM患者可以考虑个体化地抗血小板治疗作一级预防。	IIb	C	-
推荐剂量以75-160mg/d的阿司匹林作为DM患者的二级预防。	I	A	182
对伴有ACS的DM患者，推荐用一种P2Y12受体阻滞剂治疗1年，而对接受了PCI的患者，持续时间取决于支架类型。对于因ACS进行了PCI的患者最好应给予普拉格雷或替加瑞诺。	I	A	188, 189, 192, 194, 196
推荐对阿司匹林不能耐受的患者，用氯吡格雷作为替代抗血小板治疗。	I	B	192, 197

4.6. 多因素的方法

有糖代谢障碍的患者需要早期评估（1）危险因素（如生活习惯包括吸烟、高血压和血脂异常）；（2）微血管和大血管病变和自主神经病变；（3）共病（如心衰和心律失常）；（4）通过运动试验、

负荷超声心动图或心肌显像可诱发的心肌缺血和（5）通过超声多普勒和/或磁共振成像检查的心肌活力和左室功能（198）。运动试验、负荷超声心动图或心肌显像对检出DM患者的心肌缺血的可靠性水平受到特别关注。混杂因素有：由于自主神经功能不全所致痛域增高、多支冠脉病变、ECG异常、并存PDA和多种药物的使用。治疗应当以目标导向（表12）。

对DM并发微量白蛋白尿的患者，多重因素干预的价值已由Steno 2研究所证实，该研究在高度专业化的条件下，将160名受试者随机分配到强化的、目标导向的多重因素治疗组或常规治疗组。在强化治疗组中的目标是，HbA1c<6.5%、TC<4.5 mmol/L (175 mg/dL)和血压<130/80 mm Hg。在该组中的所有患者都接受RAAS阻滞剂和小剂量的阿司匹林。虽然在强化治疗组中并非总是达到了治疗目标，但是其管理是相当好的。这就使得在随访7.8年后，微血管和大血管事件降低了约50%。最成功达到的是胆固醇目标，使得他汀的作用至关重要（199，200）。因此，目标导向的治疗被推荐到两组患者，随访了13年。到那个时候,最初被分配到强化治疗组的患者，与常规治疗组相比，绝对死亡降低20%，而死亡风险比为 0.54 (P=0.02)。心血管事件绝对降低了29%。此外，糖尿病肾病和视网膜病变也有显著的降低（74）。卫生经济学分析报告强化管理要比常规治疗更有成本-效益（201）。关于DM和心脏，来自欧洲心脏调查的数据支持多重因素干预的方法。

在1 425例确诊为T2型DM和CAD的患者中,44%接受了全面的循证治疗(联用阿司匹林、β阻滞剂、RAAS抑制剂和他汀类药物)。采用

这些联合治疗的患者随访1年后，全因死亡率显著降低(3.5 vs.7.7%；P=0.001)和较少的并发心血管事件 (11.6 vs. 14.7%，P=0.05) (202)。

5. 稳定性和不稳定性冠心病的管理

5.1. 冠心病的药物治疗

对既往无已知糖代谢障碍的CAD患者，应当评估其血糖状态。HbA1c和FPG水平升高可确立DM的诊断 (203)，但是一次正常值并不能排除糖代谢异常。因此，适宜的筛查方法是做一次OGTT(2, 21)，在一次ACS发作后不应早于4-5天做OGTT，以减少假阳性结果(204, 205)。心梗后的住院死亡率和长期死亡率已经下降，但在DM患者预后仍然是差的，可能由于并发症率较高和缺乏循证治疗所致 (206, 207)。

可用的信息支持对DM和非DM患者心血管风险管理的效果比例相似，但由于DM绝对风险更高，故在DM患者中为避免1例心血管事件需要治疗的例数 (NNT) 更少 (202)。

表2 管理合并CAD的DM或IGT患者的治疗目标的总结

肾病患者的血压(mm Hg) 在肾病患者	<140/85 收缩压<130
血糖控制 HbA1c (%)a	一般<7.0 (53 mmol/mol) 基于个体化 <6.5–6.9% (48–52 mmol/mol)
脂质mmol/L (mg/dL) LDL-c	极高危患者<1.8 mmol/L (<70 mg/dL) 或至少降低50% 高危患者 <2.6 mmol/L (<100mg/dL)
血小板稳定	合并CVD的DM患者，用ASA 75–160 mg/day
吸烟	必须戒烟；无被动吸烟
体力活动	中等强度到剧烈程度>150 min/week
体重	对超重或肥胖的DM患者，根据热量平衡,达到体重稳定的目标；对IGT患者减轻体重以预防DM的发生。
饮食习惯	

脂肪摄入（饮食热量的%）	<35%
总脂	<10%
饱和脂肪	>10%
单不饱和脂肪酸	>40 g/day (or 20 g/1000 Kcal/day)
膳食纤维摄入	

对DM患者多重危险因素管理的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	参考文献
作为DM和IGT患者评估的一部分，应当考虑风险分层。	IIa	C	-
推荐对DM和IGT患者作为多因素管理的一个基础，行心血管风险评估。	I	B	74, 202
对伴有CVD的DM和IGT患者，应考虑如表2所列的治疗目标。	IIa	C	

5.1.1. 药物治疗

B-肾上腺能阻滞剂。正如在现行欧洲指南中所阐述的，对CAD整个疾病谱都主张用B阻滞剂，有不同类别的推荐和不同水平的证据（208-212）。B受体阻滞剂可缓解稳定性CAD患者心肌缺血的症状(心绞痛)，并可能提供由安慰剂对照试验回顾性分析所提示的预后获益（209）。B阻滞剂通过降低再梗死、猝死和室性心律失常，可有效改善DM患者MI后的预后（213，214）。B受体阻滞剂由于可增加胰岛素抵抗和掩盖低血糖症状，可能有负面的代谢影响，而在非扩张血管的B1阻滞剂（如美托洛尔和阿替洛尔）和有扩张血管特性的B阻滞剂（如b/a-肾上腺能阻滞剂-卡维洛尔和拉贝洛尔，和调节NO合成的B1阻滞剂如奈比洛尔）之间负面代谢影响似乎是不同的（215）。总的来说，B阻滞剂对预后的正面影响远远大于负面的糖代谢影响。

RAAS阻滞剂。对合并LVEF<40%、高血压或慢性肾病的DM患者，在因ACS住院期间应启动并持续用ACEI治疗（208，210，211），而

对所有STEMI患者都应考虑ACEI。还推荐DM合并稳定性CAD的患者要使用一种ACEI（209）。心脏预后预防评价(HOPE)研究显示，对于被随机到安慰剂或雷米普利的已知血管病变或DM的患者，MI、卒中或心血管死亡降低25%。这一发现在预先确定的DM患者亚组中是一致的（216）。在用培多普利降低稳定性冠心病心脏事件的欧洲试验(EUROPA)（217）中，在DM亚组观察到程度相似的获益趋势。

在ONTARGET试验中，关于心血管死亡、MI、卒中或心衰住院的一级复合终点，替米沙坦与雷米普利是相当的，而两药联用可引起不良事件而无进一步获益（134）。

降脂药物。如前所述(见4.4.1)他汀类药物的有益作用已经确立。

硝酸酯类和钙通道阻滞剂。关于硝酸酯对预后的影响尚无证据，但该药可用于缓解症状（208，210，211）。

钙通道阻滞剂对缓解缺血症状是有效的，而维拉帕米和地尔硫卓可预防心肌再梗死和死亡(208-211)。作为B阻滞剂的一种替代选择，或当B阻滞剂由于梗阻性气道疾病等可能不宜选用时，这些药物可适合长期用于无心衰的患者。有心动过缓、房室传导阻滞或左室功能受损者，应避免这些药物与B阻滞剂联用。另一种方法是使用一种二氢吡啶类钙通道阻滞剂,如氨氯地平、非洛地平或尼卡地平。

伊伐布雷定。 这种特殊的减慢心率的抗心绞痛药物，可抑制内向电流——窦房结内舒张期自动除极的主要调节器。对于治疗对B阻滞剂有禁忌或不能耐受的CAD患者的慢性稳定性心绞痛，伊伐布雷定是指征，或者如果患者仍然有症状或心率70次/分,特别是还存在左室

功能不全时,就与B阻滞剂联合使用。如果患者对B阻滞剂不能耐受或尽管用了最大可耐受的B阻滞剂剂量,心率降低还不够时,对选定的非ST段抬高的ACS患者,可使用伊伐布雷定(209,210)。

抗血小板和抗栓药物。在二级预防中,用阿司匹林(75-160mg)或氯吡格雷(单独或联合)抗血小板治疗,可降低卒中、MI或心血管死亡的风险,虽然在DM患者获益较少(见4.5.1.节)(218)。噻吩吡啶类(噻氯匹定,氯吡格雷,普拉格雷和替加瑞诺)与阿司匹林联用可降低ACS患者的心血管事件率(196,208,211)。在氯吡格雷与阿司匹林治疗有缺血性事件风险患者(CAPRIE)研究中,DM患者的每年事件率,用氯吡格雷为15.6%,用阿司匹林为17.7%,即绝对风险降低2.1%,相对风险降低13%,而出血率较低。由于DM患者中事件发生率升高,氯吡格雷绝对获益被放大(197)。在TRITON研究中,DM患者用普拉格雷比氯吡格雷缺血事件有更大降低的趋势,而大出血率并未增高(192)。

5.1.2.急性冠脉综合征的血糖控制

DM患者ACS时的血糖升高与更严重的预后相关(219-223)。在糖尿病和胰岛素-葡萄糖输入治疗急性心肌梗死研究(DIGAMI)1、2和高糖血症:强化胰岛素输入治疗心梗(HI-5)试验已经检验的血糖控制(224,225,226)。第一项DIGAMI试验随机分配620例并发AMI和DM患者到 ≥ 24 小时胰岛素-葡萄糖输注,继以多次剂量的胰岛素,或常规降糖治疗(224)。随访3.4年后的死亡率,在胰岛素组为33%,而对照组为44%($P=0.011$)(227)。相比之下,DIGAMI 2没能证明其预后获益(225),对此一种合理的解释是,在DIGAMI1 HbA_{1c}从较高

的初始值9.1%降低了1.5% (224, 228),相比DIGAMI2从初始值8.3%仅降低了0.5% (225)。

此外,在DIGAMI2 B阻滞剂、他汀和血运重建的使用更普遍。在HI-5研究中,对照组与胰岛素组之间血糖水平的差异也是小的,用胰岛素死亡率没有降低(226)。从这3项研究累计的数据证实,在合并DM的AMI患者中,如不控制血糖,胰岛素-葡萄糖输入并不降低死亡率(RR 1.07; P=0.547)(229)。心脏2D(T2DM患者的高糖血症及其在AMI后对心血管预后的影响)比较了餐时(餐前胰岛素3次/日;n=557)与基础血糖控制(长效胰岛素1次/日;n=558)对T2DM患者心血管事件的影响。血糖目标是餐后血糖(PPG)7.5mmol/L (135 mg/dL)和FPG 6.7 mmol/L (121 mg/dL)。这项研究在平均随访936天后,由于无效而终止(94)。一些注册研究表明在血糖和预后之间存在一种J-型或U-型关系(220, 222, 223),意味着低血糖症和高血糖症两者都是不利的。由低血糖症诱导的补偿机制如儿茶酚胺的释放增多,可能加重心肌缺血和激发心律失常(230, 231)。最近的数据表明,低血糖发作可识别存在其他原因(如心力衰竭、肾功能不全、营养不良)的患者,而在纠正了这些变量后,低血糖不再继续作为一项独立的危险因素(232, 23)。

一个合理的结论是,DM合并AMI的患者,如果高血糖是显著的(>10 mmol/L或>180 mg/dL)将从血糖控制获益。对于有严重合并症的患者采用不太严格的、近似正常血糖的目标,就是一个合理的目标,但确切的目标仍有待作出定义。在这些情况下,胰岛素输入是达到迅

速控制血糖最有效的方式。

合并DM的稳定性和不稳定性CAD患者管理的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐对CVD患者进行葡萄糖代谢障碍的检查。	I	A	234, 235
对合并ACS的DM患者，应当考虑用B阻滞剂治疗以降低发病率和死亡率。	IIa	B	213, 214
对合并CAD的DM患者为降低心血管事件风险，ACEI或ARB是指征。	I	A	134, 216, 217
对合并CAD的DM患者为降低心血管事件风险，他汀治疗是指征。	I	A	143
对合并CAD的DM患者为降低心血管事件风险，阿司匹林是指征。	I	A	186, 218
对合并ACS的DM患者，推荐除了用阿司匹林外，用血小板P2Y12受体抑制剂。	I	A	192, 194, 196, 197, 208, 211
对于有显著高血糖(>10mmol/L或>180mg/dL)的ACS患者，应考虑基于胰岛素的血糖控制，达到与可能的合并症相适应的目标。	IIa	C	-
对合并ACS的DM患者，应考虑通过不同的降糖药物来完成血糖控制。	IIa	B	224, 226, 228

5.2. 血运重建

四分之一的DM患者要做血运重建手术，由于其心外膜血管发生更弥漫性的动脉粥样硬化、PCI后更高倾向发生再狭窄、CABG后移植的隐静脉血管闭塞，和动脉粥样硬化不断地进展导致新的狭窄，血运重建受到挑战(236)。与非DM患者相比，无论血运重建的方式如何，都将导致更高的风险和长期死亡率(237)。

5.2.1.在稳定性和不稳定性冠心病的心肌血运重建

稳定性冠心病。 一项随机的对DM经旁路血管成形术血运重建调查2(BARI 2D)试验(238)，在认为适合治疗的DM患者中，比较经

CABG或PCI行心肌血运重建与优化药物治疗(OMT)。5年后,死亡、心肌梗死或卒中复合终点在OMT组(12%)与血运重建组(12%)没有发现明显的差异。在手术组中,无主要不良心脑血管事件(MACCE)率,CABG者(78%)显著高于单用OMT者(70%; $P=0.01$),但生存率没有差异(CABG 86%; OMT 84%; $P=0.33$)。在PCI组,由比CABG亚组较轻的CAD患者组成,在PCI与OMT之间MACCE和生存率无显著差异。在随后的随访中,分配到OMT的患者38%因症状接受了至少一次血运重建术,相比之下在血运重建组为20%,这表明最初的OMT保守策略在未来5年节省了约80%的介入治疗。总体而言,除了特定情况如左主干狭窄 $\geq 50\%$ 、近端前降支狭窄或三支冠脉病变伴左室功能受损外,与药物治疗相比,DM患者心肌血运重建并不能改善生存率。值得注意的是,如果患者需要直接血运重建或有左主干病变、肌酐水平为 $>2.0\text{mg/dL}$ ($>177\text{ mmol/L}$)、糖化血红蛋白 $>13.0\%$ 、心功能III-IV级或者他们在既往12个月内进行了PCI或CABG,这些患者就被排除在外。

急性冠脉综合征。非-ST段抬高的ACS试验已经证实心肌血运重建的效果与DM存在之间没有相互反应。在用替罗非班治疗心绞痛和确定用侵入性或保守策略治疗成本——TIMI (TACTICS-TIMI18) 试验(239-241)中,一种可改善总人群预后的早期侵入性策略,对DM患者获益更大。在STEMI患者中,来自19项比较直接PCI与溶栓治疗RCT个体患者数据的累计分析表明,与无DM的患者相比,用再灌注治疗的DM患者死亡率增高。然而,与溶栓治疗相比,在伴或不伴DM的患者中,直接PCI的获益是一致的(242)。DM患者再灌注治疗的启动

明显延迟且心肌缺血时间更长，但在这个组中在PCI治疗的患者观察到的30天死亡率降低最为显著。由于更高的绝对风险,在30天内拯救一个生命需治疗的例数（NNT），在DM患者(NNT17; 95% CI 11-28)显著低于非糖尿病患者（NNT48;95%CI 37-60）。

5.2.2.干预类型：冠状动脉旁路移植与经皮介入治疗

一篇来自比较两种血运重建类型的10项RCT、基于个体数据的汇总分析提示，CABG治疗DM患者具有明显的生存优势（237）。5年死亡率PCI为20%，而CABG为12%(OR 0.7; 95% CI0.6-0.9)，而对无DM的患者没有发现差别。在DM冠状动脉血运重建(CARD)试验（243）中，对DM患者专门进行了PCI与CABG有效性和安全性的对比。药物洗脱支架(DES)的引入恰巧在入组期，导致裸支架(BMS) (31%)和DES (69%)的混合使用。一年之后，死亡、MI和卒中（由较高的MI驱动）的复合终点率有非显著性增高，而在PCI组重复血运重建率明显增高(2vs.12%; P= 0.001)。

关于CABG与PCI的文献受到注册时混杂偏倚、DES的持续发展及除了FREEDOM试验外，缺乏前瞻性的RCT所混淆。这意味着许多可用的信息是根据试验的亚组分析，在这些试验中，DM患者可能比较少或是有选择的。在SYNTAX试验中，由于重复血运重建增多的结果（244），与CABG相比，1年后MACCE发生率用PCI(用紫杉醇洗脱支架)者增高1倍。5年后随访，在DM患者与CABG相比，PCI的MACCE发生率(PCI 46% vs. CABG29%; P=0.001)以及重复血运重建

率 (PCI 35.3% vs. CABG 14.6%; $P=0.001$)显著增高。在全因死亡/卒中/心梗的复合终点两者没有差异 (PCI 23.9% vs. CABG 19.1%; $P=0.26$)。可以得出结论,尽管对病变不太复杂的患者PCI是一种潜在的治疗选择,但对有复杂解剖病变的DM患者, CABG应作为血运重建的首选(245)。在最近注册研究中获得的数据表明,对DM患者与DES相比,即使就死亡率而言,以较高的卒中率为代价,还是用CABG治疗预后更好(246)。在一项分析中,纳入了从2004-2008年 ≥ 65 岁进行了CABG的86 244例患者和进行了PCI的103 549例患者,4年生存率用CABG治疗的显著为高,且手术与生存率改善的关系在胰岛素治疗的DM患者中是显著的(247)。

FREEDOM试验将1 900例(其中多数有3支血管病变)患者,随机到用CABG,或用西罗莫司和紫杉醇洗脱支架PCI治疗。他们都被处以目前推荐的药物治疗,以控制LDL-C、收缩压和HbA1c。一级终点是全因死亡率和非致命性心肌梗死或卒中的复合。经过平均3.8年随访,一级终点在PCI组发生率更高($P=0.005$),5年发生率为26.6%,相比之下,在CABG组为18.7%。CABG的获益是由于MI ($P=0.001$)和死亡率($P=0.049$)这两者的差异所致。可以得出结论:对于DM合并严重CAD的患者CABG优于PCI(图3)。基于SYNTAX评分没有显著的相互反应,因为在PCI与CABG之间一级终点的绝对差,在SYNTAX评分低、中和高的患者是相似的。在DM患者未来血运重建:多支病变的优化管理(FREEDOM)研究,代表真实世界实践的试验中,考虑到纳入患者的个体差异较大。进一步的分析表明,与PCI相比,CABG是一种有成

本效益的策略（248，249）。在决定采用干预类型之前，个体化的风险评估和与患者讨论是必须的（212）。

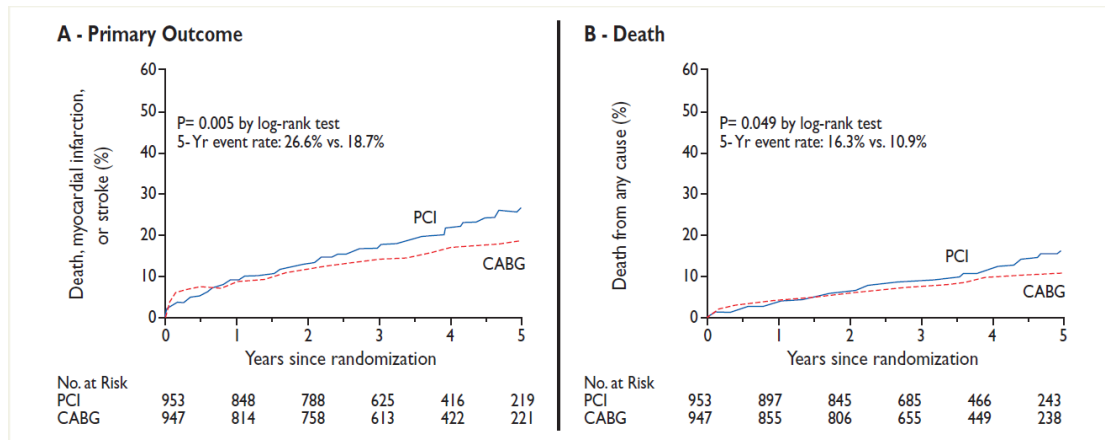


图3 一级预后终点和死亡的开普兰-迈耶曲线估计。A：死亡、心肌梗死和卒中中的一级复合终点率；B：截至随机后5年的全因死亡。P值根据全部可用的随访数据，通过对数秩和检验计算。经Farkouh等允许复制。

5.2.3.对DM患者经皮和手术血运重建的特别方面

DIABETES（糖尿病与西罗莫司洗脱支架）试验证实，在用西罗莫司洗脱支架治疗的DM患者，与裸支架相比，靶血管重建率显著降低（7% vs.31%）（250）。这一发现得到了一篇包括35项比较DES与BMS试验的汇总分析（251）的支持，显示就此而言，只要在DES植入后双重抗血小板治疗持续6个月，西罗莫司洗脱支架与紫杉醇洗脱支架的效果相似(OR 0.29 vs. 0.38)。在双重抗血小板治疗短于6个月的8项试验中，与西罗莫司相关的死亡风险比与BMS相关的死亡风险高2倍。相比之下,在双重抗血小板治疗持续6个月以上的27项试验中，与使用DES相关的风险没有增高。国家心、肺和血液研究所的动态注册中心的数据分析显示,与BMS相比,DES与更少的重复血运重建相关，达到了用胰岛素或非胰岛素治疗相似的程度（252）。最后，在与紫杉醇洗脱支架头对头的比较中，在随访1年后，第二代依维莫司洗脱

支架在靶病变失败率方面并无优势，而佐他莫司洗脱支架治疗DM患者劣于西罗莫司洗脱支架（253，254）。

因为稳定性心绞痛或ACS，进行了冠脉血运重建的DM患者的抗血小板治疗，与非DM患者是不同的（255-257）。糖蛋白IIb/IIIa抑制剂初步试验报告了与DM的相互作用,但在最近的冠脉内支架植入和抗血栓形成方案：对冠状动脉治疗早期快速行动(ISAR-REACT 2)试验并没有证实这一点（258）。对于降低心血管死亡或MI或卒中的复合终点，普拉格雷优于氯吡格雷，而没有过多的大出血。同样,在PLATO(血小板抑制和病人预后)试验中，替加瑞诺与氯吡格雷相比，无论DM存在与否，可降低ACS患者的心肌缺血事件率，大出血事件没有增多（192，194）。

进行CABG的DM患者往往需要多支血管移植。关于DM时用1条还是2条胸内动脉（ITA）导管，还没有随机的证据。虽然观察性证据提示，使用双侧ITA导管可改善患者的预后，而不损害胸骨的稳定性，考虑到DM患者伤口感染和纵膈炎发生率较高，故双侧ITA导管的使用还是有争议的（259）。最近，一篇汇总分析显示，通过骨化（没有卫星静脉和筋膜)所获得的ITA可降低进行了双侧ITA移植的DM患者的胸骨伤口感染的风险（260),但对这个问题还没有随机化的研究。

5.2.5.降糖治疗与冠脉造影和介入治疗

几项试验已经强调了在DM患者中降糖药物与冠脉造影或心肌血运重建之间的相互作用。对于在冠脉造影或PCI前经常停用二甲双胍的做法没有科学证据支持，而最近的推荐不太限制（212）。如果肾

功能恶化，一种合理的方法是预停二甲双胍48小时,直到肾功能已恢复到原有水平，而不是停用二甲双胍。

观察性数据报告，对用直接PCI治疗AMI的患者，使用磺脲类存在担忧；DIGAMI-2试验的事后分析没有证实这一点，但在这项试验中进行直接PCI的患者数量较少（261）。在接受格列齐特/格列美脲治疗的患者中，心律失常和缺血性并发症也不太常见（262）。噻唑烷二酮类在用BMS行PCI后可能与再狭窄率降低相关（263），但由于液体潴留可带来心力衰竭风险增高。

没有试验证明胰岛素或葡萄糖-胰岛素-钾（GIK）可改善STEMI后的PCI预后。对CABG的观察性数据提示，连续静脉输注胰岛素达到适度严格的血糖控制(6.6-9.9mmol/L或120-180 mg/dL)，要比更严格控制(<6.6 mmol/L 或<120mg/dL)或较宽松控制(>9.9 mmol/L 或>180 mg/dL)，与死亡率和主要并发症降低独立相关（264）。在BARI2D试验中,在接受胰岛素增敏剂来控制血糖的患者中结果是相似的。在CABG组使用胰岛素比胰岛增敏剂与更多的心血管事件相关（238，265）。

DM患者冠脉血运重建的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	参考文献
优化药物治疗应考虑作为合并稳定性CAD的DM患者的首选治疗，除非存在较大的缺血区域或明显的左主干或左前降支近端病变。	IIa	B	238
推荐用CABG治疗合并多支复杂病变 (SYNTAX评分>22) 的CAD，以改善无主要心血管事件的生存率。	I	A	237, 238, 244, 246, 248, 266
对于合并不太复杂多支血管病变(SYNTAX评分≤22)的CAD的DM患者，如需要血运重建时，可以考虑行PCI作为CABG的一种替代选择来控制症状。	IIb	B	246, 267, 268

对于表现有STEMI的DM患者，如果能在推荐的时限内实施，推荐直接PCI优于溶栓治疗。	I	B	242
对接受PCI的DM患者，推荐用DES而不是BMS以降低靶血管血运重建的风险。	I	A	247, 269
对所有在用二甲双胍的患者，在冠脉造影/PCI后应仔细监测肾功能。	I	C	-
对于在用二甲双胍的患者经冠脉造影/PCI后，如果肾功能恶化，推荐停用二甲双胍48小时，直到肾功能恢复到其初始水平。	I	C	-

6. 心力衰竭与糖尿病

6.1. T2DM患者中的心力衰竭（HF）

T2DM患者中的HF患病率和发病率。 在一般人群中HF的患病率为1–4%，而0.3–0.5%患者既有HF又有T2DM。对HF人群的研究显示T2DM的患病率随年龄而增高，从12%到30%不等（270，271）。在Framingham研究中，在T2DM患者(年龄45-74岁)年龄调整的HF相对风险为男性2.2，女性5.3（272）。在全国健康和营养检查调查中，证实了T2DM患者HF发病率增高，与非DM相比，T2DM的HR为 1.85（95% CI 1.51-2.28）（273）。Boonman-de Winter等（274）对581例年龄大于60岁的T2DM患者进行了研究，并报道28%有既往未知的HF。患病率随年龄迅速增高,而射血分数保留的心衰在女性比男性更多见。26%诊断为左室功能不全，25%诊断为舒张功能不全。

在心衰患者中DM的患病率和发病率。 在一般人群中DM的患病率为6-8%（10）。在有症状的HF中DM患病率增高(12–30%)，在住院患者中增高到40%（275）。在一个老年意大利人群中,在3年的随访期间，HF患者有29%的人新发生了DM，相比之下，没有HF的对照组只有18%发生（276）。在Reykjavik研究（n=7060）中，当有2次及以上

访视的受试者被随访30年时，DM与HF彼此不能独立预测，虽然空腹血糖和体重指数（BMI）对糖代谢障碍和HF两者都是明显的危险因素（277）。

糖尿病性心肌病：长期高血糖可独立影响心肌组织，并降低左室顺应性——一种糖尿病性心肌病的早期信号——可在DM病程的早期被检出（278）。高血压与DM往往并存使得糖代谢状态对舒张功能不全的贡献难以隔绝。致病机制涉及到糖基化终产物的累积、胶原形成和间质纤维化，导致钙稳态受损和心肌胰岛素信号受损，所有这些都增加心肌的僵硬度并降低心肌的顺应性（279, 280）。使用跨二尖瓣血流的常规多普勒参数和二尖瓣的组织多普勒成像，通过定量估测左室舒张特性可鉴别舒张功能（281）。

6.2.发病率和死亡率

在高血压、微量白蛋白尿或蛋白尿、心血管事件与雷米普利(DIABHYCAR)试验中，研究了伴蛋白尿的T2DM患者的住院治疗，发现HF是T2DM患者住院的主要原因（282）。另一方面，在 β -受体阻滞剂卒中试验（BEST）中，T2DM可使HF患者的住院风险增高(RR1.16;P=0.027)（283）。在美托洛尔CR/XL治疗充血性心力衰竭的随机干预试验(MERIT-HF)中（284），284例有HF并T2DM的患者1年住院率为31%，相比之下，无DM的患者为24%。在DIABHYCAR研究中，HF与T2DM并存与无HF的T2DM患者相比死亡率增高11倍（36 vs.3%）（282）。BEST和左室功能不全研究(SOLVD)(283,285)报道，T2DM是死亡率的一项独立预测因素，主要见于缺血性HF患者。

6.3.药物治疗

血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻断剂,可改善症状并降低死亡率,在2型糖尿病并HF的患者是指征。在SOLVD试中,ACEI依那普利显著降低伴HF的DM患者的死亡率(285)。在用赖诺普利治疗和生存率评估(ATLAS)试验(286)中,在大剂量与小剂量赖诺普利组死亡风险降低率,DM患者为14%,而非DM患者为6%。临床试验的亚组分析表明,ARB的有益作用与ACEI相等(287-290)。因此,一种ARB可用作对ACEI不能耐受患者的替代选择。对于LVEF<40%、尽管用了一种ACEI和一种B阻滞剂优化治疗仍然有症状的患者,ACEI与ARB不应联合使用。根据2012年ESC的心力衰竭管理指南,这样的病人应该处以一种盐皮质激素受体拮抗剂(见下文),可比加用一种ARB带来更大的发病率和死亡率降低(281)。当ACEI和ARB用于DM患者时,因为肾病很常见,故必须监测肾功能和血钾。

β受体阻滞剂。除了ACEI(或者,如果ACEI不能耐受,用ARB)外,对所有LVEF≤40%的患者应给予一种B阻滞剂。MERIT-HF的一个亚组分析显示,B受体阻滞剂可降低死亡率和住院率,并改善症状,在DM与非DM患者之间没有显著的差异(284)。主要心衰试验的进一步汇总分析表明,在接受了一种B阻滞剂的DM患者中,死亡率相对风险显著改善(0.84vs.0.72)(291,292)。B阻滞剂还降低DM和非DM患者的HF住院率(283,284,293,294)。尽管如此,与非DM的HF患者相比,T2DM患者不大可能在出院时用上B阻滞剂(295)。对合并T2DM的HF患者推荐使用的B阻滞剂是:缓释型琥珀酸美托洛尔(MERIT-HF)、

比索洛尔(比索洛尔心功能不全研究(CIBIS II))和卡维洛尔[(卡维洛尔前瞻性随机累计生存率(COPERNICUS)和卡维洛尔或美托洛尔欧洲试验 (COMET)](293,294, 296, 297)。

盐皮质激素受体拮抗剂 (MRA)。对于尽管用了一种ACEI (或者如果不能耐受, 用了一种ARB) 和一种B阻滞剂治疗, 仍有持续性症状 (NYHA心功能II-IV级) 和LVEF \leq 35%的患者, 小剂量的MRA是适应症(298)。螺内酯和依普利酮的死亡率获益, 在伴和不伴T2DM的HF患者之间没有差异 (299, 300)。因为该类药可使DM肾病风险增高, 故必须监测肾功能。

利尿剂。利尿剂对发病率和死亡率的影响还未得到研究, 但这些药物对于缓解存在液体负荷过重的HF患者的呼吸困难和水肿是有效的, 无论射血分数(EF)如何。推荐用袂利尿剂而不是噻嗪类利尿剂, 后者已被证明可诱发高尿酸血症。

伊伐布雷定。在一项安慰剂对照试验中, 纳入了6 558例为窦性心律、心率 \geq 70 bpm的HF患者 (30%伴有T2DM), 证实伊伐布雷定能显著降低心血管死亡率和因HF恶化的住院率。在一个预先设定的伴和不伴DM的患者亚组分析中, 获益的差别是相似的 (301)。

6.4.非药物治疗

心脏再同步化治疗和植入式心脏转复除颤器。对于 NYHA心功能 III-IV级、LVEF \leq 35%, 尽管采用了优化的药物治疗, 为窦性心律并伴QRS间期延长(\geq 120-130 ms)的患者, 心脏再同步化治疗可降低死亡率 (302)。没有理由认为在DM患者中再同步化治疗的效果是不同

的。

心脏移植是终末期HF患者一种可接受的治疗。DM的存在并不是一种禁忌症,但需要遵循严格的选择标准。在1987至1999年间进行的、纳入了22 385例心脏移植患者的一项注册研究中,发现DM是10年生存率降低的1项独立危险因素(303)。

6.5.降糖治疗

Gitt等综述了各种降糖药物对伴有HF的T2DM患者的影响(304)。唯一已通过RCT明确的药物是噻唑烷二酮类,而关于其他化合物的证据,主要是基于对收缩性HF的大型干预研究的亚组分析、观察性研究和注册研究。因为担心乳酸性酸中毒,故用二甲双胍一直被认为是禁忌的。然而,该药一直伴有较低的死亡率、较低的全因住院率和较少的不良事件(305, 306)。经过研究,乳酸性酸中毒的累积并未被证实(307)。在一项嵌套式病例对照研究中,包括了新诊断的HF和DM,使用二甲双胍[(调整的OR为0.65(0.48-0.87)]或二甲双胍合联用或不联用其他药物 [0.72 (0.59-0.90)]与死亡率降低相关,而其他口服降糖药物或胰岛素在这方面为中性(308)。

关于磺脲类与HF的推荐是根据观察性数据。在UKPDS研究中,没有观察到磺脲类与HF死亡率之间的关系(70),但是在萨斯喀彻温省的健康数据库中,用磺脲类治疗的患者,在平均随访2.5年期间,死亡率(52vs.33%)和住院率(85vs77%)均高于用二甲双胍治疗的患者(309)。另一项研究的结论是:使用磺脲类或胰岛素与死亡率之间无关(307)。噻唑烷二酮类可引起钠潴留和血浆容量扩张,而其导致

的液体潴留可激发或加重HF和引起住院率增高（99，310，311）。关于GLP-1类似物或DPP-4抑制剂对HF患者的影响，还缺乏数据，但动物实验和早期临床观察表明，对心肌作功的影响是有利的（312）。一项对16 417例DM和主要诊断为HF的患者的回顾性队列研究显示，当与几种其他类的降糖药比较时，在使用胰岛素和死亡率之间不存在任何关系(HR 0.96; 95% CI 0.88-1.05)（307）。在ORIGIN试验中,存在CVD高风险合并IFG、IGT或T2DM的受试者，接受了甘精胰岛素或主要包括二甲双胍和磺脲类的标准治疗。在6.2年的长期随访期间,HF住院率两组间没有差异（89）。

DM患者心力衰竭管理的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	参考文献
对于合并收缩性心衰的T2DM患者，推荐在B阻滞剂的基础上加用ACEI，以降低死亡率和住院率。	I	A	284, 286, 292, 313
对于合并收缩期心衰的T2DM患者，由于副作用已明确对ACEI不能耐受，可以使用一种ARB作为ACEI的替代选择。	I	A	287-289
对所有合并收缩性心衰的T2DM患者，推荐在ACEI（或如果ACEI不能耐受，用ARB）的基础上，加用一种B阻滞剂，以降低死亡率和住院率。	I	A	284, 291, 293, 294, 296, 297
对所有尽管用了一种ACEI（或如果对ACEI不能耐受用一种ARB）和B阻滞剂治疗，仍持续有症状(NYHA II-IV级)和 LVEF≤35%的患者，推荐用一种MRA。	I	A	298-300
对于合并HF、LVEF<40%、窦性心律的T2DM患者，尽管在ACEI(或ARB)加MRA的基础上，用了优化剂量的B阻滞剂，仍有持续性症状(NYHA II-IV级)和心率>70 b. p. m.，可以考虑加用伊伐布雷定。	IIb	B	301, 314
对于合并心衰的T2DM患者不应使用噻唑烷二酮类，因为可加重水潴留或促进心衰。	III	B	99, 310, 311

MRA：盐皮质激素受体拮抗剂。

7. 心律失常：心房颤动和心源性猝死

7.1. 糖尿病与心房颤动

有心房颤动（AF）的个体，与窦性心律的个体相比，卒中的风险大大增加，而CVD死亡率高达2倍（315, 316）。社区研究证明在AF患者13%存在DM（317），两者共享常见的诱因如高血压、动脉粥样硬化和肥胖。

在纳入3 983例男性的马尼托巴的随访研究中（318），DM与AF显著相关，单变量分析相对风险为1.82。在多变量模型中，与DM的关系不再明显，提示这种风险增高可能与缺血性心脏病、高血压或HF有关。一项对11 140例DM患者进行的多中心研究证实，在T2DM患者中AF是常见的，并且证实了当它们共存时，全因死亡率、心血管死亡，卒中和HF的风险更高（319）。这些发现表明，对DM患者检出房颤，有可能从积极管理所有心血管危险因素获得更大的益处。因为在大部分（约30%）的患者中，房颤是无症状的或仅有轻微症状，故推荐对选择的阵发性或持续性AF怀疑的T2DM患者组，通过脉搏触诊、常规12导心电图或动态心电记录来筛查AF。

糖尿病和心房颤动卒中的风险。最近两篇系统综述已经强调了AF患者卒中危险因素的证据基础，并得出结论：既往卒中/ TIA /血栓形成、年龄、高血压、DM和结构性心脏病是重要的危险因素（320, 321）。

糖尿病和中风危险分层方案：最简单的方案是HF、高血压、年龄、DM、卒中（双倍）（CHADS₂）风险指数。2012年更新的2010年ESC心房颤动管理指南提出了一种新的方案。再次强调使用“低风险”、“中风险”和“高风险”，认识到这种风险是一个连续统一体（322, 323）。

新方案以首字母缩写表达为“CHA₂DS₂VAS”（心力衰竭、高血压、年

龄 ≥ 75 (双倍), 糖尿病, 中风(双倍)——血管疾病、年龄65-74岁和性别(女)]。它以一个积分系统为基础, 其中对卒中或TIA史、或年龄 ≥ 75 岁分配为2分, 而对其他变量分配为1分。HF被定义为无论是临床心衰或LV收缩功能障碍(EF $< 40\%$), 而血管病变定义为1次MI史、复杂的动脉斑块或外周动脉病变(PAD)。

对糖尿病患者的抗凝治疗:一篇对16项RCT包括9 874例患者的汇总分析报道, 研究中的口服抗凝治疗对卒中中的一级和二级预防都是有效的, 包括总体相对风险降低62% (95% CI 48-72) (324)。绝对风险降低在一级预防为每年2.7%, 在二级预防为每年8.4%。抗凝治疗使颅内大出血每年增高0.3%。阿司匹林仅降低卒中风险22%(95%CI 2-38), 绝对风险降低一级预防为每年1.5%和二级预防为每年2.5%。在对2 837例患者比较抗凝与抗血小板治疗的5项试验中, 华法林比阿司匹林更有效, 相对风险降低(RRR) 36% (95% CI 14-52)。

对AF患者, 如果无禁忌症或已被患者接受, 推荐用维生素K拮抗剂(VKA)或一种新型口服抗凝剂(见下文)口服抗凝治疗(322, 323), 并应当用于合并AF的DM患者。对DM患者使用VKA, 国际标准化比率(INR)2.0-3.0对卒中和系统栓塞的预防是最佳的范围。对老年人已提出了一个较低的目标INR(1.8-2.5), 但这不是基于证据。在心房颤动氯吡格雷与厄贝沙坦预防血管事件试验(ACTIVE W)中, 华法林优于氯吡格雷加阿司匹林(RRR 0.40; 95% CI 18-56), 而出血率组间没有差异(325)。阿司匹林组中接受阿司匹林加氯吡格雷的患者, 与单用阿司匹林相比, 大血管事件降低(RR 0.89; P=0.01) (326)。因此,

如果VKA不适合,作为一种折中措施可考虑阿司匹林+氯吡格雷治疗,但不要用于存在出血高风险的患者。VKA与抗血小板治疗联用并不提供额外获益而引起更多出血(322),故这样的联合应当避免。

两类新型抗凝剂已被研发出来:口服直接凝血酶抑制剂(如达比加群)和口服Xa因子抑制剂(例如阿派沙班、利伐沙班、依度沙班和betrixiban)。这些新药有可能被用作华法林的替代,尤其是在对VKA不能耐受或不适合的患者。在每天1次口服直接Xa因子抑制剂利伐沙班,与维生素K拮抗剂比较,预防心房颤动卒中和栓塞试验(ROCKET),对其预先设定的亚组分析中,DM患者与总体研究人群获得的保护作用相似(327)。使用欧洲心脏调查的3 978例受试者的一个队列,已经研发出了一个简易的出血评分,称之为(HAS-BLED),包括高血压、肾脏或肝脏功能异常(每项1分)、卒中、INR、老年(≥ 65 岁)、,药物/酒精滥用(每项1分)(328)。积分 ≥ 3 表明出血风险高,故应小心,在启动抗凝治疗后需要定期复查。

7.2. 心源性猝死

一般人群研究表明,DM患者存在心源性猝死更高的风险,猝死约占所有心血管死亡的50%。大多数猝死因室性心律失常所致,往往由ACS所激发,可发生于没有已知心脏病的患者,或与结构性心脏病相关(329, 330)。

在弗雷明汉的研究中,DM与所有年龄的心源性猝死风险增高相关(近4倍),且在女性一直高于男性(331)。包括了121 701例年龄在30-55岁的女性、随访22年的护士健康研究(332)报道,作为心脏病

第一信号发生的心脏性猝死占了69%的病例。心源性猝死的发生率，在DM心梗后、LVEF≥35%的患者，与非DM、LVEF<35%的患者是相等的。故对伴有充血性HF或MI后的T2DM患者应进行LVEF测定，以识别预防性植入心脏复律除颤器治疗的人选。同样，正如指南（333）所推荐的，对从室颤或持续性室速复苏过来的DM患者，用植入式心脏复律除颤器治疗是指征。所有MI后伴有HF的患者还应当用β阻滞剂治疗，这样可降低心源性猝死率（329，330）。Jouven等（334）研究了血糖水平不同的患者组中的心源性猝死相对风险，显示血糖值较高可引起更高的风险。经过调整后，即使有边缘性DM的患者——定义为非空腹血糖在7.7-11.1mmol/L(140-200mg/dL)——心源性猝死的风险也有增高（与血糖正常的患者相比，OR 1.24）。微血管疾病的存在和女性，可使全组风险增高。最近的一项研究表明，自主神经标记物如心率紊乱和24h动态心电记录的减速能力，可预测近期合并MI的DM患者的心脏死亡和心源性猝死的发生（335）。

在包括了15项研究的一篇汇总分析（336）中，发现心血管自主神经病变与DM患者随后的死亡率显著相关。MONICA/KORA(世界卫生组织心血管疾病监测趋势和决定因素/在奥格斯堡地区的合作健康研究) 研究报道，QTc是心源性猝死的一项独立预测因素，与DM患者3倍风险增高相关，与非DM患者2倍风险增高相关（337）。作为DM患者心源性猝死的预测因素，心率变异性和QTc的测量可能变得有价值，但作为一般推荐仍然缺乏支持证据。

对DM患者心律失常管理的推荐

推	荐	推荐	证据	参考文献
---	---	----	----	------

	类别	水平	
因为在DM患者中AF是常见的并可增高发病率和死亡率，故应考虑AF的筛查。	IIa	C	—
对伴AF（阵发性和持续性）的DM患者，如无禁忌症，推荐用维生素K拮抗剂或一种NOAC（如达比加群、利伐沙班或阿派沙班）口服抗凝治疗。	I	A	322, 323, 325-327, 338, 339
对于伴有AF的DM患者，处以抗凝治疗时，应当考虑出血风险（即 HAS-BLED评分)的评估。	IIa	C	—
对DM患者应当考虑筛查心源性猝死的危险因素。	IIa	C	—
对合并缺血性心肌病、LVEF<35%和从心室颤动或持续性室上速复苏过来的DM患者，推荐植入式心脏复律除颤器。	I	A	333
对有心衰和急性心梗后的DM患者，推荐用B阻滞剂以预防心源性猝死。	I	A	284, 291, 293, 294, 296, 297, 329, 330

NOAC:新型口服抗凝药。

8. 外周动脉病变（PAD）和脑血管病变

糖尿病是在任何血管部位发生动脉粥样硬化的一项危险因素，但对下肢动脉病变(LEAD，风险增高2-4倍)和颈动脉病变是特别的。吸烟、DM和高血压是LEAD重要的危险因素。虽然根据多变量分析DM与LEAD的关系不一致，但看来DM的病程和严重程度对糖尿病下肢坏疽和溃疡有特别的影响（340，341）。

在人群研究中，不论年龄如何，颈动脉狭窄的存在，均与DM和其他经典危险因素相关（342-344）。许多有多部位动脉粥样硬化的患者存在DM，他们要比单一部位病变的患者预后更糟（345，346）。

对DM患者应在不同的血管部位进行全面筛查以检出PAD的存在。病史和体格检查是诊断检查的基石，并应包括对不同血管床及其特有症状的检查（347），尽管许多患者仍然无症状。要根据ESC关于PAD的指南（347）来进一步诊断评估和采取治疗措施。简言之，对所有的DM患者每年应进行临床筛查以检出PAD，并鼓励其改变生活方式（348）。

对所有的PAD患者应给予充分的降脂、抗高血压和抗血小板治疗(186, 349-351)，同时优化血糖控制(72, 200, 352)。

8.1.1. 下肢动脉病变

血管梗阻通常位于DM患者的远端，典型病变发生于腠动脉或下肢的血管。在包括6 880例65岁以上患者的一个队列中，1/5患者有LEAD，但其中仅10%有症状(353)。LEAD的发病率和患病率随年龄和DM的病程增加而增加。全国健康和营养检查调查(NHANES II)确定了成人的脉搏振幅，而足背动脉搏动的减弱或消失，见于16%的年龄在35-54岁的DM患者和24%的年龄在55-74的患者(354)。在许多老年患者中，在诊断DM时就存在LEAD。LEAD的进展可能导致足部溃疡、坏疽和最终截肢。在美国，DM占了所有非外伤性截肢的约50%，且二次截肢是常见的。LEAD患者死亡率增高，一次截肢后3年生存率小于50%(351)。为了预防LEAD的进展和预测总体心血管病风险，早期诊断是很重要的。

诊断。提示跛行的症状是步行障碍，如疲劳、疼痛、痉挛，或位于臀部、大腿、小腿和足的疼痛，尤其是当休息症状迅速缓解时。LEAD的一种客观测量是踝-臂血压指数(ABI)，通过胫后或足背水平的收缩压除以肱动脉收缩压来计算。ABI<0.9提示存在LEAD，特别是存在症状或临床表现如杂音或脉搏消失时。ABI<0.8，无论有无症状，表明存在PAD。ABI测量的敏感性可在运动后增高。运动后ABI可检出明显的LEAD，即使在静息ABI正常的受试者也是如此(335)。ABI≥1.40表明由于动脉壁的僵硬(中层钙化)可压缩性差，可能妨碍动脉压力的估计。

DM患者LEAD的**一级预防和二级预防**包括生活方式改变(解决肥胖、吸烟和缺乏运动的问题),并控制危险因素包括高血糖、高血脂和高血压。

治疗。在一篇关于运动方案治疗症状性跛行的RCT的系统综述中,有监督的运动疗法,与标准治疗相比,对增加步行时间是有效的(356)。虽然西洛地唑、萘呋胺和己酮可可碱可增加间歇性跛行的步行距离,但其作用仍未明了。此外,据报道,他汀类药物通过增加PAD患者的步行距离是有益的(347, 357)。如果保守治疗不成功,应考虑血运重建。对于位于主动脉/髂动脉的罪犯病变有致残性跛行的病例,血运重建与危险因素管理一起,应作为首选(347)。

肢体缺血(CLI)的定义是:存在归因于动脉闭塞病变的静息缺血性疼痛,和缺血性病变或坏疽,呈慢性过程,可区别于急性肢体缺血。重要的是,对DM并发LEAD的患者,B受体阻滞剂不是禁忌症。一篇对11项RCT的汇总分析发现,对于有轻、中度PAD的患者,B受体阻滞剂对步行能力和间歇性跛行的症并无不良影响(358)。在对490例PAD并既往MI的患者进行32个月的随访中,B阻滞剂使新发冠脉事件显著而独立地降低了53%(359)。

综合管理需要多学科的治疗,以控制动脉粥样硬化危险因素、尽可能提供血运重建、优化伤口护理、穿合适的鞋子、治疗感染以及康复(347)。管理的基石是动脉重建和保肢治疗。药物基线疗法,包括血小板抑制剂和他汀类药物,应根据本指南别处所列的原则来启动(347, 360, 361)。

血运重建策略的选择主要取决于动脉病变的解剖。据报道，DM患者髂动脉血管内修复的效果与没有DM的患者相似或较差，而长期通畅率较低（362）。对伴或不伴DM的患者，胫-腓骨部位的血管内介入治疗的长期通畅率是低的，但在短期内足以促进足部溃疡的愈合（362）。

糖尿病足是一种特定的临床实体，可能涉及神经病变、外伤、动脉病变、感染和炎症，这些因素常合并存在。严重的后果是溃疡、坏疽、和截肢率高。在DM患者中，LEAD一般呈弥漫性，且在远端血管特别严重。

当ABI难作结论时，脚趾的压力、远端多普勒波形分析或经皮氧气测定可以评估动脉状态。当存在缺血时，应当采用如CLI同样的标准，使用影响技术来计划血运重建。随访包括病人教育、戒烟、防护鞋、定期护理双足和必要时行足的重建术。危险因素的管理和血运重建监测是必须的（363）。

8.1.2. 颈动脉病变

糖尿病是缺血性卒中的一项独立危险因素，卒中的发病率要比非DM患者高2.5-3.5倍（364, 365）。卒中和短暂性脑缺血发作(TIA)预防的讨论将限于与颈动脉病变有关的方面，后者与约20%的缺血性卒中有因果联系（366）。虽然DM可增高颈动脉病变的概率，但它不改变一般的诊断和治疗方法。

诊断。虽然很多患者无论病变严重程度如何，仍保持无症状，而颈动脉杂音是常见的。尽管症状谱较宽，但只有在过去6个月内患了卒中或TIA的患者，才被视为有症状的（367, 368）。在这组患者中，

复发性卒中或TIA的概率是高的（369）。因此，对于有TIA或卒中临床表现的患者，必须紧急进行大脑和主动脉以上的成像检查。双功彩超、计算机断层血管摄影和磁共振成像是评估颈动脉狭窄的指征。

治疗。虽然在有症状的颈动脉病变患者, 颈动脉内膜切除手术似乎明显优于保守治疗, 但在无症状的患者中血运重建的作用仍不太明确（347）。需要强调的是, 关于无症状患者的大多数数据是在他汀和抗血小板药物成为标准治疗之前收集的。

对DM患者外周动脉病变的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐DM患者每年筛查以检出PAD并测定ABI以检出LEAD。	I	C	-
推荐对所有合并PAD、吸烟的DM患者劝告其戒烟。	I	B	348
推荐对合并PAD的DM患者要使其LDL-C降低至<1.8 mmol/L(<70 mg/dL)或者当不能达到目标水平时, 要降低≥50%。	I	A	349
推荐对合并PAD的DM患者要使其血压控制到<140/85mmHg。	I	C	-
推荐对所有合并症状性PAD的DM患者, 如无禁忌症抗血小板治疗。	I	A	186

ABI：踝-臂指数；LEAD；下肢动脉病变；PAD：外周动脉病变。

9. 以病人为中心的治疗

对DM患者以病人为中心治疗的推荐

推 荐	推荐类别	证据水平	参考文献
推荐以病人为中心促进在病人优先和目标范围内共享控制和决策。	I	C	-
推荐以病人为中心的认知行为策略, 以帮助患者实现生活方式改变和实践自我管理。	I	B	370-373
应当考虑以病人为中心的认知行为策略联合剂量方案的简化, 以改善药物依从性。	IIa	B	374-376
应当考虑多学科团队和护士引导的方案, 以支持生活方式改变和自我管理。	IIa	B	370, 371, 373, 377

多因素风险评估和生活方式管理,包括饮食和运动,对DM和CVD预防和治疗的重要性,已在较早各章节中强调。然而,支持基于个体化的达到并保持生活方式改变,使用确定的治疗目标和策略,仍然是一个很大的挑战。

柳州市人民医院心内科: 胡世红教授

译自: www.escardio.org/guidelines

10. References

1. WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999. Report no. 99.2. http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/who_ncd_ncs_99.2.pdf (22 August 2013).
2. World Health Organization (WHO) Consultation. Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. 2006 [http://www.who.int/diabetes/publications/Definition and diagnosis of diabetes_new.pdf](http://www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf) (22 August 2013).
3. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
4. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, Kitzmiller J, Knowler WC, Lebovitz H, Lernmark A et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167.
5. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35 Suppl 1: S64–71.
6. World Health Organization (WHO), Abbreviated report of a WHO consultation. Use of glycated hemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. 2011 http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/index.html (22 August 2013).
7. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl 1: S62–69.
8. Costa B, Barrio F, Cabre JJ, Pinol JL, CosFX, Sole C, Bolibar B, Castell C, Lindstrom J, Barengo N et al. Shifting from glucose diagnostic criteria to the new HbA(1c) criteria would have a profound impact on prevalence of diabetes among a high-risk Spanish population. *Diabet Med* 2011;28:1234–1237.
9. Pajunen P, Peltonen M, Eriksson JG, Ilanne-Parikka P, Aunola S, Keinänen-Kiukkaanniemi S, Uusitupa M, Tuomilehto J, Lindstrom J. HbA(1c) in diagnosing and predicting Type 2 diabetes in impaired glucose tolerance: the Finnish Diabetes Prevention Study. *Diabetic Medicine* 2011;28:36–42.
10. International Diabetes Federation 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. Available from <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance> (22 August 2013).
11. Age- and sex-specific prevalences of diabetes and impaired glucose regulation in 13 European

cohorts. *Diabetes Care* 2003;26:61–69.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

26. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL.

Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–811.

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

28. Qiao Q, Dekker JM, de Vegt F, Nijpels G, Nissinen A, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ, Tuomilehto J. Two prospective studies found that elevated 2-hr glucose predicted male mortality independent of fasting glucose and HbA1c. *J Clin Epidemiol* 2004;57:590–596.

29. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RBSr., Wilson PW. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25:1845–1850.

30. Orchard TJ. The impact of gender and general risk factors on the occurrence of atherosclerotic vascular disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Med* 1996;28:323–333.

31. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332:73–78.

32. Wannamethee SG, Papacosta O, Lawlor DA, Whincup PH, Lowe GD, Ebrahim S, Sattar N. Do women exhibit greater differences in established and novel risk factors between diabetes and non-diabetes than men? The British Regional Heart Study and British Women's Heart Health Study. *Diabetologia* 2012;55:80–87.

33. Logue J, Walker JJ, Colhoun HM, Leese GP, Lindsay RS, McKnight JA, Morris AD, Pearson DW, Petrie JR, Philip S et al. Do men develop type 2 diabetes at lower body mass indices than women? *Diabetologia* 2011;54:3003–3006.

34. Mann JI, De Leeuw I, Hermansen K, Karamanos B, Karlstrom B, Katsilambros N, Riccardi G, Rivellese AA, Rizkalla S, Slama G et al. Evidence-based nutritional approaches to the treatment and prevention of diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2004;14:373–394.

35. Burr JF, Rowan CP, Jamnik VK, Riddell MC. The role of physical activity in type 2 diabetes prevention: physiological and practical perspectives. *Phys Sportsmed* 2010;38: 72–82.

36. Paulweber B, Valensi P, Lindstrom J, Lalic NM, Greaves CJ, McKee M, Kissimova-Skarbek K, Liatis S, Cosson E, Szendroedi J et al. A European evidencebased guideline for the prevention of type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2010;42 Suppl 1:S3–36.

37. Lindstrom J, Neumann A, Sheppard KE, Gilis-Januszewska A, Greaves CJ, Handke U, Pajunen P, Puhl S, Polonen A, Rissanen A et al. Take action to prevent diabetes: the IMAGE toolkit for the prevention of type 2 diabetes in Europe. *Horm Metab Res* 2010;42 Suppl 1:S37–55.

38. Eriksson KF, Lindgarde F. No excess 12-year mortality in men with impaired glucose tolerance who participated in the Malmo Preventive Trial with diet and exercise. *Diabetologia* 1998;41:1010–1016.

39. Li G, Zhang P, Wang J, Gregg EW, Yang W, Gong Q, Li H, Jiang Y, An Y, Shuai Y et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study. *Lancet* 2008;371: 1783–1789.

40. Gong Q, Gregg EW, Wang J, An Y, Zhang P, Yang W, Li H, Jiang Y, Shuai Y, Zhang B et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2011;54: 300–307.

41. Uusitupa M, Peltonen M, Lindstrom J, Aunola S, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S,

Valle TT, Eriksson JG, Tuomilehto J. Ten-year mortality and cardiovascular morbidity in the Finnish Diabetes Prevention Study: secondary analysis of the randomized trial. *PLoS One* 2009;4:e5656.

42. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.

43. Gerstein HC, Mann JF, YiQ, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B, Halle JP, Young J, Rashkow A, Joyce C et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001;286:421–426.

44. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G, Parving HH, Pedersen O. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 2005;48: 156–163.

45. Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, Lipkin D, Lahiri A. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721.

46. Hanssen NM, Huijberts MS, Schalkwijk CG, Nijpels G, Dekker JM, Stehouwer CD. Associations between the ankle-brachial index and cardiovascular and all-cause mortality are similar in individuals without and with type 2 diabetes: nineteen-year follow-up of a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2012;35:1731–1735.

47. Bernard S, Serusclat A, Targe F, Charriere S, Roth O, Beaune J, Berthezene F, Moulin P. Incremental predictive value of carotid ultrasonography in the assessment of coronary risk in a cohort of asymptomatic type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2005;28:1158–1162.

48. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulsewave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation* 2002;106:2085–2090.

49. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, Genuth S, Grimm RH, Corson MA, Prineas R. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578–1584.

50. Valensi P, Lorgis L, Cottin Y. Prevalence, incidence, predictive factors and prognosis of silent myocardial infarction: a review of the literature. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104:178–188.

51. Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, Heller GV, Iskandrian AE, Wittlin SD, Filipchuk N et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–1555.

52. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, Valenti C, Pelissero G, Solerte SB, Salvucci F, Gallotti P, Pujia A, Garzaniti A et al. Screening for asymptomatic coronary artery disease can reduce cardiovascular mortality and morbidity in type 2 diabetic patients. *Intern Emerg Med* 2012;7:257–266.

53. Cosson E, Nguyen MT, Chanu B, Banu I, Chiheb S, Balta C, Takbou K, Valensi P.

Cardiovascular risk prediction is improved by adding asymptomatic coronary status to routine risk assessment in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2011;34: 2101–2107.

54. Marwick TH, Hordern MD, Miller T, Chyun DA, Bertoni AG, Blumenthal RS, Philippides G, Rocchini A. Exercise training for type 2 diabetes mellitus: impact on cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:3244–3262.

55. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, McManus K, Champagne CM, Bishop LM, Laranjo N et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859–873.

56. Hamer M, Chida Y. Intake of fruit, vegetables, and antioxidants and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25:2361–2369.

57. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Pharm D, Corella D, Aros F, Gomez-Gracia E, Ruiz-Gutierrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pinto ´X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí´ JV, Martí´nez JA, Martí´nez-González MA et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013 368:p1279–90.

58. Vanhees L, Geladas N, Hansen D, Kouidi E, Niebauer J, Reiner Z, Cornelissen V, Adamopoulos S, Prescott E, Borjesson M et al. Importance of characteristics and modalities of physical activity and exercise in the management of cardiovascular health in individuals with cardiovascular risk factors: recommendations from the EACPR. Part II. *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:1005–1033.

59. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518–2527.

60. Umpierre D, Ribeiro PA, Kramer CK, Leitao CB, Zucatti AT, Azevedo MJ, Gross JL, Ribeiro JP, Schaan BD. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1790–1799.

61. Kirk AF, Barnett J, Mutrie N. Physical activity consultation for people with Type 2 diabetes: evidence and guidelines. *Diabet Med* 2007;24:809–816.

62. Sigal RJ, Kenny GP, Boule NG, Wells GA, Prud’homme D, Fortier M, Reid RD, Tulloch H, Coyle D, Phillips P et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on glycemic control in type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147:357–369.

63. Willi C, Bodenmann P, GhaliWA, Faris PD, Cornuz J. Active smoking and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298: 2654–2664.

64. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362:847–852.

65. Brunnhuber K, Cummings K, Feit S, Sherman S, Woodcock J. Putting evidence into practice: Smoking cessation *BMJ Group* 2007.

66. Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD et al. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S61–78.

67. Wing RR. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566–1575.

68. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Johnsen NF, Tjonneland A, Overvad K, Ostergaard JN, Amiano P, Ardanaz E, Bendinelli B, Pala V, Tumino R, Ricceri F, Mattiello A, Spijkerman AMW, Monninkhof EV, May AM, Franks PW, Nilsson PM, Wennberg P, Rolandsson O, Fagherazzi G, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, Castan˜o J, Gallo V, Boeing MH, Northcliff U. Physical Activity and Mortality in Individuals With Diabetes Mellitus: A Prospective Study and Meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;1–11.
69. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329: 977–986.
70. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352: 837–853.
71. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854–865.
72. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653.
73. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589.
74. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591.
75. Klein R, Klein BE. Are individuals with diabetes seeing better? A long-term epidemiological perspective. *Diabetes* 2010;59:1853–1860.
76. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009;116:497–503.
77. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, Ranganathan G, Wirostko B, Pleil A, Mitchell P. Rates of progression in diabetic retinopathy during different time periods: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:2307–2313.
78. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, Banerji M, Schubart U, Chew EY. Diabetic Retinopathy, its Progression and Incident Cardiovascular Events in the ACCORD Trial. *Diabetes Care* 2012.
79. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care* 2007;30:2399–2400.
80. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int* 2003;63:225–232.
81. Gerstein HC Jr., Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr. et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559.
82. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M,

Glasziou P, Grobbee D et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.

83. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.

84. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Intensive glycaemic control for patients with type 2 diabetes: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2011;343:d6898.

85. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1996;45:1289–1298.

86. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412.

87. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, Dudl RJ, Ismail-Beigi F, Kimel AR, Hoogwerf B et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010;340:b4909.

88. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr., Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818–828.

89. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319–328.

90. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR, Moritz TE et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298.

91. Farmer AJ, Wade AN, French DP, Simon J, Yudkin P, Gray A, Craven A, Goyder L, Holman RR, Mant D et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Health Technol Assess* 2009;13:iii–iv, ix–xi, 1–50.

92. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, Anfossi G, Trovati M. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 2011;34:2237–2243.

93. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486–494.

94. Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, Jermendy G, Campaigne BN, Kerr L, Milicevic Z et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381–386.

95. Raz I, Ceriello A, Wilson PW, Battiou C, Su EW, Kerr L, Jones CA, Milicevic Z, Jacober SJ. Post hoc subgroup analysis of the HEART2D trial demonstrates lower cardiovascular risk in older patients targeting postprandial versus fasting/premeal glycemia. *Diabetes Care* 2011;34:1511–1513.

96. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered

- approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012;55:1577–1596.
97. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457–2471.
98. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:221–228.
99. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, MurrayGD et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289.
100. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley BM et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463–1476.
101. Graveling AJ, Frier BM. Impaired awareness of hypoglycaemia: a review. *Diabetes Metab* 2010;36 Suppl 3:S64–74.
102. Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011;34 Suppl 2:S132–137.
103. Warren RE, Frier BM. Hypoglycaemia and cognitive function. *Diabetes Obes Metab* 2005;7:493–503.
104. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab* 2011;12:57–69.
105. Mogensen CE. New treatment guidelines for a patient with diabetes and hypertension. *J Hypertens Suppl* 2003;21:S25–30.
106. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229–234.
107. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703–713.
108. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr., Grimm RH Jr., Cutler JA, Simons-Morton DG, Basile JN, Corson MA, Probstfield JL et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362: 1575–1585.
109. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
110. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Neil HA, Matthews DR. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359: 1565–1576.
111. Bangalore S, Kumar S, 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.
112. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients

- with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:597–603.
113. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998;338: 645–652.
114. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24:2091–2096.
115. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Linjer E, Schersten B, Wester PO, Hedner T, de Faire U. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000;18:1671–1675.
116. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, de Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359–365.
117. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruilope LM. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amlozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003;41:431–436.
118. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, Leenen FH, Louis GT, Margolis KL, Mathis DE et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005;165:1401–1409.
119. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359: 1004–1010.
120. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlof B, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens* 2008;26:2103–2111.
121. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, Dahlof B, Kelly RY, Hua TA et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56: 77–85.
122. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, Fuller J, Klein R, Orchard T, Porta M, Parving HH. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med* 2009;151:11–20, W13–14.
123. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, Suissa S, Sinaiko A, Strand T, Drummond K, Donnelly S, Goodyer P, Gubler MC et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40–51.
124. Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, Cotroneo P, Manto A, Nannipieri M, Luong LA, Fuller JH. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM. *Diabetes*

- 1998;47:1507–1511.
125. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370–379.
126. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462.
127. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet* 2000;355:253–259.
128. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
129. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345: 851–860.
130. Sjolie AK, Klein R, Porta M, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Chaturvedi N. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1385–1393.
131. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH, Bilous R, Sjolie AK. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebocontrolled trials. *Lancet* 2008;372:1394–1402.
132. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N, Gherardi G, Arnoldi F, Ganeva M et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351:1941–1951.
133. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, de Zeeuw D, Haffner SM, Solomon SD, Chaturvedi N, Persson F, Desai AS, Nicolaidis M et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2204–2213.
134. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559.
135. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Verdecchia P. Exploring the optimal combination therapy in hypertensive patients with diabetes mellitus. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009;7:1349–1361.
136. Turnbull F, Neal B, Algert C, Chalmers J, Chapman N, Cutler J, Woodward M, MacMahon S. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005;165: 1410–1419.
137. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
138. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Boren J. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:1225–1236.

139. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679–689.
140. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Boren J, Catapano AL, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 2011;32:1345–1361.
141. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, Bittner V, Criqui MH, Ginsberg HN, Goldberg AC, Howard WJ, Jacobson MS, Kris-Etherton PM et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292–2333.
142. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301–1310.
143. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
144. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, Taskinen MR, Ehnholm C, Keech A. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493–498.
145. ACCORD Study Group. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger J T, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574.
146. Taskinen MR, Barter PJ, Ehnholm C, Sullivan DR, Mann K, Simes J, Best JD, Hamwood S, Keech AC. Ability of traditional lipid ratios and apolipoprotein ratios to predict cardiovascular risk in people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010;53:1846–1855.
147. Di Angelantonio E, Sarwar N, Perry P, Kaptoge S, Ray KK, Thompson A, Wood AM, Lewington S, Sattar N, Packard CJ et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009;302:1993–2000.
148. Davis TM, Ting R, Best JD, Donoghoe MW, Drury PL, Sullivan DR, Jenkins AJ, O'Connell RL, Whiting MJ, Glasziou PP et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia* 2011;54:280–290.
149. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2004;364:685–696.
150. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016.
151. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes

- Trial:lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28:1151–1157.
152. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
153. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, Armitage J, Baigent C. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–125.
154. Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, Briel M. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of 40 000 patients. *Eur Heart J* 2011;32:1409–1415.
155. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Kalidindi S, Wolski K, Moon KW, Sipahi I, Schoenhagen P, Nissen SE. Effect of diabetes on progression of coronary atherosclerosis and arterial remodeling: a pooled analysis of 5 intravascular ultrasound trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:255–262.
156. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, Guyton JR, Lin J, Shah A, Johnson-Levonas AO, Brudi P. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/ statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:615–628.
157. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377: 2181–2192.
158. Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007;370:1781–1790.
159. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217 Suppl 1:S1–44.
160. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, Seshasai SR, McMurray JJ, Freeman DJ, Jukema JW et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742.
161. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, DeMicco DA, Barter P, Cannon CP, Sabatine MS et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305: 2556–2564.
162. Cannon CP. Balancing the benefits of statins versus a new risk-diabetes. *Lancet* 2010, 375:700–701.
163. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–590.
164. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861.
165. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on

cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011;57:267–272.

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

167. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, Grundy SM, Kastelein JJ, Komajda M, Lopez-Sendon J, Mosca L, Tardif JC, Waters DD et al. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007;357:2109–2122.

168. Schwartz GG, Olsson AG, Abt M, Ballantyne CM, Barter PJ, Brumm J, Chaitman BR, Holme IM, Kallend D, Leiter LA et al. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2089–2099.

169. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, Chaitman BR, Desvignes-Nickens P, Koprowicz K, McBride R, Teo K, Weintraub W. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365: 2255–2267.

170. HPS2-THRIVE. www.Thrivestudy.org (21 August 2013).

171. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2482–2494.

172. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004;2:1282–1291.

173. Santilli F, Formoso G, Sbraccia P, Averna M, Miccoli R, Di Fulvio P, Ganci A, Pulizzi N, Lattanzio S, Ciabattoni G et al. Postprandial hyperglycemia is a determinant of platelet activation in early type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2010;8:828–837.

174. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769–1774.

175. Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353:2373–2383.

176. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, Rosenson RS, Williams CD, Wilson PW, Kirkman MS. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121:2694–2701.

177. Pulcinelli FM, Biasucci LM, Riondino S, Giubilato S, Leo A, Di Renzo L, Trifiro E, Mattiello T, Pitocco D, Liuzzo G et al. COX-1 sensitivity and thromboxane A2 production in type 1 and type 2 diabetic patients under chronic aspirin treatment. *Eur Heart J* 2009;30:1279–1286.

178. DiChiara J, Bliden KP, Tantry US, Hamed MS, Antonino MJ, Suarez TA, Bailon O, Singla A, Gurbel PA. The effect of aspirin dosing on platelet function in diabetic and nondiabetic patients: an analysis from the aspirin-induced platelet effect (ASPECT) study. *Diabetes* 2007;56:3014–3019.

179. Evangelista V, de Berardis G, Totani L, Avanzini F, Giorda CB, Brero L, Levantesi G, Marelli G, Pupillo M, Iacuitti G et al. Persistent platelet activation in patients with type 2 diabetes treated with low doses of aspirin. *J Thromb Haemost* 2007;5: 2197–2203.

180. Rocca B, Santilli F, Pitocco D, Mucci L, Petrucci G, Vitacolonna E, Lattanzio S, Mattoscio D, Zaccardi F, Liani R et al. The Recovery of Platelet Cyclooxygenase Activity Explains Interindividual Variability in Responsiveness to Low-Dose Aspirin in Patients With and Without

- Diabetes. *J Thromb Haemost* 2012;10:1220–1230.
181. Dillinger JG, Drissa A, Sideris G, Bal dit Sollier C, Voicu S, Manzo Silberman S, Logeart D, Drouet L, Henry P. Biological efficacy of twice daily aspirin in type 2 diabetic patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2012;164:600–606 e601.
182. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308:81–106.
183. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, Kawamori R. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3671–3689.
184. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.
185. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134–2141.
186. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860.
187. Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez LA. Cardioprotective aspirin users and their excess risk of upper gastrointestinal complications. *BMC Med* 2006;4:22.
188. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J* 2011;32:2922–2932.
189. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348:1329–1339.
190. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, Fox KA, Montalescot G, Weber MA, Haffner SM et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol* 2009; 103:1359–1363.
191. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
192. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626–1636.
193. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, KatusH et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.

194. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006–3016.
195. James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M et al. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. *Circulation* 2010;122:1056–1067.
196. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502.
197. Bhatt DL, Marso SP, Hirsch AT, Ringleb PA, Hacke W, Topol EJ. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90: 625–628.
198. Ng AC, Delgado V, Djaberri R, Schuijff JD, Boogers MJ, Auger D, Bertini M, de Roos A, van der Meer RW, Lamb HJ et al. Multimodality imaging in diabetic heart disease. *Curr Probl Cardiol* 2011;36:9–47.
199. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999;353:617–622.
200. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383–393.
201. Gaede P, Valentine WJ, Palmer AJ, Tucker DM, Lammert M, Parving HH, Pedersen O. Cost-effectiveness of intensified versus conventional multifactorial intervention in type 2 diabetes: results and projections from the Steno-2 study. *Diabetes Care* 2008;31:1510–1515.
202. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J, Ryden L. Evidence-based medication and revascularization: powerful tools in the management of patients with diabetes and coronary artery disease: a report from the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2008;15:216–223.
203. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334.
204. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, Hamsten A, Nilsson G, Ryden L, Malmberg K. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003;26: 2770–2776.
205. Opie LH. Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia. *Circulation* 2008;117:2172–2177.
206. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004; 164:1457–1463.
207. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Ryden L, Wallentin L. Diabetes mellitus: the major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:585–591.
208. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-

- segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
209. Fox K, GarciaMA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, DeBacker G, Hjendahl P, Lopez-Sendon J et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:1341–1381.
210. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
211. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blomstrom-Lundqvist C, Borger MA, Di Mario C, Dickstein K, Ducrocq G, Fernandez-Aviles F et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569–2619.
212. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J et al. The Task Force on Myocardial Revascularisation of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501–2555.
213. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson A, Ryden L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction. Retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;10:423–428.
214. Kjekshus J Jr., Gilpin E, Cali G, Blackey AR, Henning H, Ross J Jr., Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11:43–50.
215. Fonseca VA. Effects of beta-blockers on glucose and lipid metabolism. *Curr Med Res Opin* 2010;26:615–629.
216. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145–153.
217. Daly CA, Fox KM, Remme WJ, Bertrand ME, Ferrari R, Simoons ML. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy. *Eur Heart J* 2005;26: 1369–1378.
218. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324: 71–86.
219. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773–778.
220. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, Masoudi FA, Marso SP, Spertus JA. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008; 117:1018–1027.
221. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827–1831.
222. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, Cannon CP, Braunwald E, Gibson CM. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among

- patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:178–180.
223. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26:1255–1261.
224. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57–65.
225. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650–661.
226. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765–770.
227. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512–1515.
228. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Mortality prediction in diabetic patients with myocardial infarction: experiences from the DIGAMI study. *Cardiovasc Res* 1997;34:248–253.
229. Zhao YT, Weng CL, Chen ML, Li KB, Ge YG, Lin XM, Zhao WS, Chen J, Zhang L, Yin JX et al. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2010;96:1622–1626.
230. Fisher M. Impact of hypoglycaemia on coronary artery disease and hypertension. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:456–459; discussion 460–451.
231. Heller SR. Cardiac arrhythmias in hypoglycaemia. *Diabetes Nutr Metab* 2002;15:461–465.
232. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, Spertus JA. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009;301:1556–1564.
233. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenstrom A, Wedel H, Ryden L. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalisation for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart* 2009;95: 721–727.
234. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, Malmberg K. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140–2144.
235. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880–1890.
236. Alderman EL, Kip KE, Whitlow PL, Bashore T, Fortin D, Bourassa MG, Lesperance J, Schwartz L, Stadius M. Native coronary disease progression exceeds failed revascularization as cause of angina after five years in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation

- (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2004;44:766–774.
237. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, FlatherMet al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet* 2009;373: 1190–1197.
238. Frye RL, August P, BrooksMM,Hardison RM, Kelsey SF, MacGregorJM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515.
239. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368: 998–1004.
240. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, de Winter RJ. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:858–864.
241. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.
242. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, Simes RJ, Granger CB, Zijlstra F. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007; 167:1353–1359.
243. Kapur A, Hall RJ, Malik IS, QureshiAC, Butts J, de Belder M, Baumbach A, Angelini G, de Belder A, OldroydKGet al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with coronary artery bypass grafting in diabetic patients. 1-year results of the CARDia (Coronary Artery Revascularization in Diabetes) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:432–440.
244. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:961–972.
245. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, Banning AP, Serruys PW, Mohr FW, Dawkins KD, Mack MJ. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013;43: 1006–13.
246. Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. *N Engl J Med* 2008;358:331–341.
247. Weintraub WS, Grau-Sepulveda MV, Weiss JM, O'Brien SM, Peterson ED, Kolm P, Zhang Z, Klein LW, Shaw RE, McKay Cet al. Comparative effectiveness of revascularization strategies. *N Engl J Med* 2012;366:1467–1476.
248. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, Siami FS, Dangas G, Mack M, Yang M, Cohen DJ, Rosenberg Y, Solomon SD et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;367:2375–2384.
249. Magnuson EA, Farkouh ME, FusterV, Wang K, Vilain K, Li H, Appelwick J, MuratovV,

- Sleeper L A, Boineau R, Abdallah M, Cohen DJ, David J. Cost-Effectiveness of Percutaneous Coronary Intervention with Drug Eluting Stents versus Bypass Surgery for Patients with Diabetes and Multivessel Coronary Artery Disease: Results from the FREEDOM Trial. *Circulation* 2013; 127: 820–831.
250. Sabate M, Jimenez-Quevedo P, Angiolillo DJ, Gomez-Hospital JA, Alfonso F, Hernandez-Antolin R, Goicolea J, Banuelos C, Escaned J, Moreno R et al. Randomized comparison of sirolimus-eluting stent versus standard stent for percutaneous coronary revascularization in diabetic patients: the diabetes and sirolimus-eluting stent (DIABETES) trial. *Circulation* 2005;112:2175–2183.
251. Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS et al. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. *BMJ* 2008;337: a1331.
252. Mulukutla SR, Vlachos HA, Marroquin OC, Selzer F, Holper EM, Abbott JD, Laskey WK, Williams DO, Smith C, Anderson WD et al. Impact of drug-eluting stents among insulin-treated diabetic patients: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2008;1:139–147.
253. Kereiakes DJ, Cutlip DE, Applegate RJ, Wang J, Yaquib M, Sood P, Su X, Su G, Farhat N, Rizvi A et al. Outcomes in diabetic and nondiabetic patients treated with everolimus- or paclitaxel-eluting stents: results from the SPIRIT IV clinical trial (Clinical Evaluation of the XIENCE V Everolimus Eluting Coronary Stent System). *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2084–2089.
254. Maeng M, Jensen LO, Tilsted HH, Kaltoft A, Kelbaek H, Abildgaard U, Villadsen A, Aaroe J, Thyssen P, Krusell LR et al. Outcome of sirolimus-eluting versus zotarolimus-eluting coronary stent implantation in patients with and without diabetes mellitus (a SORT OUT III Substudy). *Am J Cardiol* 2011;108:1232–1237.
255. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van 't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT et al. Early versus delayed, provisional eptifibatid in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176–2190.
256. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. *Lancet* 2006;367:569–578.
257. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, Andersen HR, Betriu A, Savonitto S, Adamus J et al. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008;358:2205–2217.
258. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M et al. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531–1538.
259. Puskas JD, Sadiq A, Vassiliades TA, Kilgo PD, Lattouf OM. Bilateral internal thoracic artery grafting is associated with significantly improved long-term survival, even among diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:710–715.
260. Deo SV, Shah IK, Dunlay SM, Erwin PJ, Locker C, Altarabsheh SE, Boilson BA, Park SJ, Joyce LD. Bilateral internal thoracic artery harvest and deep sternal wound infection in diabetic patients. *Ann Thorac Surg* 2013;95:862–869.
261. Mellbin LG, Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. The impact of glucose

- lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J* 2008;29: 166–176.
262. Zeller M, Danchin N, Simon D, Vahanian A, Lorgis L, Cottin Y, Berland J, Gueret P, Wyart P, Deturek R et al. Impact of type of preadmission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4993–5002.
263. Takagi T, Okura H, Kobayashi Y, Kataoka T, Taguchi H, Toda I, Tamita K, Yamamuro A, Sakanoue Y, Ito A et al. A prospective, multicenter, randomized trial to assess efficacy of pioglitazone on in-stent neointimal suppression in type 2 diabetes: POPPS (Prevention of In-Stent Neointimal Proliferation by Pioglitazone Study). *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:524–531.
264. Bhamidipati CM, LaPar DJ, Stukenborg GJ, Morrison CC, Kern JA, Kron IL, Ailawadi G. Superiority of moderate control of hyperglycemia to tight control in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:543–551.
265. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation* 2009;120:2529–2540.
266. Mack MJ, Banning AP, Serruys PW, Morice MC, Taeymans Y, Van Nooten G, Possati G, Crea F, Hood KL, Leadley K et al. Bypass versus drug-eluting stents at three years in SYNTAX patients with diabetes mellitus or metabolic syndrome. *Ann Thorac Surg* 2011;92:2140–2146.
267. Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, Glauber M, Kellett MA, Kramer RS, Leadley K et al. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1067–1075.
268. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Ramanathan KB, Weiman D et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 1555–1566.
269. Kim WJ, Park DW, Yun SC, Lee JY, Lee SW, Kim YH, Lee CW, Park SW, Park SJ. Impact of diabetes mellitus on the treatment effect of percutaneous or surgical revascularization for patients with unprotected left main coronary artery disease: a subgroup analysis of the MAIN-COMPARE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:956–963.
270. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Ryden L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005; 28:612–616.
271. Bertoni AG Jr., Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr., Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699–703.
272. Kengne AP, Turnbull F, MacMahon S. The Framingham Study, diabetes mellitus and cardiovascular disease: turning back the clock. *Prog Cardiovasc Dis* 2010;53:45–51.
273. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med*

- 2001;161:996–1002.
274. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:2154–2162.
275. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aguilar D, Krum H, McMurray JJ. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1224–1240.
276. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varricchio M, Rengo F. Congestive heart failure predicts the development of non-insulindependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes & metabolism* 1997;23:213–218.
277. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Gudnason V, Malmberg K, Sigurdsson G, Thorgeirsson G, Hardarson T, Ryden L. Increasing glucose levels and BMI predict future heart failure experience from the Reykjavik Study. *Eur J Heart Fail* 2007;9: 1051–1057.
278. Jarnert C, Melcher A, Caidahl K, Persson H, Ryden L, Eriksson MJ. Left atrial velocity vector imaging for the detection and quantification of left ventricular diastolic function in type 2 diabetes. *Eur J Heart Fail* 2008;10:1080–1087.
279. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology* 2001;37:1943–1949.
280. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flachskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165–193.
281. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787–1847.
282. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003;26:855–860.
283. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 914–922.
284. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005;149:159–167.
285. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of

- Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107: 1291–1296.
286. Ryden L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Poole-Wilson PA. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21:1967–1978.
287. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. *Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan*. *Lancet* 2002;360:752–760.
288. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van deWerf F, White H et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.
289. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362: 772–776.
290. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, Bethel MA, Holzhauser B, Hua TA, Belenkov Y, Boolell M, Buse JB, Buckley B et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477–1490.
291. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146:848–853.
292. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1529–1538.
293. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
294. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
295. Wlodarczyk JH, Keogh A, Smith K, McCosker C. CHART: congestive cardiac failure in hospitals, an Australian review of treatment. *Heart Lung Circ* 2003;12:94–102.
296. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–1302.
297. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, Lutiger B, Metra M, Remme WJ et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7–13.
298. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The

- effect of spironolactone on morbidity mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341: 709–717.
299. Fernandez HM, Leipzig RM. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2000;342:132; author reply 133–134.
300. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
301. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
302. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;12:1143–1153.
303. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, Conte JV. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg* 2012;93:699–704.
304. Gitt AK, Halle M, Hanefeld M, Kellerer M, Marx N, Meier JJ, Schumm-Draeger PM, Bramlage P, Tschöpe D. Should antidiabetic treatment of type 2 diabetes in patients with heart failure differ from that in patients without? *Eur J Heart Fail* 2012;14: 1389–1400.
305. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007;335:497.
306. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circulation Heart failure* 2011;4:53–58.
307. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583–590.
308. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213–1218.
309. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345–2351.
310. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–1105.
311. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes: an interim analysis.

N Engl J Med 2007;357:28–38.

312. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006;12:694–699.

313. Young JB, Dunlap ME, Pfeffer MA, Probstfield JL, Cohen-Solal A, Dietz R, Granger CB, Hradec J, Kuch J, McKelvie RS et al. Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials. *Circulation* 2004;110:2618–2626.

314. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer J, Robertson M, Tavazzi L, Ford I; SHIFT Investigators. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose?: Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the I(f) inhibitor ivabradine Trial) Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1938–45.

315. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001;285:2370–2375.

316. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Kronmal RA, Cushman M, Fried LP, White R, Furberg CD, Rautaharju PM. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997;96:2455–2461.

317. Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999;99:3028–3035.

318. Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–484.

319. Du X, Ninomiya T, de Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, Woodward M, Cooper M, Harrap S, Hamet P et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128–1135.

320. Hughes M, Lip GY. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295–304.

321. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–554.

322. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–2429.

323. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385–1413.

324. Hart RG, Benavente O, McBride R, Pearce LA. Antithrombotic therapy to prevent

- stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999;131: 492–501.
325. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1903–1912.
326. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:2066–2078.
327. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883–891.
328. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. 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.
329. Huikuri HV, Castellanos A, Myerburg RJ. Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001;345:1473–1482.
330. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22: 1374–1450.
331. Kannel WB, Wilson PW, D'Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205–212.
332. Albert CM, Chae CU, Grodstein F, Rose LM, Rexrode KM, Ruskin JN, Stampfer MJ, Manson JE. Prospective study of sudden cardiac death among women in the United States. *Circulation* 2003;107:2096–2101.
333. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Moss AJ, Myerburg RJ et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006;114:e385–e484.
334. Jouven X, Lemaitre RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana JP, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26: 2142–2147.
335. Barthel P, Bauer A, Muller A, Junk N, Huster KM, Ulm K, Malik M, Schmidt G. Reflex and tonic autonomic markers for risk stratification in patients with type 2 diabetes surviving acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2011;34:1833–1837.
336. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003;26:1895–1901.
337. Ziegler D, Zentai CP, Perz S, Rathmann W, Haastert B, Doring A, Meisinger C. Prediction of mortality using measures of cardiac autonomic dysfunction in the diabetic and nondiabetic population: the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study. *Diabetes Care* 2008;31:556–561.
338. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*

2011;364:806–817.

339. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981–992.

340. Fowkes FG, Housley E, Riemersma RA, Macintyre CC, Cawood EH, Prescott RJ, Ruckley CV. Smoking, lipids, glucose intolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992;135:331–340.

341. Criqui MH. Peripheral arterial disease: epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001;6:3–7.

342. Bots ML, Breslau PJ, Briet E, de Bruyn AM, van Vliet HH, van den Ouweland FA, de Jong PT, Hofman A, Grobbee DE. Cardiovascular determinants of carotid artery disease. The Rotterdam Elderly Study. *Hypertension* 1992;19:717–720.

343. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonna KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study. *Cerebrovasc Dis* 2001;12:44–51.

344. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Kittner SJ, Bond MG, Wolfson SK Jr., Bommer W, Price TR, Gardin JM, Savage PJ. Distribution and correlates of sonographically detected carotid artery disease in the Cardiovascular Health Study. The CHS Collaborative Research Group. *Stroke* 1992;23:1752–1760.

345. Ferrieres J, Cambou JP, Gayet JL, Herrmann MA, Leizorovicz A. Prognosis of patients with atherothrombotic disease: a prospective survey in a non-hospital setting. *Int J Cardiol* 2006;112:302–307.

346. Alberts MJ, Bhatt DL, Mas JL, Ohman EM, Hirsch AT, Rother J, Salette G, Goto S, Smith SC Jr., Liao CS et al. Three-year follow-up and event rates in the international REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry. *Eur Heart J* 2009; 30:2318–2326.

347. Tendera M, Aboyans V, Bartelink ML, Baumgartner I, Clement D, Collet JP, Cremonesi A, De Carlo M, Erbel R, Fowkes FG et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2851–2906.

348. Hobbs SD, Bradbury AW. Smoking cessation strategies in patients with peripheral arterial disease: an evidence-based approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26: 341–347.

349. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769–1818.

350. Leal J, Gray AM, Clarke PM. Development of life-expectancy tables for people with type 2 diabetes. *Eur Heart J* 2009;30:834–839.

351. Campbell WB, Ponette D, Sugiono M. Long-term results following operation for diabetic foot problems: arterial disease confers a poor prognosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:174–177.

352. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, Krahenbuhl S, Diem P. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2006;152:27–38.

353. Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I,

- Trampisch HJ. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120:2053–2061.
354. Mensah GA, Brown DW, Croft JB, Greenlund KJ. Major coronary risk factors and death from coronary heart disease: baseline and follow-up mortality data from the Second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *Am J Prev Med* 2005;29:68–74.
355. de L II, Hoeks SE, van Gestel YR, Klein J, Bax JJ, Verhagen HJ, van Domburg RT, Poldermans D. The prognostic value of impaired walking distance on long-term outcome in patients with known or suspected peripheral arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:482–487.
356. Ashworth NL, Chad KE, Harrison EL, Reeder BA, Marshall SC. Home versus center based physical activity programs in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD004017.
357. Momsen AH, Jensen MB, Norager CB, Madsen MR, Vestersgaard-Andersen T, Lindholt JS. Drug therapy for improving walking distance in intermittent claudication: a systematic review and meta-analysis of robust randomised controlled studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:463–474.
358. Radack K, Deck C. Beta-adrenergic blocker therapy does not worsen intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1991;151:1769–1776.
359. Aronow WS, Ahn C. Effect of beta blockers on incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and symptomatic peripheral arterial disease. *Am J Cardiol* 2001;87:1284–1286.
360. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645–654; discussion 653–644.
361. Catalano M, Born G, Peto R. Prevention of serious vascular events by aspirin amongst patients with peripheral arterial disease: randomized, double-blind trial. *J Intern Med* 2007;261:276–284.
362. Luscher TF, Creager MA, Beckman JA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II. *Circulation* 2003;108:1655–1661.
363. Lepantalo M, Apelqvist J, Setacci C, Ricco JB, de Donato G, Becker F, Robert-Ebadi H, Cao P, Eckstein HH, De Rango P et al. Chapter V. Diabetic foot. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;42 Suppl 2:S60–74.
364. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035–2038.
365. Giorda CB, Avogaro A, Maggini M, Lombardo F, Mannucci E, Turco S, Alegiani SS, Raschetti R, Velussi M, Ferrannini E. Incidence and risk factors for stroke in type 2 diabetic patients: the DAI study. *Stroke* 2007;38:1154–1160.
366. Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, Glahn J, Brandt T, Hacke W, Diener HC. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559–2566.
367. Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST). *Lancet* 1998; 351:1379–1387.
368. Barnett HJ, Taylor DW, Eliasziw M, Fox AJ, Ferguson GG, Haynes RB, Rankin RN, Clagett GP, Hachinski VC, Sackett DL et al. Benefit of carotid endarterectomy in patients with symptomatic moderate or severe stenosis. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. *N Engl J Med* 1998;339: 1415–1425.

369. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, Lovelock CE, Redgrave JN, Warlow CP, Mehta Z. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet* 2005;366:29–36.
370. Lindstrom J, Louheranta A, Mannelin M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, Uusitupa M, Tuomilehto J. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003;26: 3230–3236.
371. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810–819.
372. Tierney S, Mamas M, Woods S, Rutter MK, Gibson M, Neyses L, Deaton C. What strategies are effective for exercise adherence in heart failure? A systematic review of controlled studies. *Heart Fail Rev* 2012;17:107–115.
373. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, Jennings C, Mead A, Jones J, Holden A, De Bacquer D, Collier T, De Backer G et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999–2012.
374. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713–719.
375. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD000011.
376. van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res* 2007;7:55.
377. Allen JK, Dennison CR. Randomized trials of nursing interventions for secondary prevention in patients with coronary artery disease and heart failure: systematic review. *J Cardiovasc Nurs* 2010;25:207–220.