

## LINEE GUIDA

# Linee guida ESC 2023 per il trattamento delle malattie cardiovascolari nei pazienti diabetici

## elaborate dalla task force per il trattamento delle malattie cardiovascolari nei pazienti diabetici della Società Europea di Cardiologia (ESC)

### Autori/Membri della Task Force

Nikolaus Marx (Chairperson) (Germania), Massimo Federici (Chairperson) (Italia), Katharina Schütt (Coordinatore della Task Force) (Germania), Dirk Müller-Wieland (Coordinatore della Task Force) (Germania), Ramzi A. Ajjan (UK), Manuel J. Antunes (Portogallo), Ruxandra M. Christodorescu (Romania), Carolyn Crawford (UK), Emanuele Di Angelantonio (UK/Italia), Björn Eliasson (Svezia), Christine Espinola-Klein (Germania), Laurent Fauchier (Francia), Martin Halle (Germania), William G. Herrington (UK), Alexandra Kautzky-Willer (Austria), Ekaterini Lambrinou (Cipro), Maciej Lesiak (Polonia), Maddalena Lettino (Italia), Darren K. McGuire (USA), Wilfried Mullens (Belgio), Bianca Rocca (Italia), Naveed Sattar (UK), ESC Scientific Document Group

### Revisori del Documento

Eva Prescott (Coordinatore CPG) (Danimarca), Francesco Cosentino (Coordinatore CPG) (Svezia), Magdy Abdelhamid (Egitto), Victor Aboyans (Francia), Sotiris Antoniou (UK), Riccardo Asteggiano (Italia), Iris Baumgartner (Svizzera), Sergio Buccheri (Svezia), Hector Bueno (Spagna), Jelena Čelutkienė (Lituania), Alaide Chieffo (Italia), Christina Christersson (Svezia), Andrew Coats (UK), Bernard Cosyns (Belgio), Martin Czerny (Germania), Christi Deaton (UK), Volkmar Falk (Germania), Brian A. Ference (UK), Gerasimos Filippatos (Grecia), Miles Fisher (UK), Heikki Huikuri (Finlandia), Borja Ibanez (Spagna), Tiny Jaarsma (Svezia), Stefan James (Svezia), Kamlesh Khunti (UK), Lars Køber (Danimarca), Konstantinos C. Koskinas (Svizzera), Basil S. Lewis (Israele), Maja-Lisa Løchen (Norvegia), John William McEvoy (Irlanda), Borislava Mihaylova (UK), Richard Mindham (UK), Lis Neubeck (UK), Jens Cosedis Nielsen (Danimarca), Gianfranco Parati (Italia), Agnes A. Pasquet (Belgio), Carlo Patrono (Italia), Steffen E. Petersen (UK), Massimo Francesco Piepoli (Italia), Amina Rakisheva (Kazakistan), Xavier Rossello (Spagna), Peter Rossing (Danimarca), Lars Rydén (Svezia), Eberhard Standl (Germania), Lale Tokgozoglu (Turchia), Rhian M. Touyz (Canada/UK), Frank Visseren (Olanda), Massimo Volpe (Italia), Christiaan Vrints (Belgio), Adam Witkowski (Polonia)

### Organismi specialistici ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

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

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

**Gruppi di Lavoro:** Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Thrombosis.

### Forum dei Pazienti

**Disclaimer:** Le Linee Guida ESC esprimono l'opinione dell'ESC e si basano su un'accurata valutazione delle conoscenze medico-scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura. L'ESC non ha alcuna responsabilità nel caso di contraddizioni, divergenze e/o ambiguità tra le Linee Guida ESC e le altre raccomandazioni o linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica, in particolare in riferimento al buon uso dell'assistenza sanitaria e delle strategie terapeutiche. I medici sono invitati a prendere in considerazione le Linee Guida ESC nel loro esercizio del giudizio clinico e nella definizione ed implementazione di strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche. Va tuttavia precisato che esse non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico di dover prendere le decisioni più appropriate e corrette in rapporto alle specifiche condizioni di ciascun paziente, dopo consultazione con il paziente stesso o con il suo medico curante quando indicato o necessario. Analogamente, esse non esentano il medico dal tenere in debita considerazione gli aggiornamenti delle raccomandazioni o delle linee guida ufficiali emanate dalle autorità competenti in materia di sanità pubblica al fine di gestire ciascun paziente alla luce dei dati scientificamente riconosciuti ai sensi dei rispettivi obblighi etici e professionali. È inoltre responsabilità del medico verificare le normative vigenti circa l'utilizzo di ciascun farmaco o dispositivo medico al momento della loro prescrizione.

© 2023 Società Europea di Cardiologia – Tutti i diritti riservati. Per la richiesta di permessi: journals.permissions@oup.com

Tradotto da: 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes (*Eur Heart J* 2023 – doi: 10.1093/eurheartj/ehad192). Traduzione a cura dell'Italian Federation of Cardiology, l'ESC non è in alcun modo responsabile dei contenuti della versione tradotta.

G Ital Cardiol 2024;25(1 Suppl 1):e1-e103

**Parole chiave.** Assistenza incentrata sul paziente; Linee guida; Aritmie; Arteriopatia periferica; Diabete mellito; Fattori di rischio; Fibrillazione atriale; Linee guida; Malattia cardiovascolare; Malattia renale cronica; Patologia aortica; Prevenzione; Scompenso cardiaco; Trattamento farmacologico; Valutazione del rischio cardiovascolare.

**SOMMARIO**

1. Prefazione.....	6
2. Introduzione.....	7
2.1. Figura centrale.....	8
2.2. Le novità.....	9
3. Diagnosi di diabete.....	14
3.1. Criteri laboratoristici per la diagnosi di diabete e pre-diabete.....	14
3.1.1. Glicemia a digiuno.....	14
3.1.2. Glicemia dopo 2 h dal carico di glucosio e glicemia random.....	14
3.1.3. Emoglobina glicata.....	14
3.2. Classificazione del diabete.....	15
3.2.1. Diabete di tipo 1.....	15
3.2.2. Diabete di tipo 2.....	15
3.2.3. Diabete monogenico.....	16
3.2.4. Diabete secondario e iperglicemia da stress.....	16
3.2.5. Diabete gestazionale.....	16
3.2.6. Ulteriore classificazione per sottogruppi del diabete di tipo 2.....	16
3.3. Screening del diabete.....	16
4. Valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2.....	16
4.1. Come stimare il rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2.....	17
4.1.1. Categorie di rischio cardiovascolare nel diabete di tipo 2.....	17
4.1.2. SCORE2-Diabetes: stima del rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni.....	17
5. Riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici: target e trattamenti.....	18
5.1. Stile di vita e diabete.....	18
5.1.1. Calo ponderale.....	19
5.1.2. Modifiche della dieta e dell'alimentazione.....	19
5.1.3. Aumento dell'attività fisica e dell'esercizio fisico.....	20
5.1.4. Cessazione del fumo.....	21
5.2. Target glicemici.....	21
5.2.1. Ruolo dell'emoglobina glicata.....	21
5.2.2. Ulteriori target glicemici.....	21
5.2.3. Controllo glicemico dopo un evento vascolare.....	22
5.3. Riduzione del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica mediante terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici.....	23
5.3.1. Farmaci ipoglicemizzanti dall'efficacia cardiovascolare dimostrata in trial dedicati di outcome cardiovascolare.....	23
5.3.1.1. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.....	23
5.3.1.2. Agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1.....	23
5.3.1.3. Pioglitazone.....	25
5.3.2. Farmaci ipoglicemizzanti dall'efficacia cardiovascolare dimostrata in trial dedicati di outcome cardiovascolare ma privi di beneficio incrementale.....	26
5.3.2.1. Inibitori della dipeptidil peptidasi-4.....	26
5.3.2.2. Lixisenatide ed exenatide.....	26
5.3.2.3. Insulina.....	26
5.3.2.4. Glimepiride.....	26
5.3.3. Considerazioni cardiovascolari sui farmaci ipoglicemizzanti di vecchia generazione non valutati in trial dedicati di outcome cardiovascolare.....	27
5.3.3.1. Metformina.....	27
5.3.3.2. Sulfoniluree.....	27
5.3.4. Considerazioni particolari.....	27
5.3.4.1. Ipoglicemia e rischio cardiovascolare.....	27
5.3.4.2. Effetti sul peso corporeo.....	28
5.3.5. Implicazioni dei risultati dei trial di outcome cardiovascolare sui farmaci ipoglicemizzanti.....	30
5.4. Pressione arteriosa e diabete.....	31
5.4.1. Screening e diagnosi.....	31
5.4.2. Target terapeutici.....	32
5.4.3. Gestione dell'ipertensione arteriosa.....	32
5.4.3.1. Effetti degli interventi sullo stile di vita e del calo ponderale.....	32
5.4.3.2. Trattamenti farmacologici nei pazienti diabetici.....	32
5.4.3.3. Variazioni pressorie con agenti ipoglicemizzanti.....	32
5.4.4. Aspetti sesso-specifici.....	33
5.5. Profilo lipidico e diabete.....	33
5.5.1. Target terapeutici.....	33
5.5.2. Agenti ipolipemizzanti.....	34
5.5.2.1. Statine.....	34
5.5.2.2. Ezetimibe.....	34
5.5.2.3. Inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.....	35
5.5.2.4. Fibrati e altri farmaci ipoglicemizzanti.....	35
5.5.3. Nuovi farmaci ipolipemizzanti.....	35
5.5.3.1. Inclisiran.....	35
5.5.3.2. Acido bempedoico.....	35
5.6. Terapia antitrombotica e diabete.....	36
5.6.1. Pazienti senza storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica sintomatica o progressiva rivascolarizzazione.....	36
5.6.2. Pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o progressiva rivascolarizzazione senza indicazione a terapia anticoagulante orale a lungo termine.....	38
5.6.2.1. Sindromi coronariche croniche.....	38
5.6.2.2. Sindrome coronarica acuta.....	38
5.6.2.2.1. Gestione periprocedurale.....	38
5.6.2.2.2. Gestione post-procedurale.....	38
5.6.2.2.3. Prolungamento della DAPT post-ACS.....	39
5.6.2.2.4. Riduzione della durata o "de-escalation" della DAPT post-ACS nei pazienti diabetici.....	39
5.6.3. Pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o post-rivascolarizzazione che necessitano di terapia anticoagulante orale a lungo termine.....	40
5.6.4. Prevenzione dei sanguinamenti gastrointestinali.....	41
5.7. Approccio multifattoriale alla gestione dei fattori di rischio nei pazienti diabetici.....	41
6. Trattamento della malattia coronarica e del diabete.....	44
6.1. Sindromi coronariche croniche e diabete.....	44
6.1.1. Presentazione clinica.....	44
6.1.2. Screening e diagnosi.....	44
6.1.3. Trattamento.....	44
6.1.3.1. Terapia farmacologica.....	44
6.1.3.1.1. Terapia farmacologica ipoglicemizzante.....	44
6.1.3.1.2. Altre terapie farmacologiche.....	44
6.1.3.2. Rivascolarizzazione.....	44
6.2. Sindromi coronariche acute e diabete.....	45
6.2.1. Presentazione clinica e diagnosi.....	45
6.2.2. Trattamento.....	45
6.2.2.1. Terapia farmacologica.....	45
6.2.2.2. Controllo glicemico nei pazienti con sindrome coronarica acuta.....	45
6.2.2.3. Strategie ripersive nei pazienti con infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.....	46
6.2.2.4. Timing ottimale della strategia invasiva nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST.....	46
6.3. Ischemia in assenza di coronaropatia ostruttiva nei pazienti diabetici.....	46
7. Scompenso cardiaco e diabete.....	46
7.1. Definizione e fisiopatologia.....	46
7.2. Epidemiologia e prognosi.....	47
7.3. Screening e diagnosi.....	47
7.4. Trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti diabetici.....	49
7.4.1. Trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.....	49
7.4.1.1. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.....	50
7.4.1.2. Inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilina e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.....	50
7.4.1.3. Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi.....	51
7.4.1.4. Beta-bloccanti.....	51
7.4.1.5. Antagonisti recettoriali dell'angiotensina.....	51
7.4.1.6. Ivabradina.....	51
7.4.1.7. Idralazina e isosorbide dinitrato.....	51
7.4.1.8. Digossina.....	51
7.4.1.9. Diuretici.....	51
7.4.1.10. Trattamento chirurgico e con dispositivi.....	51
7.4.2. Trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta.....	52
7.4.3. Trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata.....	52
7.5. Profilo di sicurezza degli agenti ipoglicemizzanti nei pazienti diabetici con scompenso cardiaco.....	53
7.5.1. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.....	53
7.5.2. Agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1.....	53
7.5.3. Inibitori della dipeptidil peptidasi-4.....	55
7.5.4. Insulina.....	55
7.5.5. Metformina.....	55
7.5.6. Sulfaniluree.....	55
7.5.7. Tiazolidinedioni.....	56

7.5.8. Considerazione particolare: ipoglicemia e rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.....56

8. **Aritmie: fibrillazione atriale, aritmie ventricolari e morte cardiaca improvvisa nei pazienti diabetici**.....57

8.1. Fibrillazione atriale e diabete.....58

8.1.1. Epidemiologia della fibrillazione atriale e sua associazione con il diabete.....58

8.1.2. Screening e trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti diabetici.....58

8.1.3. Prevenzione dell'ictus nei pazienti diabetici con fibrillazione atriale.....58

8.2. Aritmie ventricolari e rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti diabetici.....60

9. **Malattia renale cronica e diabete**.....61

9.1. Definizioni, stadiazione e screening della malattia renale cronica.....61

9.2. Gestione del rischio di malattia cardiovascolare e dell'insufficienza renale nei pazienti diabetici con malattia renale cronica.....62

9.3. Controllo pressorio e glicemico nei pazienti diabetici con malattia renale cronica.....65

9.4. Ruolo della terapia antitrombotica e delle strategie invasive nel trattamento della malattia cardiovascolare aterosclerotica nei pazienti diabetici con malattia renale cronica.....65

10. **Patologia aortica e arteriopatía periferica nei pazienti diabetici**.....67

10.1. Impatto del diabete sull'aterosclerosi periferica.....67

10.1.1. Diabete e arteriopatía degli arti inferiori.....67

10.1.2. Diabete e patologia carotidea.....69

10.2. Diabete e aneurisma dell'aorta.....69

11. **Diabete di tipo 1 e malattie cardiovascolari**.....70

11.1. Valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 1.....70

11.2. Gestione del rischio cardiovascolare.....71

11.2.1. Esercizio fisico e stile di vita.....71

11.2.2. Terapia ipolipemizzante.....71

11.2.3. Pressione arteriosa.....71

11.2.4. Terapia antiaggregante piastrinica.....71

11.3. Agenti ipoglicemizzanti oltre all'insulina.....71

11.4. Protezione renale nei pazienti con diabete di tipo 1.....71

12. **Assistenza incentrata sulla persona**.....72

13. **Indicazioni pratiche**.....73

14. **Messaggi chiave**.....73

15. **Le lacune nelle evidenze**.....75

16. **Differenze di genere**.....76

17. **"Cosa fare" e "cosa non fare": i messaggi delle linee guida**.....77

18. **Indicatori di qualità**.....82

19. **Materiale supplementare**.....82

**Bibliografia**.....83

Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazione per i pazienti diabetici senza storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica sintomatica o pregressa rivascolarizzazione.....38

Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta o cronica senza indicazione a terapia anticoagulante orale a lungo termine.....39

Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta o cronica e/o post-procedura coronarica percutanea che necessitano di terapia anticoagulante orale a lungo termine.....41

Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gastroprotezione nei pazienti diabetici in trattamento antitrombotico.....41

Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per un approccio multifattoriale nei pazienti con diabete di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare.....42

Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la rivascolarizzazione nei pazienti diabetici.....45

Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il controllo glicemico nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta.....46

Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening e la diagnosi di scompenso cardiaco nei pazienti diabetici.....49

Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti diabetici con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta.....51

Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti diabetici con frazione di eiezione ventricolare sinistra >40%.....53

Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici di tipo 2 con o senza scompenso cardiaco.....55

Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la fibrillazione atriale nei pazienti diabetici.....60

Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti diabetici con malattia renale cronica.....66

Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dell'arteriopatía periferica e della patologia aortica nei pazienti diabetici.....69

Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti con diabete di tipo 1.....71

Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'assistenza incentrata sulla persona nei pazienti diabetici.....73

**TABELLE DELLE RACCOMANDAZIONI**

Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la diagnosi di diabete.....16

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stima del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2.....17

Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il calo ponderale nei pazienti con diabete di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare.....19

Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazione per l'alimentazione nei pazienti con diabete di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare.....20

Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'attività fisica/esercizio fisico nei pazienti con diabete di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare.....20

Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la cessazione del fumo nei pazienti con diabete di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare.....21

Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i target glicemici nei pazienti diabetici.....22

Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento ipoglicemizzante nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica per ridurre il rischio cardiovascolare.....30

Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento ipoglicemizzante nei pazienti con diabete di tipo 2 senza malattia cardiovascolare aterosclerotica o danno d'organo severo per ridurre il rischio cardiovascolare.....30

Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il controllo dei valori pressori nei pazienti diabetici.....33

Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento delle dislipidemie nei pazienti diabetici.....36

**ELENCO DELLE TABELLE**

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.....7

Tabella 2. Livelli di evidenza.....7

Tabella 3. Nuove raccomandazioni.....9

Tabella 4. Modifiche delle raccomandazioni.....12

Tabella 5. Concetti rivisitati delle linee guida 2023.....13

Tabella 6. Criteri biochimici per la diagnosi di diabete e pre-diabete secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'American Diabetes Association.....14

Tabella 7. Categorie di rischio cardiovascolare nel diabete di tipo 2.....17

Tabella 8. Misurazione della pressione arteriosa.....31

Tabella 9. Fenotipi di scompenso cardiaco in base ai valori di frazione di eiezione<sup>445</sup>.....47

Tabella 10. Fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco nei pazienti diabetici.....47

Tabella 11. Stadiazione KDIGO basata sulla velocità di filtrazione glomerulare e sulle categorie di rapporto albumina/creatinina urinaria con rappresentazione a colori relativa al rischio di iniziare o mantenere la terapia sostitutiva renale.....61

Tabella 12. "Cosa fare" e "cosa non fare".....77

**ELENCO DELLE FIGURE**

Figura 1. Trattamento delle malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito di tipo 2: approccio clinico e principali raccomandazioni.....8

Figura 2. Diagnosi di diabete e pre-diabete.....15

Figura 3. Categorie di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2.....18

Figura 4. Guida semplice per i target glicemici da conseguire nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare.....22

Figura 5. Metanalisi dei risultati dei trial di outcome cardiovascolare condotti con gli inibitori del cotrasportatore sodio-glicucosio di tipo 2 nei pazienti con diabete di tipo 2 con o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica.....24

LINEE GUIDA ESC DIABETE

Figura 6. Metanalisi dei risultati dei trial di outcome cardiovascolare condotti con gli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1 (dall'analisi di sensibilità è stato escluso lo studio ELIXA).  
 Rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori e relative componenti.....25  
 Figura 7. Trattamento ipoglicemizzante nei pazienti con diabete di tipo 2 per ridurre il rischio cardiovascolare basato sulla presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica/danno d'organo severo e sulla stima del rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes.....28  
 Figura 8. Trattamento ipoglicemizzante nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica per ridurre il rischio cardiovascolare.....29  
 Figura 9. Screening e diagnosi dell'ipertensione arteriosa nei pazienti diabetici.....31  
 Figura 10. Valori target raccomandati di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità in base alla categoria di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2.....34  
 Figura 11. Meccanismi che contribuiscono alle alterazioni dell'attivazione piastrinica e al processo di aterotrombosi nei pazienti diabetici.....37  
 Figura 12. Raccomandazioni per la terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta o cronica sottoposti a procedura coronarica percutanea o bypass aortocoronarico che non hanno un'indicazione alla terapia anticoagulante orale a lungo termine.....40  
 Figura 13. Valutazione delle componenti dei fattori di rischio dello stile di vita e raccomandazioni graduali sullo stile di vita nei pazienti diabetici.....43  
 Figura 14. Algoritmo diagnostico per lo scompenso cardiaco nei pazienti diabetici.....48  
 Figura 15. Riduzione del rischio assoluto ottenuta con gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 in rapporto al rischio del paziente sulla base dell'incidenza degli endpoint correlati allo scompenso cardiaco nel braccio placebo di ciascun trial.....54  
 Figura 16. Trattamento ipoglicemizzante dei pazienti con scompenso cardiaco e diabete di tipo 2.....57  
 Figura 17. Screening della fibrillazione atriale nei pazienti diabetici.....59  
 Figura 18. Trattamento farmacologico per ridurre il rischio cardiovascolare e di insufficienza renale nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica.....63  
 Figura 19. Benefici e danni assoluti degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 nei pazienti con e senza diabete.....64  
 Figura 20. Screening e trattamento dell'arteriopatia degli arti inferiori nei pazienti diabetici.....68  
 Figura 21. Approccio assistenziale incentrato sulla persona nei pazienti diabetici con o senza malattia cardiovascolare.....72

BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BARI 2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes
BERSON	Safety and Efficacy of Evolocumab in Combination With Statin Therapy in Adults With Diabetes and Hyperlipidaemia or Mixed Dyslipidemia
BMI	indice di massa corporea
BNP	peptide natriuretico di tipo B
BP	pressione arteriosa
CABG	bypass aortocoronarico
CAC	calcio coronarico
CAD	malattia coronarica
CANVAS	Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
CARMELINA	Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus
CAROLINA	Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes
CCB	calcio-antagonista
CCS	sindrome coronarica cronica
CGM	monitoraggio continuo della glicemia
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete mellito, ictus o attacco ischemico transitorio (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile
CHAP	Chronic Hypertension and Pregnancy
CHD	cardiopatia
CI	intervallo di confidenza
CKD	malattia renale cronica
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD-MBD	malattia renale cronica associata ad alterazioni del metabolismo minerale
CLEAR	Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen
CLTI	ischemia critica degli arti inferiori
COMPASS	Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies
CORDIOPREV	Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention
CPG	Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica
CREDENCE	Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation
CREST	Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting
CRT	terapia di resincronizzazione cardiaca
CRT-D	terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore
CT	tomografia computerizzata
CURRENT-OASIS	Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for InterventionS
CV	cardiovascolare
CVD	malattia cardiovascolare
CVOT	trial di outcome cardiovascolare
DAPA-HF	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure
DAPT	duplice terapia antiaggregante piastrinica
DAT	duplice terapia antitrombotica
DBP	pressione arteriosa diastolica
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DD	doppio diabete
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 58
DELIVER	Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction
DES	Heart Failure stent medicato
DEVOTE	A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events
DIAL	Diabetes lifetime-perspective prediction
DIAL2	DIABetes Lifetime
DIGAMI	Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction
DIRECT	Diabetes Remission Clinical Trial
DPP-4	inibitori della dipeptidil peptidasi-4
EACTS	European Association for Cardio-Thoracic Surgery
EASD	European Association for the Study of Diabetes
ECG	elettrocardiogramma
EDC	Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications

ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

ABI	indice caviglia-braccio
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE-I	inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina
ACS	sindrome coronarica acuta
ADA	American Diabetes Association
ADAPTABLE	Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term Effectiveness
ADDITION	Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care
ADJUNCT ONE	The Efficacy and Safety of Liraglutide as Adjunct Therapy to Insulin in the Treatment of Type 1 Diabetes
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation
AF	fibrillazione atriale
AMPLITUDE-O	Effect of Epeglenatide on Cardiovascular Outcomes
ARB	antagonista recettoriale dell'angiotensina
ARNI	inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilina
ARR	riduzione del rischio assoluto
ASA	acido acetilsalicilico
ASCEND	A Study of Cardiovascular Events in Diabetes
ASCVD	malattia cardiovascolare aterosclerotica
ATP	adenosina trifosfato
ATTACK	Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease
BANTING	Evaluation of Evolocumab Efficacy in Diabetic Adults With Hypercholesterolaemia/Mixed Dyslipidemia

EDIC	Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications	J-DOIT3	Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata		
ELIXA	Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome	KRT LDL-C	terapia sostitutiva renale colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità
EMMY	Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute Myocardial infarction	LEAD LEADER	arteriopatia degli arti inferiori Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose	LIBERATES	Improving Glucose Control in Patients with Diabetes Following Myocardial Infarction: The Role of a Novel Glycaemia Monitoring Strategy
EMPA-RESPONSE-AHF	Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure		Action for Health in Diabetes
EMPEROR-Preserved	Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction	Look AHEAD LVEF MACE MALE MI MRA NAVIGATOR	frazione di eiezione ventricolare sinistra eventi cardiovascolari avversi maggiori eventi avversi maggiori agli arti inferiori infarto miocardico
EMPEROR-Reduced	Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction		antagonista del recettore dei mineralcorticoidi Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research
EMPULSE	A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure	NNH	numero di pazienti da trattare per ottenere un effetto avverso
EORP	EURObservational Research Programme	NNT	numero di pazienti da trattare per prevenire un evento
ESC	Società Europea di Cardiologia		
ESH	Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa	NOAC	anticoagulante orale non antagonista della vitamina K
EXAMINE	Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 and Acute Coronary Syndrome	NSTE-ACS	sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST
EXSCCEL	Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering	NT-proBNP	frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B
FIDELIO-DKD	Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease	NYHA OAC OARS	New York Heart Association terapia anticoagulante orale Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, and Summarizing
FIGARO-DKD	Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease	ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA	Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care on Top of Maximally Tolerated Statin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia
FIGHT	Functional Impact of GLP1 for HF Treatment		
FLOW	Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease	ODYSSEY OUTCOMES	Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk	OGTT OMS OMT OR ORIGIN	diabete mellito gestazionale test da carico orale di glucosio Organizzazione Mondiale della Sanità terapia medica ottimale odds ratio Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention
GDM	velocità di filtrazione glomerulare		
GFR	velocità di filtrazione glomerulare		
GLOBAL-LEADERS	A Clinical Study Comparing Two Forms of Antiplatelet Therapy After Stent Implantation	ORIGIN	agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1 Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol
GLP-1 RA	agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1		
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events	PA PAD PARAGON-HF	attività fisica arteriopatia periferica Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction
HARMONY Outcomes	Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus		
HAS-BLED	ipertensione arteriosa, alterata funzionalità renale/epatica, ictus, storia o predisposizione emorragica, international normalized ratio labile, età avanzata (>65 anni), farmaci/alcool in concomitanza	PCI PCSK9	procedura coronarica percutanea proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9
HbA1c	emoglobina glicata	PEGASUS-TIMI 54	Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54
HDL	lipoproteina ad alta densità		
HDL-C	colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità		
HF	scompenso cardiaco		
HFmrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta	PIONEER 6	Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes
HFpEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata		
HFrEF	scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta	PREDIMED PROactive	Prevencion con Dieta Mediterranea Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
HR	hazard ratio	QTc	intervallo QT corretto
ICD	defibrillatore cardiaco impiantabile	RAS	sistema renina-angiotensina
IFG	alterata glicemia a digiuno	RCT	studio randomizzato controllato
IGT	alterata tolleranza al glucosio	REDUCE-IT	Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial
IHD	cardiopatia ischemica		
IMPROVE-IT	Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial	REWIND	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes
INR	international normalized ratio	RR	rischio relativo
ISAR-REACT 5	Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment	SAPT SAVOR-TIMI 53	singola terapia antiaggregante piastrinica Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53
ISCHEMIA-CKD	International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches-Chronic Kidney Disease	SBP SCD	pressione arteriosa sistolica morte cardiaca improvvisa

## LINEE GUIDA ESC DIABETE

SCORED	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk
SCORE2-Diabetes	score di rischio per CVD a 10 anni specifico per il diabete di tipo 2
SCORE2-OP	SCORE2-Older Persons
SGLT2	cotrasportatore sodio-gliucosio di tipo 2
SMART	Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely
SOLOIST-WHF	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure
SOS	Swedish Obesity Subjects
STEMI	infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST
STRONG-HF	Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP testinG, of Heart Failure Therapies
SUSTAIN 6	Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes with Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes
T1DM	diabete mellito di tipo 1
T2DM	diabete mellito di tipo 2
TAT	triplice terapia antitrombotica
TBI	indice alluce-braccio
TECOS	Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin
TG	trigliceridi
THEMIS	Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TLR	lipoproteine ricche in trigliceridi
TOD	danno d'organo
TRACK	Treatment of Cardiovascular Disease with Low Dose Rivaroxaban in Advanced Chronic Kidney Disease
TROPICAL-ACS	Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes
TZD	tiazolidinedione
UACR	rapporto albumina/creatinina urinaria
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
VALUE	Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation
VERTIS CV	Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes
VKA	antagonista della vitamina K
WHO	Organizzazione Mondiale della Sanità
Wifi	Wound, Ischemia, foot Infection

## 1. PRAFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al fine di coadiuvare i professionisti sanitari nella scelta della migliore strategia diagnostico-terapeutica per ciascun paziente affetto da una determinata patologia. Le linee guida sono destinate all'uso da parte degli operatori sanitari e sono rese disponibili gratuitamente dalla Società Europea di Cardiologia (ESC).

Le linee guida ESC non sopperiscono alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, se necessario e/o indicato, il caregiver. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti nel proprio paese inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione, rispettando laddove opportuno le norme etiche che disciplinano la loro professione.

Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici. Le politiche e le modalità adottate per la stesura e la pubblicazione delle linee guida sono disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>).

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. La procedura di selezione è stata condotta con l'obiettivo di garantire il coinvolgimento dei membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche dell'ESC, secondo criteri di diversità e inclusione, in particolar modo per quanto riguarda il genere e il paese di origine. È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. La forza delle raccomandazioni ed i relativi livelli di evidenza sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato più avanti. La Task Force si è attenuta alle procedure di voto dell'ESC e tutte le raccomandazioni sottoposte a votazione hanno raggiunto il consenso di almeno il 75% dei membri votanti.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali dichiarazioni sono state revisionate sulla base delle norme ESC che regolamentano la dichiarazione dei conflitti di interesse e, oltre ad essere disponibili sul sito web dell'ESC (<https://www.escardio.org/Guidelines>), sono state raccolte in un report e pubblicate contestualmente alle linee guida in un documento supplementare. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Il Comitato ESC per le Linee Guida di Pratica Clinica (CPG) supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida, come pure è responsabile del relativo processo di approvazione. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del Comitato CPG e di esperti, inclusi diversi membri provenienti dall'intera area afferente all'ESC e dalle relative comunità sottospecialistiche, nonché dalle Società Cardiologiche Nazionali. Dopo aver apportato le opportune modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva, previa approvazione da parte del Comitato CPG, viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura e comprendono tabelle di evidenza nelle quali sono riassunti i risultati degli studi che hanno indotto all'elaborazione di queste linee guida. In considerazione del fatto che il linguaggio tecnico può essere passibile di fraintendimenti, si fa presente che l'ESC declina ogni responsabilità al riguardo.

In queste linee guida viene proposto anche l'utilizzo off-label di alcuni farmaci nei casi in cui sussista un livello di evidenza sufficiente che ne dimostri l'appropriatezza clinica in determinate condizioni. Tuttavia, le decisioni finali devono essere prese dal professionista sanitario su base individuale, prestando particolare attenzione:

- alla situazione di ciascun paziente. A tal riguardo si precisa che, salvo diverse disposizioni delle normative nazionali, l'utilizzo off-label dei farmaci dovrebbe limitarsi a quelle situazioni che coincidono con l'interesse del paziente in termini di qualità, sicurezza ed efficacia delle cure, e solamente dopo aver informato il paziente ed ottenuto il suo consenso;
- alle normative sanitarie di ciascun paese, alle indicazioni fornite dagli enti regolatori governativi e, laddove applicabile, alle norme etiche a cui sono soggetti i professionisti sanitari.

## 2. INTRODUZIONE

I pazienti diabetici presentano un rischio più elevato di sviluppare malattie cardiovascolari (CVD), quali malattia coronarica (CAD), scompenso cardiaco (HF), fibrillazione atriale (AF) e ictus, nonché patologie della valvola aortica e arteriopatia periferica (PAD). Inoltre, il diabete costituisce un fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di malattia renale cronica (CKD), che di per sé si associa al rischio di CVD. La combinazione del diabete con queste comorbilità cardio-renali incrementa il rischio non solo di eventi cardiovascolari (CV) ma anche di mortalità CV e da ogni causa. Queste linee guida ESC per il trattamento delle CVD nei pazienti diabetici hanno lo scopo di guidare gli interventi preventivi e terapeutici nei pazienti diabetici che manifestano CVD sulla base dei dati disponibili alla fine di gennaio 2023. Negli ultimi 10 anni, i risultati di diversi ampi trial di outcome cardiovascolare (CVOT) condotti in pazienti diabetici ad alto rischio CV con nuovi agenti ipoglicemizzanti, come gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2) e gli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1 (GLP-1 RA), ma anche con innovativi antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) non steroidei, come il finerenone, hanno ampliato in maniera considerevole le opzioni terapeutiche, portando a formulare numerose raccomandazioni basate sull'evidenza per il trattamento di questa popolazione di pazienti.

A differenza delle precedenti linee guida ESC su diabete, pre-diabete e CVD del 2019, queste linee guida sono focalizzate unicamente sulle CVD nei pazienti diabetici tralasciando invece la condizione di pre-diabete in considerazione della mancanza di chiare evidenze. Inoltre, in questa versione delle linee guida vengono fornite raccomandazioni sulla stratificazione del rischio CV, nonché sullo screening, la diagnosi e il trattamento delle CVD nei pazienti diabetici. Per tutti gli altri

aspetti relativi alla gestione dei pazienti diabetici si rimanda alle specifiche raccomandazioni delle associazioni diabetologiche, come la European Association for the Study of Diabetes (EASD) e l'American Diabetes Association (ADA)<sup>1</sup>.

In queste linee guida vengono riportate raccomandazioni basate sull'evidenza per la gestione del rischio CV nei pazienti affetti da diabete e vengono fornite indicazioni per il trattamento della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) nei pazienti diabetici. Al fine di personalizzare le strategie di trattamento, in queste linee guida è stato introdotto un nuovo score per il calcolo del rischio di CVD a 10 anni (SCORE2-Diabetes) specifico per i pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) che non presentano ASCVD o danno d'organo (TOD) severo. Questo score, che rappresenta un'estensione dell'algoritmo SCORE2 per la stima del rischio nel T2DM, consente di ottenere dati sul rischio di eventi CV fatali e non fatali a 10 anni (infarto miocardico [MI], ictus) in base alle caratteristiche individuali di ciascun paziente. Lo SCORE2-Diabetes deve essere utilizzato per orientare il processo decisionale clinico nei pazienti con T2DM a rischio basso, moderato, alto o molto alto, ma senza ASCVD clinicamente conclamata o TOD severo.

Tenuto conto dell'elevata prevalenza di diabete non diagnosticato nei pazienti con CVD e dell'elevato rischio e delle conseguenze terapeutiche che comporta la coesistenza di entrambe queste comorbilità, in queste linee guida viene raccomandato di eseguire lo screening sistematico del diabete in tutti i pazienti con CVD. Inoltre, tutti i pazienti diabetici dovrebbero essere sottoposti a valutazione per il rischio e la presenza di CVD e CKD. Sulla base delle evidenze derivate da ampi CVOT, queste linee guida forniscono chiare raccomandazioni su come trattare i pazienti diabetici con manifestazioni cliniche di malattia cardio-renale. Pertanto, nei pazienti diabetici con ASCVD si raccomanda il trattamento con GLP-1 RA e/o

**Tabella 1.** Classi delle raccomandazioni.

	Definizione	Espressione consigliata
Classi delle raccomandazioni	<b>Classe I</b> Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace.	È raccomandato/indicato
	<b>Classe II</b> Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento.	
	<b>Classe IIa</b> Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia.	Dovrebbe essere preso in considerazione
	<b>Classe IIb</b> L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione.	Può essere preso in considerazione
	<b>Classe III</b> Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso.	Non è raccomandato

**Tabella 2.** Livelli di evidenza.

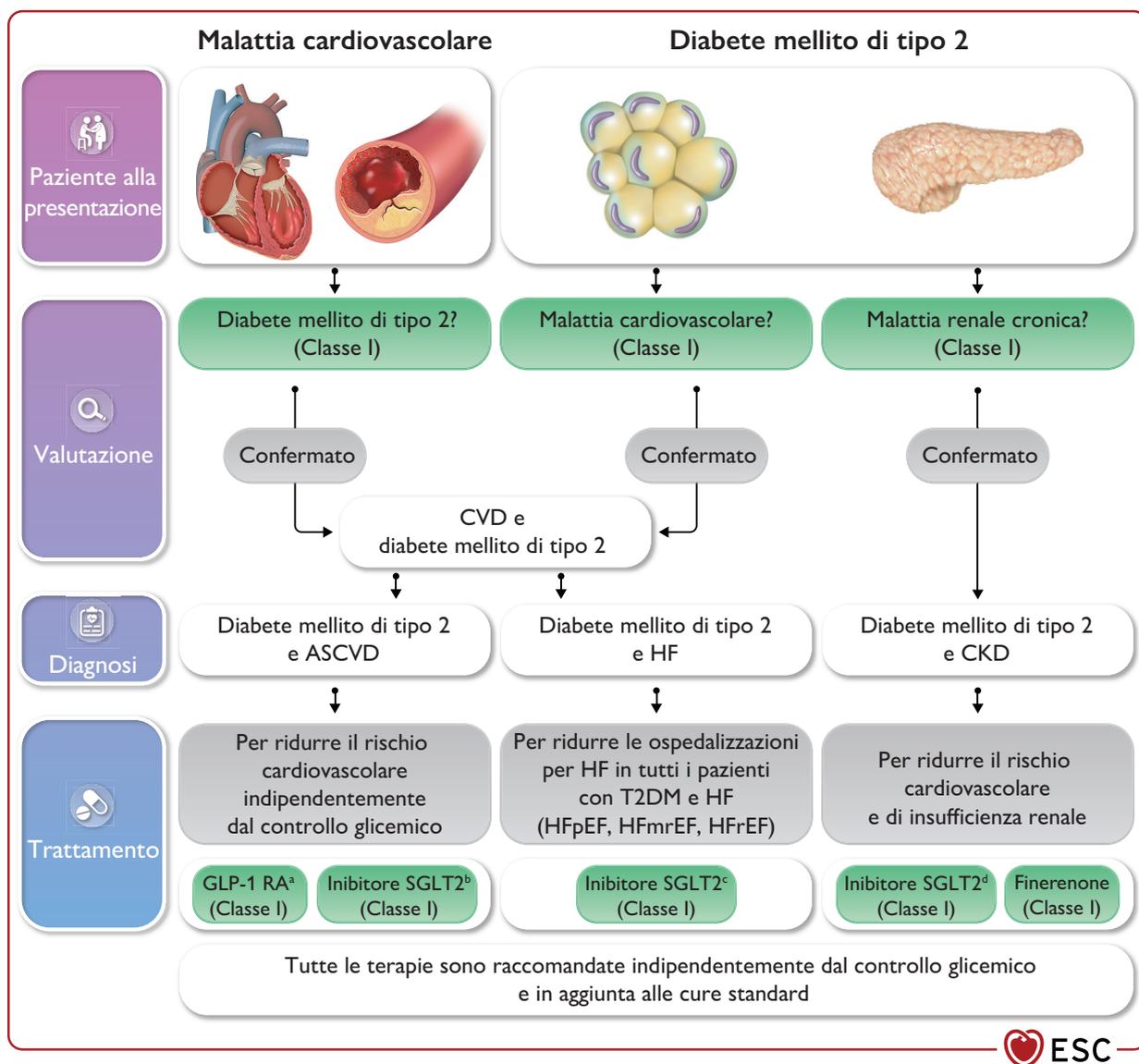
Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi, registri.

inibitori di SGLT2 per ridurre il rischio CV, indipendentemente dal controllo glicemico e in aggiunta alle cure standard, come la terapia antiaggregante piastrinica, antipertensiva o lipidica. Una particolare attenzione viene dedicata in queste linee guida al trattamento dell'HF nei pazienti diabetici, un aspetto in passato spesso sottovalutato. Sulla base delle evidenze derivate da CVOT di grandi dimensioni, si raccomanda di trattare i pazienti diabetici con HF cronico (indipendentemente dai valori di frazione di eiezione ventricolare sinistra [LVEF]) con inibitori di SGLT2 per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF. Infine, nei pazienti diabetici con CKD, si raccomanda il trattamento con inibitori di SGLT2 e/o finerenone, in quanto dimostratisi

efficaci nel ridurre il rischio di CVD e di insufficienza renale in aggiunta alle cure standard (Figura 1).

La gestione dei pazienti diabetici con CVD richiede un approccio multidisciplinare, con il coinvolgimento di professionisti clinici di diverse discipline e aree di competenza atto a favorire un processo decisionale condiviso e l'implementazione di una strategia di trattamento personalizzata allo scopo ridurre il burden di malattia di ciascun paziente. In definitiva, l'obiettivo comune nella gestione delle CVD nei pazienti diabetici consiste nel migliorare la prognosi e la loro qualità di vita.

### 2.1. Figura centrale



**Figura 1.** Trattamento delle malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete mellito di tipo 2: approccio clinico e principali raccomandazioni. ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CKD, malattia renale cronica; CVD, malattia cardiovascolare; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrfEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; s.c., per via sottocutanea; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

<sup>a</sup>GLP-1 RA dal comprovato beneficio cardiovascolare: liraglutide, semaglutide s.c., dulaglutide, efpeglenatide.

<sup>b</sup>Inibitori di SGLT2 dal comprovato beneficio cardiovascolare: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin.

<sup>c</sup>Empagliflozin, dapagliflozin e sotagliflozin nei pazienti con HFrfEF; empagliflozin e dapagliflozin nei pazienti con HFpEF e HFmrEF.

<sup>d</sup>Canagliflozin, empagliflozin, dapagliflozin.

## 2.2. Le novità

Tabella 3. Nuove raccomandazioni.

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Stima del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici – Sezione 4</b>		
Nei pazienti con T2DM che non presentano ASCVD sintomatica o TOD severo si raccomanda di stimare il rischio di CVD a 10 anni mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes.	I	B
<b>Calo ponderale nei pazienti diabetici – Sezione 5.1.1</b>		
Nei soggetti in sovrappeso o obesi si raccomanda di conseguire un calo ponderale e di incrementare l'esercizio fisico allo scopo di migliorare il controllo metabolico e il profilo di rischio complessivo per CVD.	I	A
Nei pazienti in sovrappeso o obesi dovrebbero essere presi in considerazione i farmaci ipoglicemizzanti che inducono un calo ponderale (es. GLP-1 RA) allo scopo di ridurre il peso corporeo.	Ila	B
La chirurgia bariatrica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti a rischio alto o molto alto con BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> (classe $\geq$ II) quando ripetuti interventi strutturati di modifica dello stile di vita in combinazione con farmaci che favoriscono la perdita di peso non si rivelano efficaci nel mantenere il calo ponderale.	Ila	B
<b>Incremento dell'attività fisica/esercizio fisico nei pazienti diabetici – Sezione 5.1.3</b>		
Si raccomanda di adattare i programmi di esercizio fisico in base alle comorbidità associate al T2DM, quali fragilità, neuropatia o retinopatia.	I	B
Nei pazienti con T2DM e CVD accertata, come CAD, HFpEF, HFmrEF, HFrEF o AF, si raccomanda di prevedere un allenamento fisico strutturato allo scopo di migliorare il controllo metabolico, la capacità di esercizio e la qualità di vita e di ridurre gli eventi CV.	I	B
Per favorire la pratica dell'attività fisica dovrebbero essere presi in considerazione gli interventi basati sulla teoria comportamentale, come la definizione degli obiettivi, la loro rivalutazione, l'automonitoraggio e il feedback.	Ila	B
Per incrementare la pratica dell'attività fisica può essere preso in considerazione l'uso di dispositivi indossabili di monitoraggio.	Ilb	B
<b>Cessazione del fumo nei pazienti diabetici – Sezione 5.1.4</b>		
Per incrementare i tassi di cessazione del fumo dovrebbero essere presi in considerazione la terapia sostitutiva della nicotina, la vareniclina e il bupropione, nonché il counseling individuale o telefonico.	Ila	B
<b>Target glicemici – Sezione 5.2</b>		
Per ridurre il rischio di CAD nel lungo termine dovrebbe essere preso in considerazione un controllo glicemico stringente, preferibilmente con farmaci dal comprovato beneficio CV.	Ila	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Trattamento ipoglicemizzante per ridurre il rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica nei pazienti diabetici – Sezione 5.3</b>		
Si raccomanda di preferire l'impiego di agenti ipoglicemizzanti dal comprovato beneficio CV, seguiti da quelli dalla comprovata sicurezza CV rispetto agli agenti senza comprovato beneficio CV o senza comprovata sicurezza CV.	I	C
Qualora sia necessario ottenere un migliore controllo della glicemia, nei pazienti con T2DM e ASCVD dovrebbe essere presa in considerazione la metformina.	Ila	C
Qualora sia necessario ottenere un migliore controllo della glicemia, nei pazienti con T2DM e ASCVD ma senza HF può essere preso in considerazione il pioglitazone.	Ilb	B
<b>Valori pressori nei pazienti diabetici – Sezione 5.4</b>		
In tutti i pazienti diabetici si raccomanda di eseguire misurazioni periodiche dei valori pressori per identificare e trattare l'ipertensione così da ridurre il rischio CV.	I	A
<b>Profilo lipidico nei pazienti diabetici – Sezione 5.5</b>		
Il trattamento con inibitori di PCSK9 è raccomandato nei pazienti a rischio CV molto alto che mostrano livelli di LDL-C persistentemente elevati nonostante terapia combinata con statine alle dosi massime tollerate ed ezetimibe o nei pazienti con intolleranza alle statine.	I	A
In caso di intolleranza a qualsiasi regime di trattamento con statine (anche dopo ripresa della terapia) dovrebbe essere preso in considerazione di associare un inibitore di PCSK9 all'ezetimibe.	Ila	B
In caso di intolleranza a qualsiasi regime di trattamento con statine (anche dopo ripresa della terapia) dovrebbe essere preso in considerazione l'ezetimibe.	Ila	C
Nei pazienti con ipertrigliceridemia può essere presa in considerazione la terapia di combinazione con alte dosi di icosapent etile (2 g bid) e statine.	Ilb	B
<b>Terapia antitrombotica nei pazienti diabetici – Sezione 5.6</b>		
Nei pazienti con CCS sottoposti ad impianto di stent e a prescindere dal tipo di stent utilizzato, in aggiunta all'ASA è raccomandato il trattamento con clopidogrel 75 mg/die dopo appropriata dose di carico (es. 600 mg o dopo almeno 5 giorni di terapia di mantenimento) da somministrare per 6 mesi o per una durata inferiore in presenza di rischio emorragico o eventi emorragici potenzialmente fatali.	I	A
Nei pazienti diabetici con ACS in trattamento con DAPT che devono essere sottoposti a CABG e non necessitano di OAC a lungo termine si raccomanda di riprendere la somministrazione per 12 mesi di un inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> nel postoperatorio non appena sia ritenuta sicura.	I	C

(continua)

LINEE GUIDA ESC DIABETE

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti diabetici con CCS o PAD sintomatica che non presentano un rischio emorragico elevato, in aggiunta all'ASA a basse dosi dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta di rivaroxaban a dosaggio molto basso per la prevenzione a lungo termine di eventi vascolari gravi.	IIa	B
Nei pazienti diabetici con ACS o CCS sottoposti ad impianto di stent e con indicazione a OAC dovrebbe essere preso in considerazione di proseguire per 1 mese la triplice terapia con ASA a basse dosi, clopidogrel e un anticoagulante orale quando il rischio trombotico sia ritenuto più elevato del rischio emorragico.	IIa	C
Nei pazienti diabetici con ACS o CCS sottoposti ad impianto di stent e con indicazione a OAC può essere preso in considerazione di proseguire per 3 mesi la triplice terapia con ASA a basse dosi, clopidogrel e un anticoagulante orale quando il rischio trombotico sia ritenuto più elevato del rischio emorragico.	IIb	C
Nei pazienti in trattamento con clopidogrel, l'omeprazolo e l'esomeprazolo non sono raccomandati come farmaci gastroprotettori.	III	B
<b>Approccio multifattoriale nei pazienti diabetici – Sezione 5.7</b>		
Si raccomanda di identificare e trattare tempestivamente i fattori di rischio e le comorbidità.	I	A
Si raccomanda di adottare un approccio comportamentale multidisciplinare che riunisca le conoscenze e le competenze di differenti caregiver.	I	C
Per favorire le modifiche comportamentali dovrebbero essere presi in considerazione i principi del colloquio motivazionale.	IIa	C
Per migliorare il profilo di rischio può essere presa in considerazione la telemedicina.	IIb	B
<b>Trattamento della malattia coronarica nei pazienti diabetici – Sezione 6</b>		
L'intervento di rivascolarizzazione miocardica è raccomandato nei pazienti con CCS che presentano angina persistente nonostante trattamento medico antianginoso o nei quali sia stata documentata un'estesa area ischemica (>10% del LV).	I	A
La rivascolarizzazione completa è raccomandata nei pazienti con STEMI senza shock cardiogeno e con CAD multivasale.	I	A
In tutti i pazienti con ACS si raccomanda di determinare i valori di glicemia alla valutazione iniziale.	I	B
La rivascolarizzazione completa dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con NSTEMI-ACS senza shock cardiogeno e con CAD multivasale.	IIa	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti con ACS e iperglicemia persistente dovrebbe essere presa in considerazione la terapia ipoglicemizzante, evitando l'occorrenza di episodi di ipoglicemia.	IIa	C
Nei pazienti con MI e malattia multivasale in shock cardiogeno non è raccomandata l'esecuzione immediata di routine della rivascolarizzazione delle lesioni "non culprit".	III	B
<b>Scompenso cardiaco e diabete – Sezione 7</b>		
In caso di sospetto HF si raccomanda di misurare i livelli plasmatici di BNP/NT-proBNP.	I	B
In tutti i pazienti diabetici ad ogni controllo clinico si raccomanda di indagare sistematicamente la presenza di sintomi e/o segni di HF.	I	C
<b>Test diagnostici in tutti i pazienti con sospetto scompenso cardiaco</b>		
Si raccomanda un ECG a 12 derivazioni.	I	C
Si raccomanda una valutazione con ecocardiografia transtoracica.	I	C
Si raccomanda una radiografia del torace.	I	C
Si raccomandano i test ematici di routine per le comorbidità, comprensivi di emocromo completo, urea, creatinina ed elettroliti, funzione tiroidea, profilo lipidico e stato marziale (ferritina e TSAT).	I	C
<b>Terapia farmacologica nei pazienti diabetici con HFrEF (in classe NYHA II-IV)</b>		
Gli inibitori di SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin o sotagliflozin) sono raccomandati in tutti i pazienti con HFrEF e T2DM per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV.	I	A
Per ridurre il rischio di riospedalizzazione e la mortalità si raccomanda una strategia intensiva che preveda l'instaurazione precoce di una terapia combinata con farmaci dal comprovato beneficio (inibitori di SGLT2, ARNI/ACE-I, beta-bloccanti e MRA), con rapida titolazione alle dosi target indicate negli studi clinici, da iniziare prima della dimissione e con visite di follow-up frequenti nelle prime 6 settimane dopo un'ospedalizzazione per HF.	I	B
<b>Altri trattamenti in pazienti diabetici selezionati con HFrEF (in classe NYHA II-IV)</b>		
L'idralazina e l'isosorbide dinitrato dovrebbero essere presi in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità nei pazienti diabetici autoidentificatisi di etnia nera con LVEF ≤35% o con LVEF <45% e concomitante dilatazione ventricolare sinistra in classe NYHA III-IV nonostante trattamento con ACE-I (o ARNI), beta-bloccante e MRA.	IIa	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
La digossina può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione nei pazienti sintomatici con HFrEF in ritmo sinusale nonostante trattamento con sacubitril/valsartan o ACE-I, beta-bloccante e MRA.	IIb	B
<b>Trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti diabetici con LVEF &gt;40%</b>		
Empagliflozin e dapagliflozin sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV nei pazienti con T2DM e LVEF >40% (HFmrEF e HFpEF).	I	A
<b>Considerazione particolare per la terapia ipoglicemizzante nei pazienti con T2DM con e senza scompenso cardiaco</b>		
Si raccomanda lo switch dalla terapia ipoglicemizzante con agenti senza comprovato beneficio CV o senza comprovata sicurezza ad agenti dal comprovato beneficio CV.	I	C
<b>Fibrillazione atriale e diabete – Sezione 8.1</b>		
Nei pazienti diabetici di età <65 anni (in particolare se presentano ulteriori fattori di rischio) è raccomandato lo screening opportunistico per AF mediante rilevazione del polso o ECG in quanto i pazienti diabetici più frequentemente sviluppano AF in età più giovane.	I	C
Lo screening sistematico mediante ECG dovrebbe essere preso in considerazione per rilevare la presenza di AF nei pazienti di età ≥75 anni e in quelli ad alto rischio di ictus.	IIa	B
<b>Malattia renale cronica e diabete – Sezione 9</b>		
Si raccomanda una terapia ipolipemizzante intensiva con statine in monoterapia o in associazione ad ezetimibe.	I	A
Nei pazienti con T2DM e CKD con eGFR ≥20 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> si raccomanda il trattamento con inibitori di SGLT2 (canagliflozin, empagliflozin o dapagliflozin) per ridurre il rischio di CVD e di insufficienza renale.	I	A
Nei pazienti con T2DM ed eGFR >60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> con UACR ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) o eGFR 25-60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> e UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) si raccomanda il trattamento con finerenone in aggiunta ad un ACE-I o ARB per ridurre il rischio di eventi CV e di insufficienza renale.	I	A
Nei pazienti con CKD e ASCVD si raccomanda il trattamento con ASA a basse dosi (75-100 mg/die).	I	A
Nei pazienti con CKD, diabete e CAD stabile moderato-severa si raccomanda una terapia farmacologica intensiva o una strategia invasiva iniziale in considerazione dell'analogo outcome.	I	B

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Per la gestione di elevati livelli di fosfato sierico, di altre evidenze di CKD-MBD e di anemia da malattia renale può essere preso in considerazione il consulto con un nefrologo.	IIb	C
La terapia combinata con ARB e ACE-I non è raccomandata.	III	B
<b>Arteriopatia periferica e patologia aortica ei pazienti diabetici – Sezione 10</b>		
Nei pazienti diabetici con aneurisma dell'aorta si raccomanda di implementare lo stesso work-up diagnostico e le medesime strategie terapeutiche (mediche, chirurgiche o endovascolari) previste per i pazienti senza diabete.	I	C
<b>Diabete di tipo 1 e malattie cardiovascolari – Sezione 11</b>		
Nei pazienti con T1DM si raccomanda che gli aggiustamenti della terapia ipoglicemizzante seguano i principi dell'autogestione da parte del paziente sotto la guida di un team diabetologico multidisciplinare.	I	C
Si raccomanda di evitare episodi di ipoglicemia, soprattutto nei pazienti con CVD accertata.	I	C
Nei pazienti di età >40 anni con T1DM senza storia di CVD dovrebbe essere presa in considerazione la terapia ipolipemizzante con statine per ridurre il rischio CV.	IIa	B
Nei pazienti di età <40 anni con T1DM e altri fattori di rischio per CVD o danno d'organo microvascolare o un rischio di CVD a 10 anni ≥10% dovrebbe essere presa in considerazione la terapia con statine per ridurre il rischio di CVD.	IIa	B
Nei pazienti con T1DM può essere preso in considerazione l'utilizzo del modello predittivo scozzese/svedese per la stima del rischio di CVD a 10 anni.	IIb	B

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ACS, sindrome coronarica acuta; AF, fibrillazione atriale; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilina; ASA, acido acetilsalicilico; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; bid, due volte al giorno; BMI, indice di massa corporea; BNP, peptide natriuretico di tipo B; CABG, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; CCS, sindrome coronarica cronica; CKD, malattia renale cronica; CKD-MBD, malattia renale cronica associata ad alterazioni del metabolismo minerale; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; LV, ventricolo sinistro; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; MI, infarto miocardico; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NSTEMI-ACS, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; NYHA, New York Heart Association; OAC, terapia anticoagulante orale; PAD, arteriopatia periferica; PCSK9, proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; SCORE2-Diabetes, score di rischio per CVD a 10 anni specifico per il diabete di tipo 2; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; T1DM, diabete mellito di tipo 1; T2DM, diabete mellito di tipo 2; TOD, danno d'organo; TSAT, saturazione della transferrina; UACR, rapporto albumina/creatinina urinaria.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

Tabella 4. Modifiche delle raccomandazioni.

2019	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	2023	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Modifiche della dieta e dell'alimentazione nei pazienti diabetici – Sezione 5.1.2</b>					
Per ridurre il rischio di eventi CV dovrebbe essere presa in considerazione la dieta mediterranea, ricca di grassi monoinsaturi e polinsaturi.	Ila	B	Per ridurre il rischio cardiovascolare si raccomanda di adottare una dieta mediterranea o vegetariana ad alto contenuto di grassi insaturi.	I	A
<b>Riduzione del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica mediante terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici – Sezione 5.3</b>					
Per ridurre il rischio di eventi CV, nei pazienti con T2DM e CVD o a rischio CV alto/molto alto è raccomandato il trattamento con empagliflozin, canagliflozin o dapagliflozin.	I	A	Gli inibitori di SGLT2 dal comprovato beneficio CV sono raccomandati nei pazienti con T2DM e ASCVD per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante	I	A
			Nei pazienti con T2DM senza ASCVD o TOD severo ma con un rischio stimato di CVD a 10 anni $\geq 10\%$ , per ridurre il rischio CV può essere preso in considerazione il trattamento con un inibitore di SGLT2 o con un GLP-1 RA.	IIb	C
Per ridurre il rischio di eventi CV, nei pazienti con T2DM e CVD o a rischio CV alto/molto alto è raccomandato il trattamento con liraglutide, semaglutide o dulaglutide.	I	A	I GLP-1 RA dal comprovato beneficio CV sono raccomandati nei pazienti con T2DM e ASCVD per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante.	I	A
			Nei pazienti con T2DM senza ASCVD o TOD severo ma con un rischio stimato di CVD a 10 anni $\geq 10\%$ , per ridurre il rischio CV può essere preso in considerazione il trattamento con un inibitore di SGLT2 o con un GLP-1 RA.	IIb	C
<b>Terapia antitrombotica nei pazienti diabetici – Sezione 5.6</b>					
Quando viene utilizzata l'aspirina a basse dosi, per prevenire l'occorrenza di sanguinamento gastrointestinale dovrebbe essere preso in considerazione l'utilizzo di inibitori di pompa protonica.	IIa	A	Quando i farmaci antitrombotici sono utilizzati in combinazione, è raccomandata la somministrazione di inibitori di pompa protonica per prevenire l'occorrenza di sanguinamenti gastrointestinali.	I	A
			Quando un antiaggregante piastrinico o un anticoagulante è utilizzato in monoterapia, dovrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di inibitori di pompa protonica per prevenire l'occorrenza di sanguinamenti gastrointestinali dopo valutazione su base individuale del rischio emorragico.	IIa	A
<b>Approccio multifattoriale al trattamento dei fattori di rischio nei pazienti diabetici – Sezione 5.7</b>					
Nei pazienti diabetici con CVD dovrebbe essere preso in considerazione un approccio multifattoriale alla gestione del diabete con la definizione di obiettivi terapeutici.	IIa	B	Si raccomanda di adottare un approccio multifattoriale nel definire i target terapeutici per la gestione del T2DM	I	B
<b>Scompenso cardiaco e diabete – Sezione 7</b>					
I GLP-1 RA (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide, dulaglutide) esercitano un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per HF e possono essere presi in considerazione per il trattamento del diabete nei pazienti con HF.	IIb	A	I GLP-1 RA (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide ER, dulaglutide, epeglenatide) hanno un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per HF e dovrebbero essere presi in considerazione come ipoglicemizzanti nei pazienti con T2DM a rischio di HF o affetti da HF.	IIa	A

(continua)

2019	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	2023	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
L'insulina può essere presa in considerazione nei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica (HFrEF) in stadio avanzato.	IIb	C	Le insuline basali (glargine e degludec) hanno un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per HF e dovrebbero essere prese in considerazione come ipoglicemizzanti nei pazienti con T2DM a rischio di HF o affetti da HF.	IIa	B
<b>Fibrillazione atriale e diabete – Sezione 8.1</b>					
Lo screening per AF mediante palpazione del polso dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti diabetici di età >65 anni e in caso di sospetta AF, questa dovrebbe essere confermata all'ECG, in quanto nei pazienti diabetici la AF comporta un aumento della morbilità e della mortalità.	IIa	C	Nei pazienti di età ≥65 anni è raccomandato lo screening opportunistico per AF mediante rilevazione del polso o ECG.	I	B
<b>Malattia renale cronica e diabete – Sezione 9</b>					
Il trattamento con i GLP-1 RA liraglutide e semaglutide è associato a un minor rischio di endpoint renali e dovrebbe essere preso in considerazione per il trattamento del diabete nei pazienti con eGFR >30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> .	IIa	B	Nei pazienti con eGFR >15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> si raccomanda il trattamento con GLP-1 RA per conseguire un adeguato controllo glicemico in considerazione del basso rischio di ipoglicemia e degli effetti favorevoli in termini di peso corporeo, rischio CV e albuminuria.	I	A

AF, fibrillazione atriale; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; ER, a rilascio prolungato; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; HF, scompenso cardiaco; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2; TOD, danno d'organo.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

**Tabella 5.** Concetti rivisitati delle linee guida 2023.

<b>Queste linee guida sono focalizzate sulla prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari nei pazienti diabetici</b>
In queste linee guida non è più contemplata la condizione di pre-diabete.
<b>Valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici</b>
Per i pazienti senza ASCVD e danno d'organo severo è stato introdotto un nuovo score di rischio specifico per il T2DM (SCORE2-Diabetes).
Le categorie di rischio CV nel T2DM vengono adesso definite sulla base della presenza di ASCVD o danno d'organo severo o sulla stima del rischio di CVD a 10 anni utilizzando l'algoritmo SCORE2-Diabetes.
<b>Riduzione del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica mediante terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici</b>
Sulla base di svariate metanalisi che hanno incluso dati derivati dai CVOT condotti con inibitori di SGLT2 e GLP-1 RA, queste linee guida forniscono raccomandazioni separate per i pazienti con e senza ASCVD/danno d'organo severo.
Particolare attenzione viene posta alle evidenze che hanno documentato il beneficio CV e/o la sicurezza della terapia ipoglicemizzante.
<b>Scompenso cardiaco e diabete</b>
Vengono fornite raccomandazioni dettagliate per lo screening e la diagnosi di HF.

(continua)

Sulla base dei dati derivati dai trial di outcome condotti in pazienti con HF (HFrEF, HFmrEF, HFpEF) con e senza diabete, queste linee guida forniscono raccomandazioni per il trattamento dell'HF nei pazienti diabetici attraverso l'intero spettro di frazione di eiezione ventricolare sinistra.

Vengono fornite raccomandazioni dettagliate sull'impiego della terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici con HF.

#### Aritmie e diabete

In considerazione del fatto che i pazienti diabetici sviluppano AF più frequentemente in giovane età, è stato introdotto il concetto dello screening opportunistico per AF mediante rilevazione del polso o ECG nei pazienti diabetici di età <65 anni (in particolare se presentano anche altri fattori di rischio).

#### Malattia renale cronica e diabete

È stata introdotta una sezione dedicata alla gestione del rischio CV nei pazienti diabetici con CKD nella quale vengono discussi gli aspetti relativi allo screening e al trattamento.

AF, fibrillazione atriale; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CKD, malattia renale cronica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; CVOT, trial di outcome cardiovascolare; ECG, elettrocardiogramma; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; SCORE2-Diabetes, score di rischio per CVD a 10 anni specifico per il diabete di tipo 2; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

### 3. DIAGNOSI DI DIABETE

Nel 2021 il diabete mellito, una condizione metabolica comune, ha colpito 537 milioni di persone in tutto il mondo (prevalenza del 10.5%) e si prevede che raggiungerà i 783 milioni entro il 2045 (prevalenza del 12.2%)<sup>2</sup>.

Il sospetto di diabete viene posto in presenza di sintomi specifici, come poliuria, polidipsia, affaticamento, visione offuscata, perdita di peso, lenta guarigione delle ferite e infezioni ricorrenti. Tuttavia, tale condizione può decorrere asintomatica e pertanto, a livello mondiale, non viene diagnosticata in oltre il 40% degli adulti (dal 24% al 75% dei casi a seconda delle aree geografiche)<sup>3</sup>. Le alterazioni del metabolismo glucidico sono state suddivise nelle due categorie cliniche di diabete e pre-diabete, che si basano su criteri biochimici (discussi qui di seguito).

#### 3.1. Criteri laboratoristici per la diagnosi di diabete e pre-diabete

Per diagnosticare il diabete vengono utilizzati alcuni esami biochimici come la glicemia a digiuno, la glicemia dopo 2 h dal carico di glucosio (durante test di tolleranza al glucosio), la glicemia plasmatica random e l'emoglobina glicata (HbA1c)<sup>4-7</sup>.

##### 3.1.1. Glicemia a digiuno

Il riscontro di valori di glicemia a digiuno  $\geq 7.0$  mmol/l ( $\geq 126$  mg/dl) depone per la diagnosi di diabete, anche se in assenza di sintomi di iperglicemia è consigliabile generalmente effettuare due test prima di porre la diagnosi. Nei pazienti con sintomi tipici è sufficiente un solo test ma si sottolinea che per digiuno si intende l'assenza di apporto calorico per almeno 8 h.

Le linee guida internazionali sono concordi nella definizione dei valori cut-off per la diagnosi di diabete, ma sono invece contrastanti per quanto riguarda la diagnosi di pre-diabete. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO), per pre-diabete si intendono valori di glicemia a digiuno di 6.1-6.9 mmol/l (110-125 mg/dl) con valori  $< 6.1$  mmol/l ( $< 110$  mg/dl) ritenuti normali<sup>5</sup>, mentre l'ADA adotta criteri più stringenti, con valori glicemici di 5.6-6.9 mmol/l (100-125 mg/dl) che identificano una condizione di pre-diabete e valori glicemici  $< 5.6$  mmol/l ( $< 100$  mg/dl) che definiscono un normale metabolismo glucidico<sup>7,8</sup>.

##### 3.1.2. Glicemia dopo 2 h dal carico di glucosio e glicemia random

Dopo un carico orale di glucosio di 75 g, valori di glicemia  $\geq 11.1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) a distanza di 2 h depongono per la diagnosi di diabete. Valori glicemici 7.8-11.0 mmol/l (140-199 mg/dl) dopo 2 h dal carico di glucosio sono espressione di un'alterata tolleranza al glucosio e sono indicativi della diagnosi di pre-diabete. Tuttavia, il test da carico orale di glucosio (OGTT) non viene eseguito di routine, in quanto richiede tempo ed è costoso, ed è quindi generalmente riservato ai casi dubbi. Da sottolineare che l'OGTT dovrebbe essere eseguito in condizioni di riposo, poiché l'esercizio fisico durante il test può invalidare i risultati.

A seguire, valori di glicemia casuale  $\geq 11.1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) in pazienti sintomatici depongono anch'essi per la diagnosi di diabete, mentre in assenza di sintomi per porre diagnosi di diabete sono necessarie due rilevazioni di glicemia random  $\geq 11.1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl). Valori glicemici  $\geq 8.6$  mmol/l ( $\geq 155$  mg/dl) a distanza di 1 h dall'OGTT si sono

rivelati un fattore predittivo più forte di diabete associato a complicanze vascolari e mortalità rispetto a valori glicemici  $\geq 11.1$  mmol/l ( $\geq 200$  mg/dl) dopo 2 h dall'OGTT<sup>9</sup>, anche se sono necessarie ulteriori validazioni prima che questo nuovo parametro sia adottato su ampia scala.

##### 3.1.3. Emoglobina glicata

In studi epidemiologici di elevata qualità, i valori di HbA1c si sono dimostrati utili ai fini della diagnosi di diabete, tanto che sono stati successivamente incorporati nelle linee guida internazionali<sup>10</sup>. Da sottolineare che questi studi epidemiologici erano incentrati su popolazioni di soggetti adulti, mentre i valori di HbA1c vengono utilizzati come test diagnostico anche in soggetti più giovani<sup>11</sup>. I vantaggi dell'HbA1c comprendono la facilità di misurazione, la limitata variabilità intra-individuale e la comodità di poter effettuare il test in qualsiasi momento senza dover ricorrere al digiuno o a un impegnativo OGTT.

Tuttavia, in determinati gruppi di pazienti i valori di HbA1c hanno una scarsa accuratezza in quanto la relazione tra HbA1c e glicemia può essere influenzata da molteplici condizioni (Tabella S1 del materiale supplementare online)<sup>12,13</sup>. Inoltre, nei casi di diabete di breve durata, come nel diabete mellito di tipo 1 (T1DM) o in caso di pancreatite acuta, l'HbA1c può portare a risultati falsi-negativi. Un'altra limitazione pratica è data dalla mancanza di disponibilità del test in alcune aree geografiche a causa delle scarse risorse economiche.

**Tabella 6.** Criteri biochimici per la diagnosi di diabete e pre-diabete secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità e l'American Diabetes Association.

Marker glicemico	Criteria WHO (2011, 2019) <sup>5,6</sup>	Criteria ADA (2021) <sup>7</sup>
	Diabete	
FPG	$\geq 7.0$ mmol/l ( $\geq 126$ mg/dl)	
2hPG (OGTT)	$\geq 11.1$ mmol/l ( $\geq 200$ mg/dl)	
HbA1c	$\geq 6.5\%$ ( $\geq 48$ mmol/mol)	
RPG	$\geq 11.1$ mmol/l ( $\geq 200$ mg/dl)	
Pre-diabete		
FPG	6.1-6.9 mmol/l (110-125 mg/dl)	5.6-6.9 mmol/l (100-125 mg/dl)
2hPG (OGTT)	7.8-11.0 mmol/l (140-199 mg/dl)	
HbA1c	6.0-6.4% (42-47 mmol/mol)	5.7-6.4% (39-47 mmol/mol)

ADA, American Diabetes Association; 2hPG, glicemia plasmatica dopo 2 h dal carico di glucosio; FPG, glicemia plasmatica a digiuno; HbA1c, emoglobina glicata; OGTT, test da carico orale di glucosio; RPG, glicemia plasmatica casuale; WHO, Organizzazione Mondiale della Sanità.

Le linee guida concordano sul fatto che valori di HbA1c  $\geq 48$  mmol/mol ( $\geq 6.5\%$ ) siano diagnostici di diabete, mentre per la diagnosi di pre-diabete vengono utilizzati due diversi valori cut-off. Secondo i criteri dell'OMS il pre-diabete è definito da valori di HbA1c 42-47 mmol/mol (6.0-6.4%), mentre l'ADA raccomanda un range più ampio di 39-47 mmol/mol (5.4%)<sup>5,7</sup>. In particolare, la combinazione di HbA1c e glicemia a digiuno nel range glicemico è diagnostica di diabete e non è necessario un secondo test, anche quando il soggetto è asintomatico. Tuttavia, se i due valori sono discordanti, i valori nel range glicemico dovrebbero essere confermati in un

secondo test o, meglio ancora, dovrebbe essere eseguito un OGTT, che rimane il "gold standard" per la diagnosi di diabete nei casi incerti. I criteri utilizzati per la diagnosi di diabete e pre-diabete sono riassunti nella Tabella 6. Da sottolineare che i dati di 73 studi su 294998 soggetti senza diabete accertato indicano che l'HbA1c ha un valore predittivo di rischio CV pari o superiore alla glicemia a digiuno, random o post-carico<sup>14</sup>.

Nella Figura 2 è riportato uno schema per la diagnosi di diabete.

### 3.2. Classificazione del diabete

Una volta che sia stata documentata la presenza di un alterato metabolismo glucidico, il passo successivo consiste nell'accertare il tipo di diabete in maniera tale da iniziare il trattamento appropriato (Tabella S2 del materiale supplementare online).

#### 3.2.1. Diabete di tipo 1

Il 5-10% dei pazienti diabetici soffre di diabete di tipo 1 secondario alla distruzione delle  $\beta$ -cellule pancreatiche da parte del sistema immunitario, con conseguente deficit di insulina. Di recente sono state pubblicate le linee guida per la diagnosi di T1DM<sup>13</sup>.

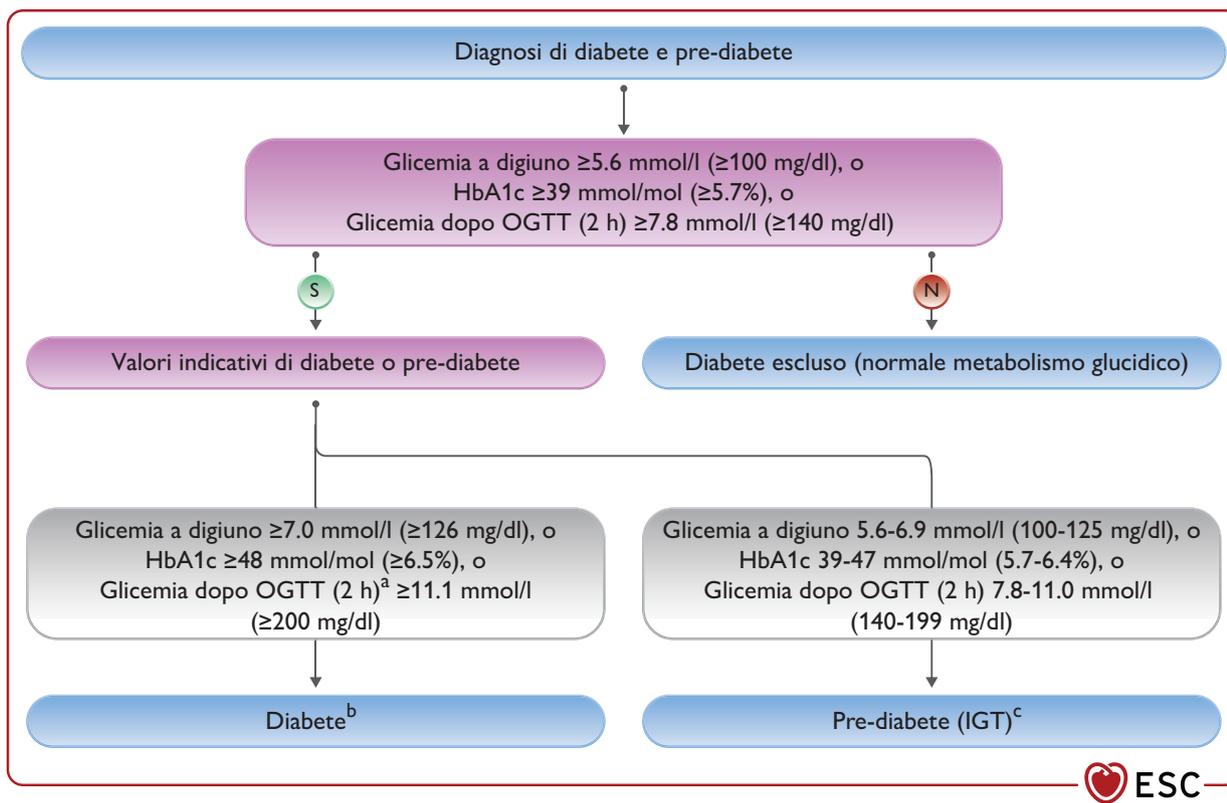
In sostanza, nei pazienti diabetici di età <35 anni dovrebbe essere sospettata la presenza di T1DM, anche se questa condizione può verificarsi a qualsiasi età. In un soggetto di giovane età, una breve storia di sintomi osmotici accompagnati da perdita di peso e aumentati livelli glicemici sono

altamente suggestivi di T1DM. Il test di misurazione degli anticorpi aiuta a confermare la diagnosi, anche se può risultare negativo nel 5-10% dei soggetti con T1DM, mentre la determinazione del C-peptide può essere utile per valutare la produzione endogena di insulina nei casi dubbi (Tabella S2 del materiale supplementare online).

Dopo la diagnosi di T1DM si può assistere ad un parziale recupero della funzione delle  $\beta$ -cellule, che può durare anche diversi anni e che viene spesso definita come la "fase della luna di miele". Tuttavia, se il fenomeno persiste per oltre 5 anni, deve essere preso in considerazione un altro tipo di diabete<sup>15</sup>. Da sottolineare che la combinazione di T1DM e insulino-resistenza, descritta anche come doppio diabete (DD), comporta un maggior rischio di complicanze vascolari, anche se la definizione esatta di DD è tuttora da elucidare<sup>16</sup>.

#### 3.2.2. Diabete di tipo 2

Il diabete di tipo 2 rappresenta la causa più comune di diabete (riscontrabile nel 90% della popolazione diabetica) ed è generalmente causato da insulino-resistenza associata ad un deficit "relativo" di insulina, con conseguente aumento dei livelli di glucosio. I soggetti con T2DM possono essere asintomatici e la diagnosi può essere posta solo in seguito alla comparsa di complicanze CV (Tabella S2 del materiale supplementare online). Pertanto, è assolutamente necessario che tutti i pazienti con CVD siano sottoposti a screening per la presenza di diabete.



**Figura 2.** Diagnosi di diabete e pre-diabete.

HbA1c, emoglobina glicata; IGT, alterata tolleranza al glucosio; OGTT, test da carico orale di glucosio.

<sup>a</sup>Escludere stati di iperglicemia da stress (spesso contraddistinti da elevati valori glicemici ma normali valori di HbA1c).

<sup>b</sup>Per porre diagnosi, in presenza di sintomi è sufficiente un singolo test, mentre in assenza di sintomi è necessario il riscontro di valori alterati in almeno due test.

<sup>c</sup>In questo schema, per la diagnosi di pre-diabete sono stati utilizzati i criteri dell'American Diabetes Association.

### 3.2.3. Diabete monogenico

Questo comprende numerose mutazioni che determinano un'alterazione del metabolismo glucidico. Per una descrizione completa si rimanda a una precedente pubblicazione<sup>17</sup>. In sostanza, il diabete monogenico deve essere sospettato in presenza di una forte storia familiare di alterazioni del metabolismo glucidico di tipo autosomico dominante (cioè con interessamento di più generazioni affette da diabete in giovane età)<sup>17</sup>.

Nei pazienti con diagnosi di diabete prima dei 6 mesi di età e in quelli che non rientrano nei profili di T1DM o T2DM dovrebbe essere sospettata la presenza di diabete monogenico.

### 3.2.4. Diabete secondario e iperglicemia da stress

Il diabete può essere secondario a diverse condizioni e terapie (Tabella S2 del materiale supplementare online). L'iperglicemia da stress non è rara nei pazienti ospedalizzati e può verificarsi in soggetti con sindrome coronarica acuta (ACS) o HF<sup>18</sup>. L'iperglicemia da stress in assenza di diabete si associa ad outcome intraospedaliero sfavorevole e dovrebbe essere sospettata nei soggetti con valori glicemici elevati ma normali livelli di HbA1c durante il ricovero<sup>19</sup>. In questi soggetti è indicata l'esecuzione dell'OGTT alcune settimane dopo la dimissione dall'ospedale in quanto consente di escludere la presenza di diabete o di ridotta tolleranza al glucosio. Alcuni studi suggeriscono di eseguire l'OGTT prima della dimissione ospedaliera ma mancano dati solidi a supporto di tale approccio<sup>20,21</sup>.

### 3.2.5. Diabete gestazionale

Per diabete mellito gestazionale (GDM) si intende il diabete diagnosticato nel secondo o terzo trimestre di gravidanza non manifesto prima della gestazione<sup>7</sup>. Per quanto non vi sia ancora un consenso a livello mondiale sulla migliore strategia di analisi, la procedura a singolo step con OGTT da 75 g, raccomandata anche dall'OMS, è il metodo preferito in molti paesi<sup>22</sup>. Nelle donne con GDM è necessario ripetere il test nel periodo post-partum per escludere la persistenza di anomalie del metabolismo glucidico. Le donne con GDM devono essere sottoposte a screening annuale per diabete nel corso dell'intera vita, in considerazione dell'elevato rischio di sviluppare tale patologia<sup>23-25</sup>. Inoltre, le evidenze suggeriscono che le donne con un'anamnesi di GDM sono a maggior rischio CV, anche se presentano normali livelli di glicemia post-partum. Dato che il GDM è un importante precursore di future complicanze cardiometaboliche, le donne con storia di GDM dovrebbero essere regolarmente sottoposte a screening non solo per diabete, ma anche per la salute CV<sup>26-29</sup>.

### 3.2.6. Ulteriore classificazione per sottogruppi del diabete di tipo 2

Per le informazioni sull'ulteriore classificazione per sottogruppi del T2DM si rimanda alla Sezione 1.1.1 del materiale supplementare online.

## 3.3. Screening del diabete

I criteri per il test del diabete sono estremamente differenti da un'area geografica all'altra e manca tuttora un programma di screening globale completo. In linea generale, è ormai riconosciuto che i soggetti ad alto rischio (in sovrappeso o obesi, o che presentano marcatori di insulino-resistenza come acantosi nigricans o steatosi epatica) dovrebbero essere sot-

toposti periodicamente a screening per patologia diabetica, soprattutto dopo i 45 anni di età. L'ADA ha sviluppato un sistema a 7 punti relativamente semplice basato su età, sesso, peso corporeo, attività fisica (PA), storia di GDM, presenza di ipertensione e storia familiare di diabete, in base al quale viene consigliato lo screening del diabete nei soggetti che presentano uno score  $\geq 5$ <sup>7</sup>.

Nei pazienti con CVD la prevalenza di diabete è andata progressivamente aumentando raggiungendo il 23-37% nei pazienti con ACS e il 10-47% nei pazienti con HF, con conseguente peggioramento dell'outcome clinico rispetto ai soggetti con un normale metabolismo glucidico<sup>30-33</sup>. Pertanto, nei pazienti con ASCVD e/o HF e/o AF, in particolare se ospedalizzati per un evento acuto, dovrebbero essere eseguiti i test per il diabete; in quelli con sospetta iperglicemia da stress (elevati valori glicemici ma normali valori di HbA1c al momento del ricovero) dovrebbe essere eseguita post-dimissione la valutazione del profilo glicemico, preferibilmente mediante OGTT, per escludere la presenza di alterazioni persistenti del metabolismo glucidico.

Sebbene l'OGTT sia stato precedentemente raccomandato per lo screening del diabete nei soggetti con CVD, le difficoltà pratiche e la scarsa riproducibilità del test ne hanno limitato un utilizzo diffuso<sup>34,35</sup>. Da sottolineare che la HbA1c e la determinazione dei valori glicemici a digiuno si sono dimostrati fattori predittivi più forti di complicanze vascolari rispetto alla misurazione della glicemia dopo 2h dal carico di glucosio e, pertanto, si ritiene sia meglio adottare queste semplici misure per lo screening generale, specie per la loro elevata riproducibilità<sup>35-38</sup>.

**Tabella 1 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la diagnosi di diabete**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
In tutti i soggetti con CVD <sup>c</sup> è raccomandato lo screening del diabete mediante la determinazione dei valori glicemici a digiuno e/o di HbA1c <sup>5-7,36,37,39</sup> .	I	A
Si raccomanda di basare la diagnosi di diabete sui valori di HbA1c e/o di glicemia plasmatica a digiuno o, nei casi dubbi, sui risultati dell'OGTT <sup>45-8,10,11</sup> .	I	B

CVD, malattia cardiovascolare; HbA1c, emoglobina glicata; OGTT, test da carico orale di glucosio.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Per CVD si intendono CVD aterosclerotica, fibrillazione atriale e scompenso cardiaco.

<sup>d</sup>L'iperglicemia da stress dovrebbe essere sospettata in presenza di elevati valori glicemici ma normali valori di HbA1c (vedi testo per i dettagli).

## 4. VALUTAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON DIABETE DI TIPO 2

I soggetti con T2DM hanno un rischio 2-4 volte più elevato di sviluppare CVD nel corso della loro vita insieme alle relative manifestazioni come CAD, ictus, HF e AF, nonché PAD<sup>40,41</sup>. Inoltre, in molti pazienti con CVD il T2DM può decorrere non diagnosticato. In considerazione del fatto che la concomitanza di diabete e CVD, specie in giovane età, ha un impatto

prognostico rilevante, è di estrema importanza sottoporre i pazienti con CVD a screening per diabete, valutare il rischio CV nei pazienti diabetici e valutare i pazienti diabetici per verificare la presenza di malattia CV e renale<sup>42</sup>.

#### 4.1. Come stimare il rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2

Nello stimare il rischio CV nei pazienti con T2DM è importante considerare l'anamnesi familiare e clinica, i sintomi, i risultati degli esami e dei test di laboratorio o di altri test diagnostici, la presenza di ASCVD o di TOD severo. Non esistono evidenze solide sufficienti a favore della valutazione del calcio coronarico (CAC) o dello spessore medio-intimale per facilitare la riclassificazione del rischio CV nei soggetti affetti da T2DM.

Per TOD severo si intende:

- a) velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> indipendentemente dall'albuminuria, oppure
- b) eGFR 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e microalbuminuria (rapporto albumina/creatinina urinaria [UACR] 30-300 mg/g; stadio A2); oppure
- c) proteinuria (UACR >300 mg/g; stadio A3), oppure
- d) presenza di malattia microvascolare in almeno tre differenti territori (es. microalbuminuria [stadio A2] associata a retinopatia e neuropatia; vedi Sezione 9.1 per lo screening di CKD)<sup>43-45</sup>.

##### 4.1.1. Categorie di rischio cardiovascolare nel diabete di tipo 2

I pazienti con T2DM dovrebbero essere classificati in diverse categorie di rischio CV sulla base dei seguenti criteri (Tabella 7):

Tabella 7. Categorie di rischio cardiovascolare nel diabete di tipo 2.

<b>Rischio CV molto alto</b>	Pazienti con T2DM associato a: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ASCVD accertata clinicamente o</li> <li>• TOD severo o</li> <li>• Rischio di CVD a 10 anni <math>\geq</math>20% stimato mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Rischio CV alto</b>	Pazienti con T2DM che non rientrano nei criteri di rischio molto alto ma presentano un: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio di CVD a 10 anni tra 10% e &lt;20% stimato mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Rischio CV moderato</b>	Pazienti con T2DM che non rientrano nei criteri di rischio molto alto ma presentano un: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio di CVD a 10 anni tra 5% e &lt;10% stimato mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes</li> </ul>
<b>Rischio CV basso</b>	Pazienti con T2DM che non rientrano nei criteri di rischio molto alto ma presentano un: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio di CVD a 10 anni &lt;5% stimato mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes</li> </ul>

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; SCORE2-Diabetes, score di rischio per CVD a 10 anni specifico per il diabete di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2; TOD, danno d'organo; UACR, rapporto albumina/creatinina urinaria. Per TOD severo si intende eGFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> indipendentemente dall'albuminuria; o eGFR 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e microalbuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadio A2); o proteinuria (UACR >300 mg/g; stadio A3) o la presenza di malattia microvascolare in almeno tre differenti territori (es. microalbuminuria [stadio A2] associata a retinopatia e neuropatia)<sup>43-45</sup>.

#### 4.1.2. SCORE2-Diabetes: stima del rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni

Nei pazienti di età  $\geq$ 40 anni con T2DM ma senza ASCVD o TOD severo si raccomanda di stimare il rischio di CVD a 10 anni avvalendosi dell'algoritmo SCORE2-Diabetes (Figura 3), valutando i fattori di rischio per ASCVD su base individuale. Nelle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle CVD nella pratica clinica, per la stima del rischio di CVD nei pazienti diabetici era stato indicato di avvalersi dello score ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation) o del modello DIAL (Diabetes lifetime-perspective prediction)<sup>46-48</sup>, il cui utilizzo nelle regioni europee tuttavia presenta dei limiti, in quanto non tengono conto delle ampie variazioni del rischio tra i vari paesi, il che significa che in questi casi non consentono di stimare correttamente il rischio. Inoltre, questi modelli sono stati sviluppati sulla base di un numero ristretto di studi e non sono stati sistematicamente "ricalibrati" (cioè adattati dal punto di vista statistico) in rapporto all'incidenza contemporanea di CVD, il che li rende poco applicabili alle popolazioni europee odierne. Per fare fronte a questi limiti, in queste linee guida viene raccomandato di utilizzare il modello SCORE2-Diabetes, che consiste in un'estensione del sistema SCORE2 europeo ricalibrato per diverse regioni, applicabile specificatamente ai soggetti con T2DM di età compresa tra 40-69 anni senza ASCVD o TOD severo per stimare il rischio individuale di eventi CV fatali e non fatali (MI, ictus) a 10 anni<sup>49</sup>.

Tabella 2 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la stima del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti diabetici si raccomanda di eseguire lo screening per rilevare la presenza di TOD severo <sup>c43,44</sup> .	I	A
Nei pazienti diabetici si raccomanda di valutare l'anamnesi clinica e la presenza di sintomi indicativi di ASCVD <sup>53-55</sup> .	I	B
Nei pazienti con T2DM che non presentano ASCVD sintomatica o TOD severo <sup>c</sup> si raccomanda di stimare il rischio di CVD a 10 anni mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes <sup>d</sup> .	I	B

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CVD, malattia cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; SCORE2-Diabetes, score di rischio per CVD a 10 anni specifico per il diabete di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2; TOD, danno d'organo; UACR, rapporto albumina/creatinina urinaria.

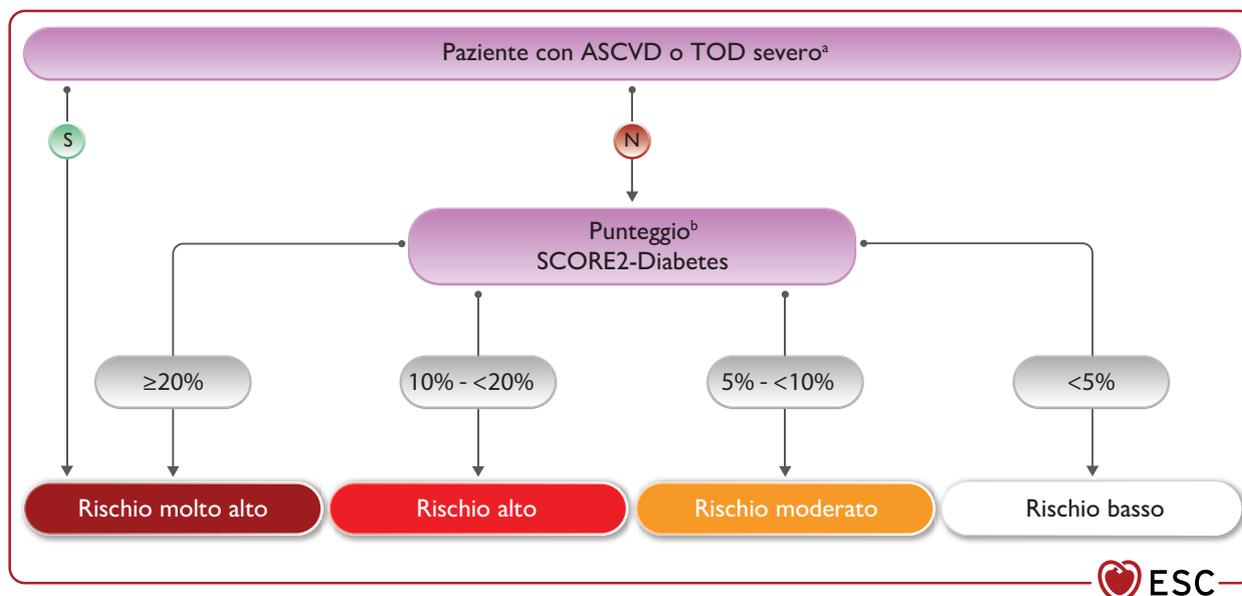
<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Per TOD severo si intende eGFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> indipendentemente dall'albuminuria; o eGFR 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e microalbuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadio A2); o proteinuria (UACR >300 mg/g; stadio A3) o presenza di malattia microvascolare in almeno tre differenti territori (es. microalbuminuria [stadio A2] associata a retinopatia e neuropatia).

<sup>d</sup>L'algoritmo SCORE2-Diabetes è applicabile ai pazienti di età  $\geq$ 40 anni. Nei pazienti con T2DM senza ASCVD e/o TOD severo di età <40 anni devono essere valutati i fattori di rischio per ASCVD su base individuale.

Nell'algoritmo SCORE2-Diabetes sono state integrate non solo le informazioni sui fattori di rischio CV tradizionali (come età, fumo, pressione arteriosa sistolica [SBP] e colesterolo totale e legato alle lipoproteine ad alta densità [HDL]) ma anche informazioni specifiche sul diabete (come



**Figura 3.** Categorie di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2.

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CVD, malattia cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; TOD, danno d'organo; UACR, rapporto albumina/creatinina urinaria.

<sup>a</sup>Per TOD severo si intende eGFR <45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> indipendentemente dall'albuminuria; o eGFR 45-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e microalbuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadio A2); o proteinuria (UACR >300 mg/g; stadio A3) o presenza di malattia microvascolare in almeno tre differenti territori (es. microalbuminuria [stadio A2] associata a retinopatia e neuropatia)<sup>43-45</sup>.

<sup>b</sup>I valori soglia indicati (rischio di CVD a 10 anni) non sono categorici ma piuttosto sono stati creati per promuovere decisioni condivise con il paziente circa l'intensità del trattamento e l'opportunità di ulteriori interventi. Lo SCORE2-Diabetes è applicabile ai pazienti di età ≥40 anni.

età alla diagnosi di diabete, HbA1c ed eGFR)<sup>50</sup>. Il sistema è stato calibrato per quattro gruppi di paesi (a rischio di CVD basso, moderato, alto e molto alto) applicando una metodologia simile a quella degli algoritmi SCORE2 e SCORE2-Older Persons (SCORE2-OP) (Sezione 2 e Tabella S3 del materiale supplementare online)<sup>49,51</sup>.

Nell'app ESC CVD Risk Calculation è stato incluso l'algoritmo SCORE2-Diabetes in maniera da facilitare la stima del rischio e la comunicazione tra gli operatori sanitari ed i pazienti con T2DM (Tabelle S4-S6 del materiale supplementare online).

Per facilitare le decisioni terapeutiche possono essere utilizzati anche altri score di rischio che forniscono una stima del rischio "lifetime" (nel corso dell'intera vita) nei soggetti diabetici (come il modello DIAL2 [DIAbetes Lifetime], calibrato per diversi paesi europei<sup>52</sup>, anche se la stima del rischio lifetime dovrà essere adattata nel momento in cui si renderanno disponibili nuovi sistemi).

I valori soglia per le diverse categorie di rischio sono riportati nella Tabella 7 e nella Figura 3. In linea generale, non esistono valori soglia universalmente applicabili, ma quelli indicati in queste linee guida per l'utilizzo dello SCORE2-Diabetes dovrebbero aiutare il medico a promuovere decisioni tempestive e condivise con il paziente circa l'intensità del trattamento e l'opportunità di ulteriori interventi per prevenire lo sviluppo di ASCVD (come le terapie ipolipemizzanti [Sezione 5.5] o l'impiego di inibitori di SGLT2 e/o GLP-1 RA [Sezione 5.3]). I valori soglia per il rischio a 10 anni sono tuttavia da intendersi unicamente come guida, in quanto altre carat-

teristiche del paziente possono portare a decidere se iniziare o meno un trattamento indipendentemente da tali valori soglia.

## 5. RIDUZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI DIABETICI: TARGET E TRATTAMENTI

### 5.1. Stile di vita e diabete

Le modifiche dello stile di vita sono raccomandate quale misura di base per la prevenzione e il trattamento del T2DM<sup>8</sup>. Nel fornire consigli al riguardo, dovrebbe essere adottato un approccio multifattoriale con una comunicazione incentrata sul paziente che tenga conto delle sue condizioni di salute e del suo livello di alfabetizzazione sanitaria (sezione 5.7). Nei pazienti con T2DM, come documentato nello studio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) (n=5145, 59% donne, età media 58 anni, indice di massa corporea [BMI] medio 36 kg/m<sup>2</sup>), gli interventi sullo stile di vita mediante counseling nutrizionale, pasti sostitutivi ed esercizio fisico hanno determinato una calo ponderale medio dell'8.6% associato a una riduzione significativa dell'HbA1c e della pressione arteriosa (BP)<sup>56</sup>. A distanza di 5 anni, gli effetti sul controllo del peso corporeo e dei fattori di rischio sono diminuiti nei pazienti con scarsa aderenza al programma di modifica dello stile di vita<sup>56</sup> e, a 10 anni, l'incidenza di eventi CV (un endpoint composto di morte CV, MI non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per angina) è risultata analoga a quella dei soggetti sottoposti alle cure standard<sup>56</sup>, a fronte tuttavia di una significativa riduzione delle complicanze microvascolari (in termini di sviluppo di CKD) (hazard ratio [HR] 0.69; intervallo di confidenza al 95% [95% CI] 0.55-0.87; p=0.002), dovuta al miglio-

mento dei fattori di rischio CV<sup>57</sup>. In ulteriori analisi effettuate 16.7 anni dopo l'inizio dello studio (a 9.6 anni di follow-up e successivamente nel periodo di osservazione), i partecipanti con un calo ponderale  $\geq 10\%$  a 1 anno post-intervento presentavano una riduzione della mortalità del 21% (HR 0.79; 95% CI 0.67-0.94;  $p=0.007$ )<sup>58</sup>. La diminuzione della massa grassa è risultata associata a una significativa riduzione del rischio di HF con frazione di eiezione ridotta (HFReF) e di HF con frazione di eiezione preservata (HFPeEF), mentre la diminuzione della circonferenza vita ha determinato una significativa riduzione solo del rischio di HFPeEF<sup>59</sup>. Inoltre, ad un follow-up di 9.2 anni, la capacità cardiorespiratoria al basale è risultata associata a un minor rischio di mortalità e di eventi CV<sup>60</sup>.

Nello studio DiRECT (Diabetes Remission Clinical Trial) – in aperto, randomizzato a cluster, condotto in pazienti con T2DM – è stato confrontato un programma di gestione del peso comprensivo di esercizio fisico (gruppo di intervento) vs un metodo standard di calo ponderale basato sulle linee guida (gruppo di controllo). A 12 mesi, quasi la metà dei partecipanti del gruppo di intervento ha raggiunto la remissione del diabete e non era più in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti<sup>61</sup>. Di contro, un intervento basato su un programma di esercizio fisico a domicilio in pazienti con CAD e T2DM (ARTEMIS, studio randomizzato controllato [RCT] finlandese;  $n=127$ ; 2 anni di allenamento fisico controllato a domicilio vs cure standard) non è risultato associato ad un controllo significativo dei fattori di rischio CV nonostante un miglioramento significativo della capacità di esercizio ( $p=0.030$ )<sup>62</sup>.

### 5.1.1. Calo ponderale

Nei pazienti obesi con T2DM, il calo ponderale rappresenta uno dei capisaldi del trattamento<sup>63</sup>. Nei soggetti adulti in sovrappeso e obesi affetti da T2DM, un calo ponderale  $>5\%$  si accompagna ad un miglioramento del controllo glicemico, del profilo lipidico e dei valori pressori<sup>64,65</sup> e tali effetti possono essere conseguiti ottimizzando il bilancio energetico e/o instaurando una terapia farmacologica per l'obesità. Orlistat, naltrexone/bupropione e fentermina/topiramato sono risultati tutti associati ad un calo ponderale  $>5\%$  a 52 settimane rispetto al placebo<sup>66</sup>, così come anche diversi agenti ipoglicemizzanti, come i GLP-1 RA, il doppio agonista tirzepatide e gli inibitori di SGLT2, contribuiscono a ridurre significativamente il peso corporeo<sup>67,68</sup>. L'aggiunta dell'esercizio fisico al trattamento con GLP-1 RA (liraglutide) ha dimostrato un effetto maggiore sulla riduzione e sul mantenimento del peso corporeo<sup>69</sup> e i GLP-1 RA sembrano essere più efficaci degli inibitori di SGLT2 nel determinare un calo ponderale. In considerazione degli ulteriori effetti favorevoli dei GLP-1 RA e degli inibitori di SGLT2 sugli esiti CV nel T2DM (Sezione 5.3), nei pazienti in sovrappeso e obesi con CVD e T2DM dovrebbero essere privilegiati tali agenti ipoglicemizzanti, in quanto allo stato attuale i farmaci contro l'obesità non si sono dimostrati in grado di ridurre gli eventi CV<sup>70-72</sup>.

Qualora gli interventi sullo stile di vita e la terapia farmacologica non siano sufficienti nel mantenere il peso corporeo sotto controllo, nei pazienti con T2DM e BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (classe  $\geq$ II OMS) dovrebbe essere presa in considerazione la chirurgia bariatrica al fine di conseguire un calo ponderale a lungo termine, di ridurre la glicemia e migliorare i fattori di rischio CV. Nello studio SOS (Swedish Obesity Subjects), ad un follow-up di 24 anni, la chirurgia bariatrica è risultata associata a un'aspettativa di vita più lunga rispetto agli interventi

sullo stile di vita e al trattamento farmacologico intensivo, con un HR di 0.70 (95% CI 0.57-0.85) per mortalità CV e un HR di 0.77 (95% CI 0.61-0.96) per mortalità da neoplasia<sup>75,76</sup>. Tali evidenze si estendono anche ai pazienti con CVD e obesità, come dimostrato in un ampio studio caso-controllo ( $n=2638$ ) in cui la chirurgia bariatrica è risultata associata anche ad una minore incidenza di eventi CV avversi maggiori (MACE)<sup>77</sup>. Tuttavia, dopo l'intervento di chirurgia bariatrica occorre tenere conto anche dei potenziali eventi avversi<sup>78</sup>.

**Tabella 3 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il calo ponderale nei pazienti con diabete di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare**

Nei soggetti in sovrappeso o obesi si raccomanda di conseguire un calo ponderale e di incrementare l'esercizio fisico allo scopo di migliorare il controllo metabolico e il profilo di rischio complessivo per CVD <sup>56,79</sup> .	<b>I</b>	<b>A</b>
Nei pazienti in sovrappeso o obesi dovrebbero essere presi in considerazione i farmaci ipoglicemizzanti che inducono un calo ponderale (es. GLP-1 RA) allo scopo di ridurre il peso corporeo <sup>67</sup> .	<b>IIa</b>	<b>B</b>
La chirurgia bariatrica dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti a rischio alto o molto alto con BMI $\geq 35$ kg/m <sup>2</sup> (classe $\geq$ II <sup>a</sup> ) quando ripetuti interventi strutturati di modifica dello stile di vita in combinazione con farmaci che favoriscono la perdita di peso non si rivelano efficaci nel mantenere il calo ponderale <sup>73-77</sup> .	<b>IIa</b>	<b>B</b>

BMI, indice di massa corporea; CVD, malattia cardiovascolare; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Secondo la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità.

### 5.1.2. Modifiche della dieta e dell'alimentazione

In linea generale, i pazienti affetti da T2DM dovrebbero attenersi alle raccomandazioni nutrizionali mirate a conseguire un calo ponderale e a migliorare il controllo metabolico e l'outcome<sup>48</sup>. Un modello alimentare come quello della dieta mediterranea ha effetti favorevoli sul controllo dei valori glicemici, lipidici e pressori<sup>80,81</sup> e, quando integrato con olio d'oliva o noci, come nello studio non randomizzato PREDIMED (PREvencion con Dieta MEDiterranea) condotto in soggetti ad alto rischio CV (49% con T2DM), determina una riduzione del rischio di ASCVD del 28-31%<sup>82</sup>. I benefici derivanti dall'adozione della dieta mediterranea sono stati recentemente confermati dallo studio CORDIOPREV (Coronary Diet Intervention With Olive Oil and Cardiovascular Prevention) condotto in soggetti di sesso maschile con CAD accertata, nel quale a 7 anni di follow-up la dieta mediterranea ha comportato maggiori benefici rispetto a una dieta a basso contenuto di grassi. Il passaggio a un modello alimentare a prevalenza vegetale anziché animale può contribuire anch'esso a ridurre il rischio di ASCVD<sup>83-85</sup>.

I dati derivati da studi sulla supplementazione di acidi grassi n-3 non depongono a favore della loro assunzione per la prevenzione secondaria delle CVD nel T2DM<sup>86,87</sup>, così come dovrebbe essere evitato il consumo di zuccheri, di bevande analcoliche zuccherate e di succhi di frutta<sup>88,89</sup>. Inoltre, ci si do-

vrebbe attenere ad un consumo moderato di bevande alcoliche, in quanto l'assunzione di qualsiasi dose di alcool comporta un innalzamento dei valori pressori e del BMI<sup>90-92</sup>. Nei pazienti con HF in sovrappeso e obesi (peso medio 107.8 ± 20.8 kg), una dieta iperproteica (30% di proteine, 40% di carboidrati e 30% di grassi) sembra conferire maggiori benefici rispetto ad una dieta proteica standard (15% di proteine, 55% di carboidrati e 30% di grassi); entrambe le diete determinano un'analogia riduzione del peso corporeo (3.6 vs 2.9 kg) e della circonferenza vita (1.9 vs 1.3 cm), ma la dieta iperproteica si associa ad una maggiore riduzione dei fattori di rischio CV, in termini di HbA1c, colesterolemia, trigliceridemia e BP<sup>93</sup>.

I soggetti con CVD e T2DM devono essere incoraggiati a ridurre l'assunzione di sodio, in quanto questo contribuisce a ridurre i valori di SBP in media di 5.8 mmHg nei pazienti ipertesi e di 1.9 mmHg nei pazienti normotesi<sup>94,95</sup>. In una meta-analisi è stata riportata nei pazienti sia ipertesi che normotesi una riduzione relativa degli eventi di ASCVD del 20% a fronte di una riduzione dell'introito di sale di 2.5 g/die<sup>95</sup>. Inoltre, è stato dimostrato che nei pazienti ad alto rischio CV i sostituti del sale insieme ad un ridotto apporto di sodio e aumentati livelli di potassio determinano una riduzione degli eventi di ictus, nonché della mortalità CV e totale<sup>96</sup>.

**Tabella 4 delle raccomandazioni – Raccomandazione per l'alimentazione nei pazienti con diabete di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare**

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Per ridurre il rischio cardiovascolare si raccomanda di adottare una dieta mediterranea o vegetariana ad alto contenuto di grassi insaturi <sup>85,85</sup> .	I	A

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

### 5.1.3. Aumento dell'attività fisica e dell'esercizio fisico

La pratica regolare di PA, da moderata a vigorosa, ha effetti favorevoli sul controllo metabolico e sui fattori di rischio CV nel T2DM<sup>97-100</sup>. Nei pazienti con T2DM i programmi di intervento determinano una riduzione dei valori di HbA1c dello 0.6%, con effetti ancor più evidenti quando oltre all'esercizio fisico di potenziamento muscolare viene eseguito anche l'esercizio fisico di resistenza<sup>101</sup>. Inoltre, elevati livelli di PA complessiva si associano ad un minor rischio di mortalità CV e per tutte le cause rispetto a bassi livelli di PA complessiva (mortalità per tutte le cause: HR 0.60 [95% CI 0.49-0.73])<sup>97</sup>.

Gli interventi strutturati di esercizio fisico sono raccomandati anche nei pazienti con T2DM e CVD accertata (es. CAD, AF, HFpEF, HF con frazione di eiezione lievemente ridotta [HFmrEF], HFrEF)<sup>102-104</sup>. L'allenamento di resistenza a intervalli di intensità più vigorosa (es. camminata a intervalli con alternanza dell'intensità da moderata a vigorosa) conferisce maggiori benefici rispetto alla camminata continua a intensità moderata in termini di calo ponderale, riduzione della circonferenza vita e controllo della glicemia<sup>105</sup>. Prima di iniziare un programma strutturato di esercizio fisico nei pazienti con T2DM e CVD nota dovrebbe essere valutata l'opportunità di eseguire un test da sforzo massimale per valutare le patologie CV. Inoltre, ai fini della prescrizione personalizzata dell'esercizio di resistenza, inclusa la definizione dell'intensità dell'esercizio, è particolarmente utile la valutazione della soglia aerobica e anaerobica mediante test ergometrico<sup>106-108</sup>. L'intensità ottimale viene stabilita sulla base

del livello di sforzo massimo (di picco) di ciascun soggetto durante il test ergometrico, espresso dalla percentuale di capacità cardiorespiratoria (% del consumo di ossigeno di picco), dalla percentuale della frequenza cardiaca massima (di picco) (% HR<sub>max</sub>) o dalla percezione soggettiva dello sforzo determinata mediante la scala di Borg<sup>107-109</sup>. La prescrizione dell'esercizio deve essere modulata in base alle comorbidità associate al T2DM, come CAD, HF, AF, neuropatia diabetica periferica o retinopatia, nonché all'età e alla fragilità del paziente<sup>104,107,108</sup>. Si raccomanda che l'esercizio di resistenza venga eseguito almeno due volte alla settimana (ad un'intensità compresa tra il 60% e l'80% del carico massimale per una singola ripetizione). Nei soggetti di età avanzata o con decondizionamento fisico si raccomandano volumi e intensità inferiori di esercizio, soprattutto durante le prime 3-6 settimane<sup>106</sup>.

**Tabella 5 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'attività fisica/esercizio fisico nei pazienti con diabete di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
In tutti i pazienti con T2DM con o senza CVD si raccomanda di incrementare qualsiasi forma di attività fisica (es. 10 min di cammino al giorno), praticando possibilmente ogni settimana 150 min di attività fisica di moderata intensità o 75 min di attività fisica di intensità vigorosa <sup>97,98</sup> .	I	A
Si raccomanda di adattare i programmi di esercizio fisico in base alle comorbidità associate al T2DM, quali fragilità, neuropatia o retinopatia <sup>108,115</sup> .	I	B
Nei pazienti con T2DM e CVD accertata, come CAD, HFpEF, HFmrEF, HFrEF o AF, si raccomanda di prevedere un allenamento fisico strutturato allo scopo di migliorare il controllo metabolico, la capacità di esercizio e la qualità di vita e di ridurre gli eventi CV <sup>108,115,116</sup> .	I	B
Oltre all'esercizio fisico di potenziamento muscolare si raccomanda di eseguire esercizio fisico di resistenza almeno due volte a settimana <sup>115,117</sup> .	I	B
Per favorire la pratica dell'attività fisica dovrebbero essere presi in considerazione gli interventi basati sulla teoria comportamentale, come la definizione degli obiettivi, la loro rivalutazione, l'automonitoraggio e il feedback <sup>112,113</sup> .	Ila	B
Prima di iniziare un programma di esercizio fisico strutturato, nei pazienti con T2DM e CVD accertata dovrebbe essere preso in considerazione di eseguire un test da sforzo massimale.	Ila	C
Per incrementare la pratica dell'attività fisica può essere preso in considerazione l'uso di dispositivi indossabili di monitoraggio <sup>114</sup> .	Ilb	B

AF, fibrillazione atriale; CAD, malattia coronarica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

Gli interventi sono mirati ad incoraggiare un incremento della PA di qualsiasi entità, in quanto anche minimi livelli di PA hanno effetti positivi; persino camminare anche solo 1000 passi in più al giorno conferisce un vantaggio e può rappresentare un buon punto di partenza per numerosi pazienti<sup>98,106</sup>. Inoltre, si raccomanda di incrementare i livelli di PA in maniera graduale. Nell’ottica di favorire la pratica della PA, l’esercizio fisico strutturato dovrebbe essere introdotto fin dall’inizio oppure non appena siano stati conseguiti i primi risultati. I pazienti dovrebbero eseguire almeno 2 sessioni alla settimana di esercizio fisico di resistenza e/o di potenziamento muscolare. Sessioni di allenamento anche inferiori ai 10 min sono associate ad un miglioramento dell’outcome, compresa la mortalità<sup>110,111</sup>.

Gli interventi che si sono dimostrati in grado di aumentare il livello di PA e di ridurre la sedentarietà si basano sui modelli comportamentali che prevedono la definizione degli obiettivi, la valutazione periodica degli obiettivi, l’automonitoraggio e il feedback<sup>112,113</sup>. L’uso di dispositivi indossabili per la misurazione dell’attività (es. gli smartphone) può contribuire ad incrementare i livelli di PA<sup>114</sup>. È estremamente importante incoraggiare ciascun soggetto a scegliere una PA che lo diverta e/o che possa essere inserita nella sua routine quotidiana, così che sarà più facile da praticare e maggiormente sostenibile.

#### 5.1.4. Cessazione del fumo

La cessazione del fumo rappresenta un intervento fondamentale sullo stile di vita nei pazienti con T2DM affetti o meno da CVD, con evidenze che indicano una riduzione del 36% della mortalità nei pazienti con CVD<sup>118-120</sup>. Qualora i consigli, l’incoraggiamento e la motivazione non si rivelino sufficienti, deve essere preso in considerazione tempestivamente il trattamento farmacologico, come la terapia sostitutiva della nicotina (gomme da masticare, cerotti transdermici alla nicotina, spray nasali, preparazioni per inalazione e compresse sublinguali) o in seconda istanza il bupropione<sup>121</sup>. Nei pazienti con ASCVD, la vareniclina, il bupropione, l’assistenza telefonica e il counseling individuale si accompagnano ad un aumento dei tassi di cessazione<sup>122</sup>. L’utilizzo delle sigarette elettroniche quale potenziale ausilio per la cessazione del fumo allo scopo di facilitare la transizione dal fumo abituale all’astensione dovrebbe essere limitato a un breve lasso di tempo, anche se di fatto non è stato ancora raggiunto un consenso sull’efficacia e la sicurezza di questo approccio<sup>123,124</sup>. Nel complesso, anche se i programmi di disassuefazione dal fumo hanno una limitata efficacia a 12 mesi, per conseguire la cessazione del fumo devono essere ripetutamente attuate le misure di disassuefazione<sup>125</sup>.

**Tabella 6 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la cessazione del fumo nei pazienti con diabete di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Per ridurre il rischio cardiovascolare si raccomanda di smettere di fumare <sup>118-120</sup> .	I	A
Per incrementare i tassi di cessazione del fumo dovrebbero essere presi in considerazione la terapia sostitutiva della nicotina, la vareniclina e il bupropione, nonché il counseling individuale o telefonico <sup>121</sup> .	Ila	B

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

La valutazione delle componenti dei fattori di rischio dello stile di vita e le raccomandazioni per un approccio graduale alle modifiche dello stile di vita nei pazienti diabetici con CVD sono riportate in dettaglio nella Sezione 5.7.

## 5.2. Target glicemici

### 5.2.1. Ruolo dell'emoglobina glicata

La riduzione dei valori di HbA1c si associa ad un minor rischio di complicanze microvascolari, in particolare quando vengono conseguiti livelli quasi normali (HbA1c <7%, <53 mmol/mol), ma gli effetti sul rischio di complicanze macrovascolari sono più complessi<sup>126-129</sup>. Lo studio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) in pazienti con T1DM e lo studio UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) in pazienti con T2DM di nuova diagnosi hanno dimostrato che la riduzione dei valori di HbA1c si accompagna ad una minore incidenza di eventi macrovascolari a lungo termine, in assenza tuttavia di un effetto significativo a medio termine (6.5-10.0 anni)<sup>130-132</sup>. In altri studi, come ADVANCE, ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) e VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), nei quali sono state incluse coorti di pazienti con T2DM a rischio più elevato, un controllo glicemico intensivo non ha avuto alcun effetto sul rischio di complicanze macrovascolari a breve-medio termine (3.5-5.6 anni). In alcune metanalisi che hanno incluso gli studi UKPDS, ADVANCE, ACCORD e VADT per un totale di 27049 partecipanti, una riduzione dei valori di HbA1c è risultata associata ad una riduzione dei MACE per effetto di un minor rischio di MI (ma non di HF e ictus), nonché ad una riduzione delle complicanze microvascolari (renali e retiniche, ma non di neuropatia)<sup>133,134</sup>.

Da sottolineare che nello studio ACCORD, nel quale il 35% dei partecipanti presentava un pregresso evento CV, nel gruppo sottoposto a trattamento intensivo ipoglicemizzante (HbA1c 6.5%, 48 mmol/mol) è stato evidenziato un aumento della mortalità rispetto al gruppo di controllo (HR 1.22; 95% CI 1.01-1.46; p=0.04)<sup>129</sup>. Inoltre, alcuni studi osservazionali hanno mostrato una relazione a forma di U tra HbA1c ed outcome clinico, stando ad indicare che ridotti valori di HbA1c non rappresentano sempre la strategia migliore<sup>135,136</sup>.

### 5.2.2. Ulteriori target glicemici

L’ipoglicemia è associata a un aumentato rischio di eventi vascolari, da cui deriva il recente consenso che raccomanda un’esposizione all’ipoglicemia <1% (<15 min/die) nei soggetti ad alto rischio CV<sup>137,138</sup>. La relazione causale tra ipoglicemia ed outcome avverso non è sempre chiara, in quanto ridotti livelli glicemici possono essere un marker di cattivo stato di salute<sup>139,140</sup>.

Oltre all’ipoglicemia, la variabilità glicemica sta emergendo quale potenziale fattore di rischio vascolare, ma i dati sono attualmente limitati e sono necessari ulteriori studi in questo ambito.

È stato suggerito che la glicemia post-prandiale sia un fattore predittivo indipendente di malattia vascolare, persino in soggetti senza storia pregressa di diabete<sup>141</sup>. Tuttavia, la manipolazione dei livelli di glicemia post-prandiale non ha dimostrato alcun impatto sull’outcome clinico e, pertanto, questa rimane un’area da approfondire<sup>142,143</sup>.

### 5.2.3. Controllo glicemico dopo un evento vascolare

L'occorrenza di iperglicemia dopo ACS comporta un outcome clinico sfavorevole<sup>144</sup>. Nello studio DIGAMI 1 (Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) è stata evidenziata una riduzione della mortalità nei pazienti con ACS sottoposti a controllo glicemico intensivo, che tuttavia non è stata confermata nello studio DIGAMI 2, anche se quest'ultimo non era dotato di adeguata potenza statistica<sup>145,146</sup>. Sorprendentemente, nello studio DIGAMI 2 è stato osservato un aumento del numero dei decessi nel braccio di intervento, in particolare nei pazienti trattati con insulina, deponendo per un ruolo avverso dell'ipoglicemia in questa popolazione<sup>147</sup>. Sono pertanto necessari studi su larga scala che utilizzino il monitoraggio continuo della glicemia (CGM) per valutare i livelli glicemici e stabilire se l'ottimizzazione della glicemia nei pazienti diabetici con CVD si traduca in un miglior outcome clinico.

In sintesi, il controllo glicemico nei pazienti diabetici ad alto rischio CV è un'area complessa e le evidenze attuali indicano la necessità di considerare multiple misure, compresa la personalizzazione dei target di HbA1c, riducendo al minimo l'esposizione a stati di ipoglicemia e limitando la variabilità glicemica. La Figura 4 fornisce una guida semplice per il controllo glicemico nei pazienti con T2DM e CVD.

**Tabella 7 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i target glicemici nei pazienti diabetici**

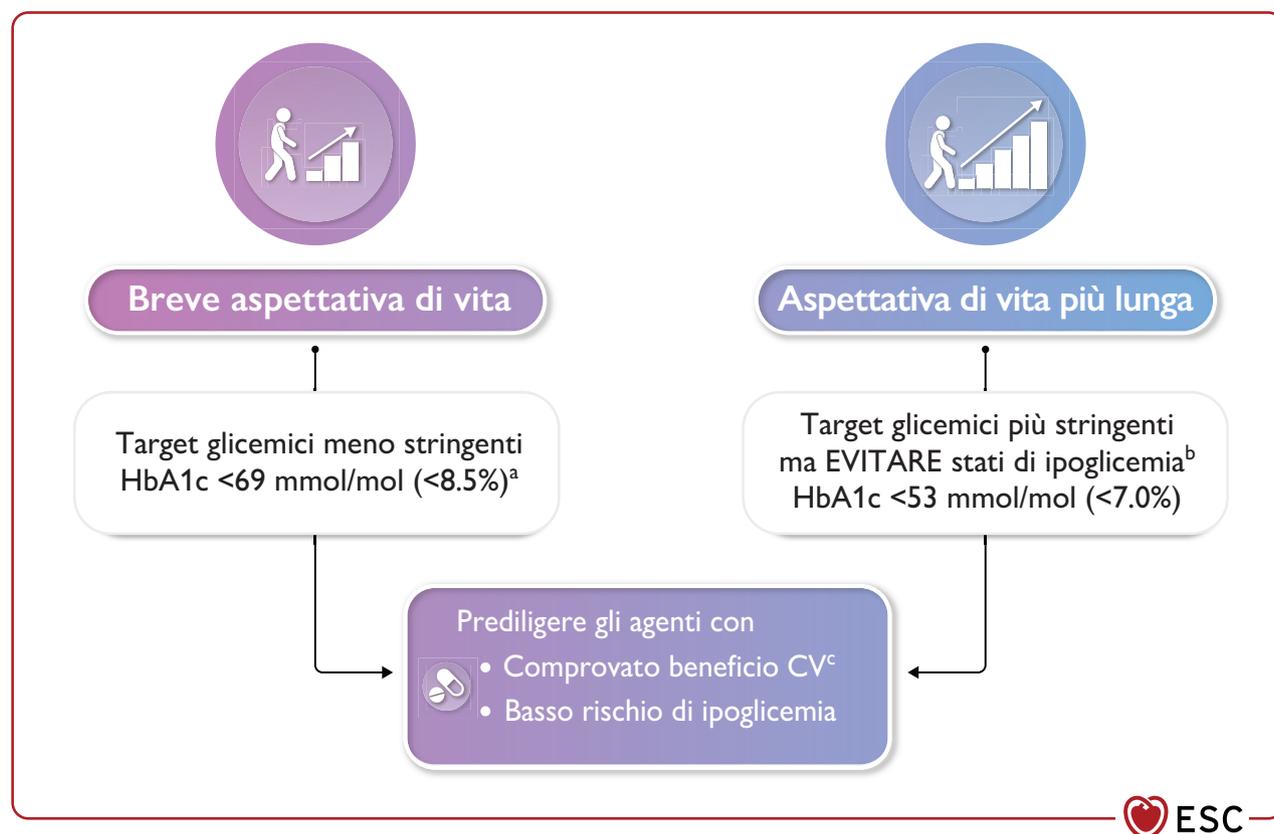
Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Per ridurre le complicanze microvascolari si raccomanda di perseguire un controllo glicemico stringente (HbA1c <7%) <sup>126-128,133</sup> .	I	A
Si raccomanda di evitare stati di ipoglicemia, soprattutto nei pazienti con CVD <sup>134-137,147</sup> .	I	B
Si raccomanda di personalizzare i target di HbA1c in base alle comorbidità, la durata del diabete e l'aspettativa di vita <sup>134,137</sup> .	I	C
Per ridurre il rischio di CAD nel lungo termine dovrebbe essere preso in considerazione un controllo glicemico stringente, preferibilmente con farmaci dal comprovato beneficio CV <sup>c</sup> .	Ila	B

CAD, malattia coronarica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; s.c., per via sottocutanea; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Inibitori di SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin) o GLP-1 RA (liraglutide, semaglutide s.c., dulaglutide, efpeglenatide).



**Figura 4.** Guida semplice per i target glicemici da conseguire nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia cardiovascolare.

CV, cardiovascolare; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; s.c., per via sottocutanea; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

<sup>a</sup>Aggiustare il target glicemico in presenza di sintomi di iperglicemia (poliuria e polidipsia).

<sup>b</sup>Generalmente il rischio di ipoglicemia riguarda i pazienti in trattamento con sulfoniluree e/o insulina.

<sup>c</sup>Inibitori di SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin) o GLP-1 RA (liraglutide, semaglutide s.c., dulaglutide, efpeglenatide).

### 5.3. Riduzione del rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica mediante terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici

I pazienti con ASCVD o ad alto rischio CV presentano spesso T2DM così come i pazienti con T2DM presentano spesso ASCVD<sup>148</sup>. In ragione di tale relazione, è fondamentale verificare la presenza o meno di T2DM nel decidere le strategie rivolte a mitigare il rischio CV. Come primo step di questo processo è assolutamente necessario sottoporre tutti i pazienti con CVD a screening per T2DM. Molte decisioni terapeutiche sono indipendenti dal controllo glicemico e, pertanto, sarà la presenza di T2DM ad influire sul processo decisionale clinico volto a mitigare il rischio CV, al pari di altri interventi come discusso in queste linee guida<sup>149</sup>. Potendo usufruire dei risultati di numerosi CVOT specificatamente dedicati alla valutazione delle terapie ipoglicemizzanti nei pazienti diabetici con ASCVD o ad alto rischio CV, esiste ora una mole di dati a supporto dell'uso preferenziale di determinati farmaci ipoglicemizzanti per ridurre il rischio CV, indipendentemente dalle considerazioni sui valori glicemici. La terapia ipoglicemizzante può essere prescritta con due intenti paralleli e mutuamente esclusivi: 1) per migliorare l'outcome CV e la sicurezza e 2) per il controllo glicemico. Di conseguenza, in queste linee guida le raccomandazioni prescrittive sono state suddivise fra quelle mirate a migliorare l'outcome CV e quelle mirate a conseguire il controllo glicemico. Tali raccomandazioni si basano sui risultati dei principali CVOT che hanno documentato l'efficacia e la sicurezza di determinate terapie ipoglicemizzanti nel trattamento del T2DM ed i relativi effetti sull'outcome CV.

#### 5.3.1. Farmaci ipoglicemizzanti dall'efficacia cardiovascolare dimostrata in trial dedicati di outcome cardiovascolare

##### 5.3.1.1. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2

Sono stati pubblicati i risultati di sei CVOT condotti con inibitori di SGLT2 e di uno studio che ha valutato il doppio inibitore di SGLT1/2: lo studio EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose), il programma CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study) (in cui sono stati integrati nell'analisi i risultati di due studi), lo studio DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis In Myocardial Infarction 58), lo studio CRENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation), lo studio VERTIS CV (eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular Outcomes) e lo studio SCORED (Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk) (Tabella S7 del materiale supplementare online)<sup>71,150-154</sup>.

In una metanalisi dei sei studi sugli inibitori di SGLT2 è stata riportata una riduzione dell'endpoint composito primario costituito dal tempo al primo evento di morte CV, MI o ictus (MACE), particolarmente evidente nei pazienti con ASCVD accertata (Figura 5)<sup>155</sup>. Da sottolineare che né dapagliflozin né ertugliflozin hanno determinato una riduzione del rischio di MACE, ma entrambi sono risultati associati ad una riduzione del rischio di ospedalizzazione per HF, con un analogo beneficio riscontrato in tutti i fenotipi di HF (Sezione 7). Sulla base di tali dati aggregati, gli inibitori di SGLT2 insieme ai GLP-1 RA (vedi oltre) rappresentano una delle terapie preferenziali per conseguire una riduzione della glicemia nei pazienti con

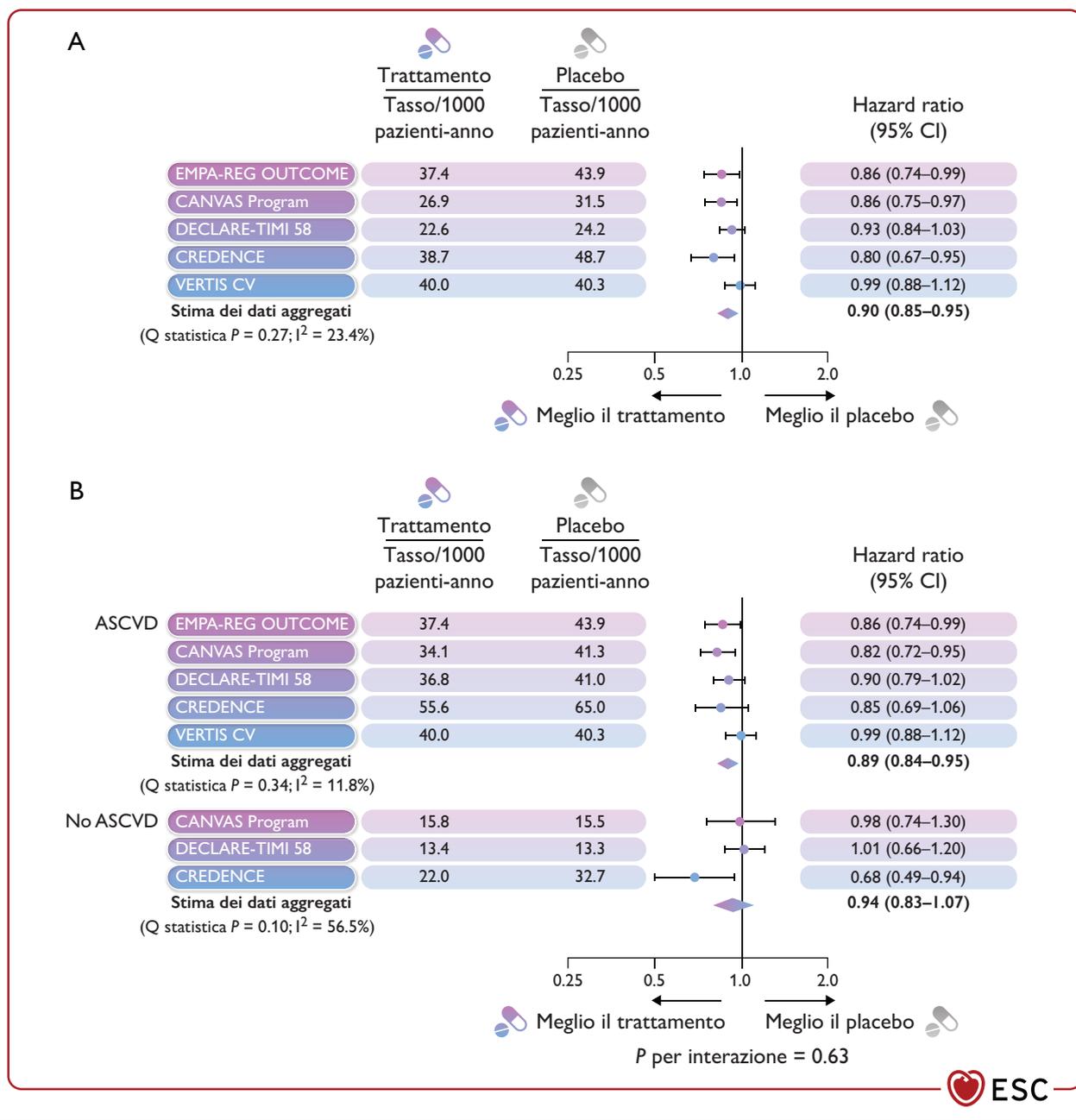
T2DM e ASCVD, indipendentemente da considerazioni sul controllo glicemico e dall'uso di metformina in condizioni basali.

I risultati della meta-analisi non hanno dimostrato alcun beneficio statisticamente significativo in termini di riduzione del rischio di MACE nei sottogruppi di pazienti senza ASCVD ma con multipli fattori di rischio per ASCVD; tuttavia la stima osservata rimane favorevole in questo sottogruppo, senza alcuna interazione significativa con lo stato di ASCVD ( $p=0.63$ ; Figura 5). Nei pazienti con T2DM senza ASCVD o TOD severo, ma con un rischio di CVD a 10 anni  $\geq 10\%$  stimato mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes (Sezione 4.1), può essere valutata l'opportunità del trattamento con inibitori di SGLT2 e/o GLP-1 RA per ridurre il rischio CV, indipendentemente da considerazioni relative al controllo glicemico. Tale raccomandazione ha ottenuto il consenso della Task Force sulla base del concetto che un certo livello del rischio predetto di CVD sembra essere equivalente al "rischio di TOD severo", riconoscendo che si tratta di una raccomandazione con livello di evidenza C, in linea comunque con le raccomandazioni dell'ESD e dell'ADA<sup>1,156,157</sup>.

##### 5.3.1.2. Agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1

Otto CVOT randomizzati e controllati con placebo hanno valutato la sicurezza e l'efficacia CV dei GLP-1 RA in pazienti con T2DM con o ad alto rischio di ASCVD: lo studio ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome), lo studio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), lo studio SUSTAIN 6 (Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes with Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes), lo studio EXSCAL (Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering), lo studio HARMONY Outcomes (Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus), lo studio REWIND (Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes), lo studio PIONEER 6 (Trial Investigating the Cardiovascular Safety of Oral Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes) e lo studio AMPLITUDE-O (Effect of Efglenatide on Cardiovascular Outcomes) (Tabella S8 del materiale supplementare online)<sup>70,72,158-163</sup>.

Cinque degli otto GLP-1 RA testati hanno dimostrato un miglior outcome CV rispetto al placebo in relazione all'endpoint composito primario costituito dal tempo al primo evento di morte CV, MI e ictus. In una metanalisi che ha incluso sette degli otto studi sui GLP-1 RA, escludendo i risultati dello studio ELIXA (in ragione dell'emivita farmacodinamica estremamente breve di lixisenatide [3h] con somministrazione monogiornera e della popolazione ad altissimo rischio post-ACS che si discosta dagli altri studi), la stima aggregata dell'incidenza dell'outcome primario nei pazienti in trattamento con GLP-1 RA rispetto al placebo evidenziava una riduzione del 15% (HR 0.85; 95% CI 0.80-0.90; Figura 6)<sup>164</sup>. I risultati delle analisi dei dati aggregati sugli effetti dei GLP-1 RA vs placebo sui singoli outcome CV comprendevano morte CV (HR 0.85; 95% CI 0.78-0.93), MI (HR 0.88; 95% CI 0.81-0.96), ictus (HR 0.81; 95% CI 0.74-0.90) e ospedalizzazione per HF (HR 0.88; 95% CI 0.79-0.98). In particolare, la stima osservata nei sette studi era più bassa (HR 0.85) nei soggetti con ASCVD accertata rispetto a quelli senza ASCVD (HR 0.94) ( $p$  per interazione=0.068), stando ad indicare anche se in maniera non definitiva che i GLP-1 RA possano associarsi ad



**Figura 5.** Metanalisi dei risultati dei trial di outcome cardiovascolare condotti con gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 nei pazienti con diabete di tipo 2 con o ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. (A) Eventi cardiovascolari avversi maggiori complessivi. (B) Eventi cardiovascolari avversi maggiori in base allo stato di malattia cardiovascolare aterosclerotica.

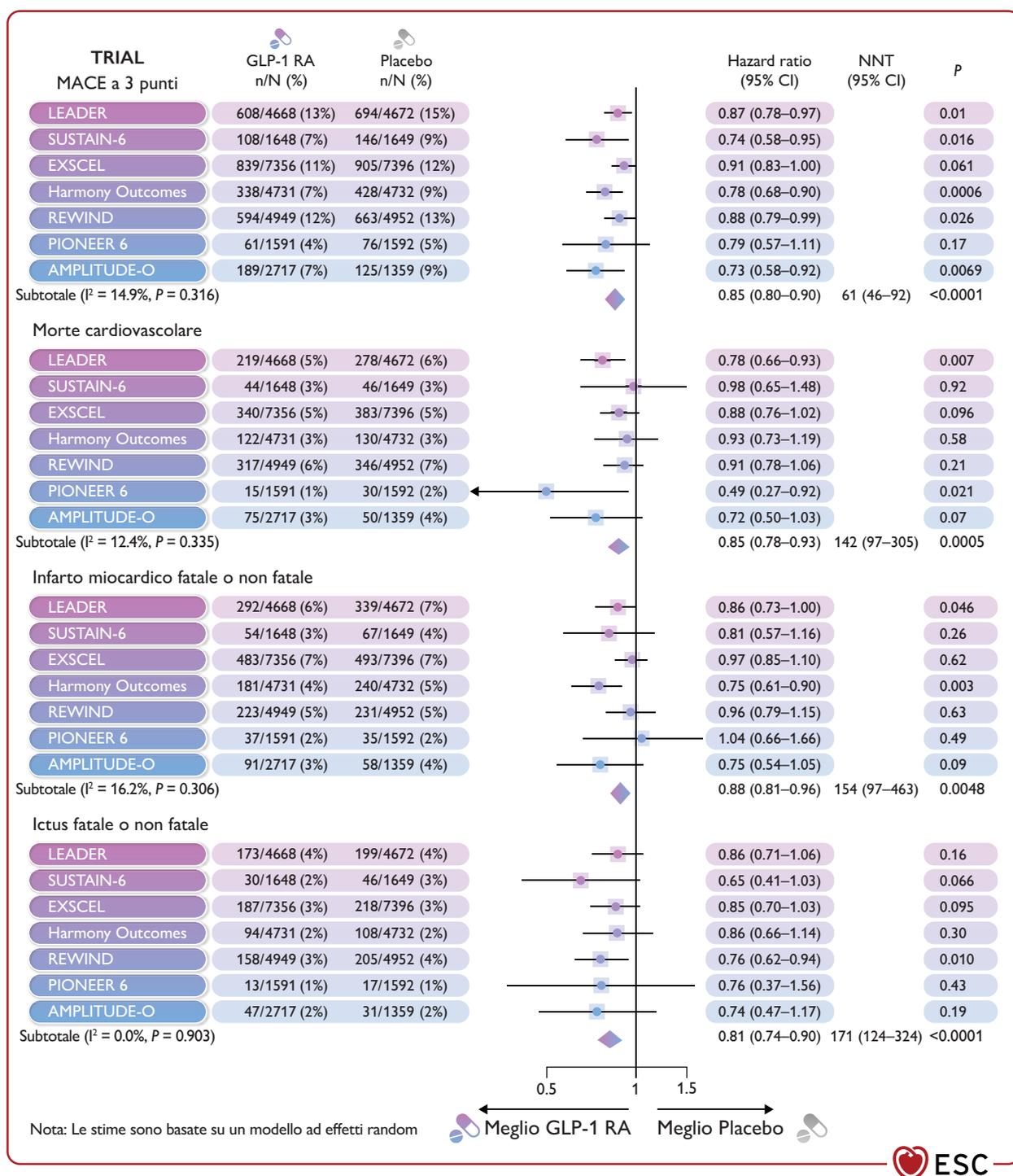
ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CI, intervallo di confidenza.

Adattata da McGuire et al., 2021. Articolo open access divulgato secondo i termini della licenza CC-BY-NC-ND <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0><sup>155</sup>.

una maggiore riduzione del rischio nei soggetti con ASCVD accertata. Poiché il rischio assoluto è più elevato nei pazienti con CVD accertata, il beneficio assoluto dovrebbe essere maggiore.

Sulla base di tali risultati aggregati, i GLP-1 RA unitamente agli inibitori di SGLT2 (vedi sopra) rappresentano una delle terapie preferenziali per conseguire una riduzione della glicemia nei pazienti con T2DM e ASCVD, indipendentemente da considerazioni sul controllo glicemico e dall'uso di metformina in condizioni basali. Nei pazienti con T2DM senza ASCVD o TOD severo, ma

con un rischio di CVD a 10 anni  $\geq 10\%$  stimato mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes (Sezione 4), può essere valutata l'opportunità del trattamento con GLP-1 RA e/o inibitori di SGLT2 per ridurre il rischio CV, indipendentemente da considerazioni relative al controllo glicemico. Tale raccomandazione ha ottenuto il consenso della Task Force sulla base del concetto che un certo livello del rischio predetto di CVD sembra essere equivalente al "rischio di TOD severo", riconoscendo che si tratta di una raccomandazione con livello di evidenza C, in linea comunque con le raccomandazioni dell'EASD e dell'ADA<sup>1,156,157</sup>.



**Figura 6.** Metanalisi dei risultati dei trial di outcome cardiovascolare condotti con gli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1 (dall'analisi di sensibilità è stato escluso lo studio ELIXA). Rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori e relative componenti. CI, intervallo di confidenza; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; NNT, numero di pazienti da trattare per prevenire un evento. Adattata da Sattar et al., 2021. Riprodotta da Lancet con il permesso di Elsevier<sup>164</sup>.

### 5.3.1.3. Pioglitazone

Nel CVOT randomizzato PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) che ha valutato gli effetti CV del tiazolidinedione (TZD) pioglitazone vs placebo indipendentemente dal controllo glicemico in pazienti

con T2DM e ASCVD, non è stata raggiunta la significatività statistica per l'endpoint primario composto costituito da morte per tutte le cause, MI, ictus, angina instabile, rivascolarizzazione coronarica o periferica e amputazione (HR 0.90; 95% CI 0.80-1.02)<sup>165</sup>. Tuttavia, relativamente al prin-

cipale endpoint secondario di valutazione del "gold standard", costituito da un outcome composto a tre punti di morte CV, MI e ictus, è stata documentata una riduzione del rischio relativo (RR) nominalmente significativa del 16% (HR 0.84; 95% CI 0.72-0.98)<sup>165</sup>.

I risultati di successive metanalisi e studi osservazionali hanno confermato l'efficacia del pioglitazone nei pazienti con ASCVD<sup>166-169</sup>. In particolare, l'entità del beneficio stimato del trattamento con pioglitazone è risultato in linea con le stime delle metanalisi contemporanee sugli effetti degli inibitori di SGLT2 e dei GLP-1 RA sullo stesso outcome composto di MACE<sup>155,164</sup>.

I TZD inducono un aumento della ritenzione di liquidi e del rischio di edema periferico, soprattutto in caso di uso concomitante di insulina e in presenza di disfunzione renale, così come un rischio più elevato di HF, che nel caso del pioglitazone il rischio incrementale di HF si traduce in un aumento assoluto annuo dello 0.4%<sup>170</sup>. Lo sviluppo di HF associato ai TZD sembra essere imputabile all'espansione del volume plasmatico, senza alcuna evidenza di tossicità miocardica<sup>171</sup>. I TZD inducono un aumento ponderale dovuto all'espansione del tessuto adiposo, ma con una ridistribuzione del peso corporeo prevalentemente nel tessuto adiposo metabolicamente meno attivo; l'incremento ponderale può essere la principale preoccupazione per i pazienti e per i medici associata all'utilizzo dei TZD. Sulla base dei dati disponibili e della valutazione del rischio/beneficio netto, è ragionevole prendere in considerazione l'uso del pioglitazone per mitigare il rischio di ASCVD nei pazienti con T2DM e ASCVD come patologia predominante.

### **5.3.2. Farmaci ipoglicemizzanti dall'efficacia cardiovascolare dimostrata in trial dedicati di outcome cardiovascolare ma privi di beneficio incrementale**

#### **5.3.2.1. Inibitori della dipeptidil peptidasi-4**

Cinque studi randomizzati sulla sicurezza CV in popolazioni di pazienti con T2DM con o ad alto rischio di ASCVD hanno valutato gli effetti CV degli inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP-4) (Tabella S9 del materiale supplementare online): saxagliptin, alogliptin, sitagliptin e linagliptin vs placebo e linagliptin vs glimepiride<sup>172-175</sup>. Tutti e quattro gli studi controllati con placebo hanno dimostrato la non inferiorità, ma non la superiorità, degli inibitori di DPP-4 nell'endpoint primario di MACE. Nello studio SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus-Thrombolysis in Myocardial Infarction 53), il trattamento con saxagliptin ha comportato un aumento significativo del rischio di ospedalizzazione per HF rispetto al placebo<sup>176</sup>. Nello studio EXAMINE (Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Patients With Type 2 and Acute Coronary Syndrome) si è registrato un maggior numero di eventi di HF con alogliptin rispetto al placebo, anche se non ha raggiunto la significatività statistica<sup>177</sup>.

Queste osservazioni hanno portato allo sviluppo e al deposito normativo dei piani di analisi prospettica dell'HF per lo studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) e CARMELINA (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus), ognuno dei quali non ha evidenziato un aumento del rischio di HF associato

al trattamento con sitagliptin o linagliptin rispetto al placebo<sup>178,179</sup>. Nello studio CAROLINA (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes) di confronto diretto tra linagliptin e glimepiride, non sono state riscontrate differenze in nessun outcome CV o renale, pur osservandosi un maggior rischio di ipoglicemia con glimepiride<sup>180</sup>.

#### **5.3.2.2. Lixisenatide ed exenatide**

Degli otto GLP-1 RA valutati nei CVOT, due si sono dimostrati sicuri ma privi di beneficio incrementale. Nello studio ELIXA, il trattamento con lixisenatide alla dose di 10 o 20 µg/die è risultato non inferiore al placebo, ma senza alcun effetto significativo sul MACE a quattro punti (MACE a tre punti più ospedalizzazione per angina instabile) in pazienti con T2DM post-ACS<sup>158</sup>. Nello studio EXSCEL, condotto in pazienti con T2DM di cui il 73% con pregresso evento CV, il trattamento con exenatide a rilascio prolungato 2 mg una volta alla settimana si è dimostrato non inferiore, ma neanche superiore, rispetto al placebo in relazione all'outcome primario di morte CV, MI e ictus<sup>159</sup>.

#### **5.3.2.3. Insulina**

Due insuline basali sono state formalmente valutate in CVOT dedicati. Nello studio ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention), 12 537 pazienti (età media 63.5 anni) ad alto rischio di CVD con alterata glicemia a digiuno (IFG), alterata tolleranza al glucosio (IGT) o T2DM sono stati randomizzati al trattamento con insulina glargine titolata per raggiungere una glicemia a digiuno  $\leq 5.3$  mmol/l ( $\leq 95$  mg/dl) o alle cure standard<sup>86</sup>. Ad un follow-up mediano di 6.2 anni non sono state osservate differenze nell'incidenza dell'outcome CV tra i due gruppi.

Nello studio DEVOTE (A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events), trial randomizzato, in doppio cieco di confronto tra insulina degludec ad azione prolungata in monosomministrazione giornaliera e insulina glargine U100, sono stati arruolati 7637 pazienti con T2DM e ASCVD o ad alto rischio CV<sup>181</sup>. Ad un follow-up mediano di 1.8 anni, non è stata riscontrata una differenza significativa tra i due gruppi nell'endpoint composito primario costituito da morte CV, MI non fatale o ictus non fatale, ma è stata riportata una frequenza significativamente inferiore di ipoglicemia nel braccio randomizzato ad insulina degludec rispetto a quello randomizzato ad insulina glargine<sup>181</sup>.

#### **5.3.2.4. Glimepiride**

Sulla base dei risultati di non inferiorità di linagliptin vs placebo nello studio CARMELINA e di non inferiorità di linagliptin vs glimepiride nello studio CAROLINA, si potrebbe concludere che glimepiride molto probabilmente non differisce dal placebo per quanto riguarda la sicurezza CV<sup>180</sup>. Pertanto, l'incertezza che da tempo aleggia intorno alla sicurezza CV delle sulfoniluree potrebbe non essere più clinicamente rilevante per glimepiride, almeno nei pazienti con una minore durata del diabete come quelli arruolati nello studio CAROLINA (durata mediana del T2DM ~6 anni)<sup>182</sup>.

### 5.3.3. Considerazioni cardiovascolari sui farmaci ipoglicemizzanti di vecchia generazione non valutati in trial dedicati di outcome cardiovascolare

#### 5.3.3.1 Metformina

Nonostante la metformina sia stata da lungo tempo raccomandata come farmaco di prima scelta per il trattamento dell'iperglicemia nei pazienti con T2DM, non sono stati condotti studi randomizzati dedicati per valutarne in maniera rigorosa la sicurezza e l'efficacia CV. Gli studi randomizzati che hanno riportato l'outcome CV associato al trattamento con metformina hanno incluso per lo più un numero limitato di pazienti e di eventi CV, risultando quindi gravati da una scarsa potenza statistica e da una precisione statistica delle stime sostanzialmente incerta.

Lo studio randomizzato di più ampie dimensioni dai risultati più incoraggianti in termini di outcome CV a favore della metformina è stato uno studio randomizzato "nested" condotto in 753 pazienti inclusi nell'UKPDS, in sovrappeso o obesi al momento dell'arruolamento, che ha confrontato i target glicemici standard vs una strategia di riduzione intensiva della glicemia con metformina<sup>183</sup>. Ad un follow-up mediano di 10.7 anni, nei pazienti in sovrappeso e obesi con T2DM di nuova diagnosi senza pregressa CVD, il trattamento con metformina è risultato associato ad una riduzione dell'incidenza di MI del 39%, di morte coronarica del 50% e degli eventi di ictus del 41%. Tuttavia, in considerazione del fatto che nel braccio assegnato al trattamento con metformina dello studio UKPDS si sono verificati solamente 39 MI e 16 decessi per cause coronariche, la precisione di tali stime di efficacia rimane ampiamente incerta. Nello studio UKPDS, la randomizzazione iniziale al trattamento con metformina è risultata anche associata a una minore incidenza di MI e ad un miglioramento della sopravvivenza nel corso di ulteriori 8-10 anni di follow-up passivo<sup>132</sup>.

Nelle metanalisi di 13 studi clinici randomizzati che hanno valutato gli effetti CV della metformina vs placebo o vs controllo attivo, includendo anche i dati dell'UKPDS, nessuna delle differenze negli outcome CV valutati è risultata statisticamente significativa<sup>184</sup>. Gli HR aggregati (95% CI) sono risultati 0.96 (0.84-1.09) per mortalità da ogni causa, 0.97 (0.80-1.16) per mortalità CV, 0.89 (0.75-1.06) per MI, 1.04 (0.73-1.48) per ictus e 0.81 (0.50-1.31) per malattia vascolare periferica. Pur non riuscendo a dimostrare l'efficacia CV, i limiti superiori del CI di ciascun outcome analizzato sono rassicuranti dal punto di vista della sicurezza CV della metformina.

Tenuto conto dei risultati non conclusivi sugli effetti CV sopra descritti, la metformina non dovrebbe rappresentare un prerequisito per valutare l'opportunità del trattamento con inibitori di SGLT2 o GLP-1 RA per ottenere un beneficio CV. Tuttavia, la maggior parte dei pazienti arruolati nei CVOT condotti con inibitori di SGLT2 o GLP-1 RA era in trattamento con metformina. Pertanto, nei pazienti già in trattamento con metformina dovrebbero essere somministrati anche gli inibitori di SGLT2 e/o i GLP-1 RA, indipendentemente dalla necessità di un maggiore controllo della glicemia. Nei pazienti con T2DM e ASCVD che non assumono metformina, come trattamento di prima scelta dovrebbe essere somministrato un inibitore di SGLT2 e/o un GLP-1 RA, prendendo in considerazione la metformina in quei pazienti che successivamente possono necessitare di

un controllo glicemico più stretto. Questa raccomandazione di classe IIa per la metformina si basa sul peso dell'opinione degli esperti piuttosto che sul peso delle evidenze; i risultati di metanalisi di studi osservazionali indicano che le terapie combinate sono associate ad un migliore outcome CV, ma ciò non è supportato dai risultati delle metanalisi circoscritte agli studi randomizzati condotti in pazienti con T2DM e ASCVD, dove non è stato osservato un effetto statisticamente significativo della metformina per nessuno dei principali outcome CV<sup>184,185</sup>.

Nei pazienti senza ASCVD o TOD severo a rischio CV moderato-basso, il trattamento con metformina dovrebbe essere preso in considerazione sulla base dei dati derivati nei sottogruppi di pazienti in sovrappeso o obesi randomizzati nello studio UKPDS<sup>183</sup>. Nei pazienti senza ASCVD o TOD severo a rischio CV alto o molto alto, gli esperti della Task Force concordano nel ritenere che possa essere preso in considerazione il trattamento con metformina.

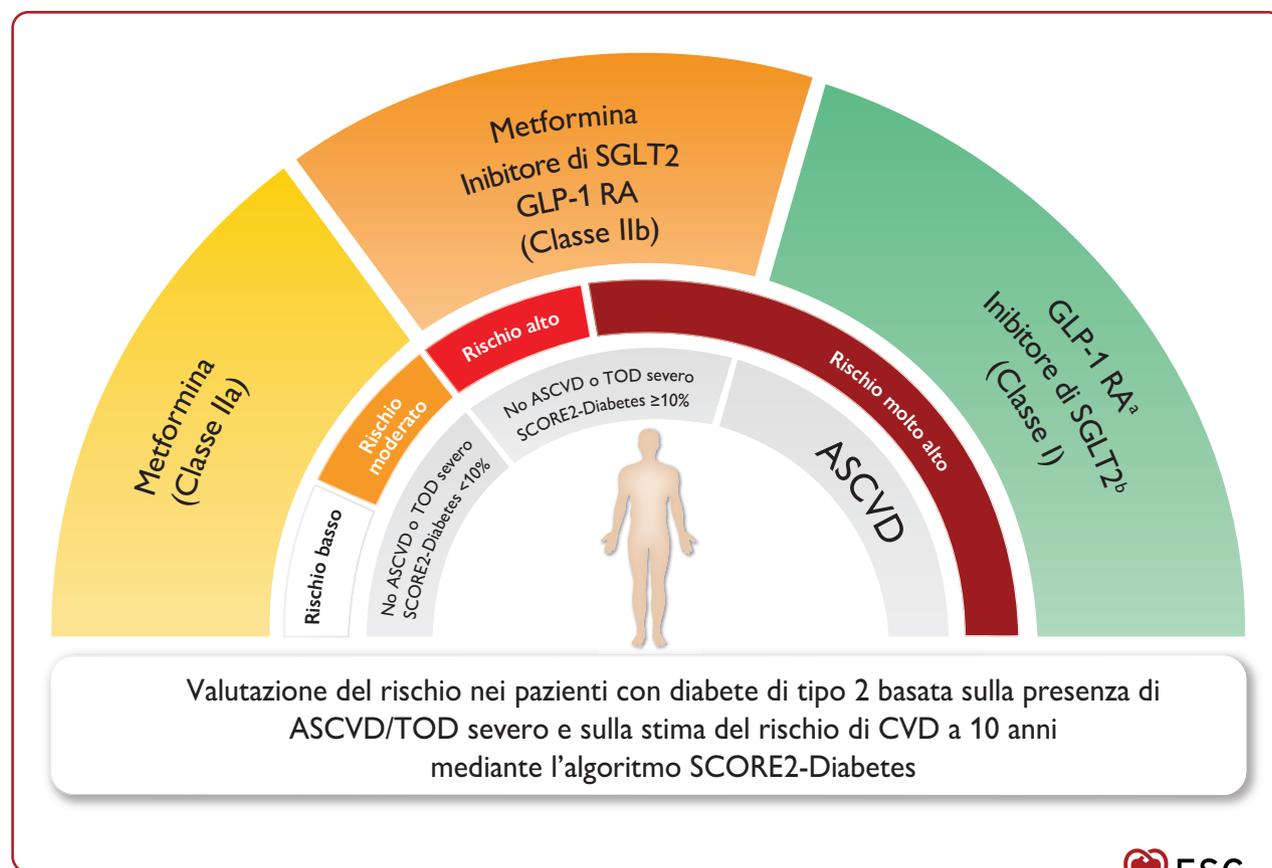
#### 5.3.3.2. Sulfoniluree

Ad eccezione della glimepiride, la cui sicurezza ed efficacia CV è stata confrontata con linagliptin nello studio CAROLINA, e della gliclazide a rilascio modificato, confrontata rispetto alle cure standard (che potevano includere anche il trattamento con altre sulfoniluree) nello studio ADVANCE, non sono state condotte valutazioni specifiche sulla sicurezza CV di altre sulfoniluree<sup>132,173,174,184</sup>. Nello studio UKPDS, che ha arruolato pazienti con T2DM di nuova diagnosi, le sulfoniluree clorpropamide e glibenclamide (nota anche come gliburide) non hanno avuto effetti significativi sull'outcome CV, ma in particolare non sono stati rilevati segnali allarmanti in termini di rischio CV<sup>127</sup>. In maniera analoga, nello studio ADVANCE che ha valutato un controllo glicemico intensivo vs le cure standard, i pazienti assegnati al braccio intensivo sono stati randomizzati a trattamento con gliclazide a rilascio modificato<sup>128</sup>. La strategia di controllo glicemico intensivo con gliclazide non ha determinato alcun miglioramento significativo dell'outcome CV, ma non sono stati osservati neppure problemi rilevanti di sicurezza CV. La relativa sicurezza CV della gliclazide e della glimepiride è in qualche modo supportata dai risultati di analisi contemporanee del mondo reale<sup>186</sup>.

### 5.3.4. Considerazioni particolari

#### 5.3.4.1. Ipoglicemia e rischio cardiovascolare

I risultati di numerosi studi hanno dimostrato che esiste un'associazione tra ipoglicemia ed eventi CV, con una sostanziale incertezza riguardo al fatto se tale relazione sia causale o debba semplicemente ritenersi un'associazione. I risultati degli studi randomizzati non depongono a sostegno di una relazione causale tra ipoglicemia ed outcome CV avverso. Ad esempio, nello studio DEVOTE l'insulina degludec rispetto all'insulina glargine ha determinato una riduzione del rischio di ipoglicemia, senza che ciò si traducesse in una differenza nel rischio CV<sup>181</sup>. Allo stesso modo, nello studio randomizzato CAROLINA, il trattamento con glimepiride è risultato associato a un numero significativamente maggiore di episodi ipoglicemici rispetto al trattamento con l'inibitore di DPP-4 linagliptin, ma non sono state osservate differenze nell'incidenza di MACE tra i due gruppi<sup>180</sup>. Per certi versi, i risultati di questi due studi sembrano invalidare il presupposto in base al quale la preven-



**Figura 7.** Trattamento ipoglicemizzante nei pazienti con diabete di tipo 2 per ridurre il rischio cardiovascolare basato sulla presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica/danno d'organo severo e sulla stima del rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes.

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare; GLP-1RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; s.c., per via sottocutanea; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2; TOD, danno d'organo; UACR, rapporto albumina/creatinina urinaria.

La classificazione del rischio è basata sulla presenza di ASCVD/TOD severo e sulla stima del rischio di malattia cardiovascolare a 10 anni mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes. Per i pazienti con ASCVD è riportata solo la raccomandazione di classe I. Le raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con T2DM e TOD severo sono riportate nella Sezione 9. Per TOD severo si intende eGFR <45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> indipendentemente dall'albuminuria; o eGFR 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e microalbuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadio A2); o proteinuria (UACR >300 mg/g; stadio A3) o presenza di malattia microvascolare in almeno tre differenti territori (es. microalbuminuria [stadio A2] associata a retinopatia e neuropatia).

<sup>a</sup>GLP-1 RA dal comprovato beneficio CV: liraglutide, semaglutide s.c., dulaglutide, efpeglenatide.

<sup>b</sup>Inibitori di SGLT2 dal comprovato beneficio CV: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin.

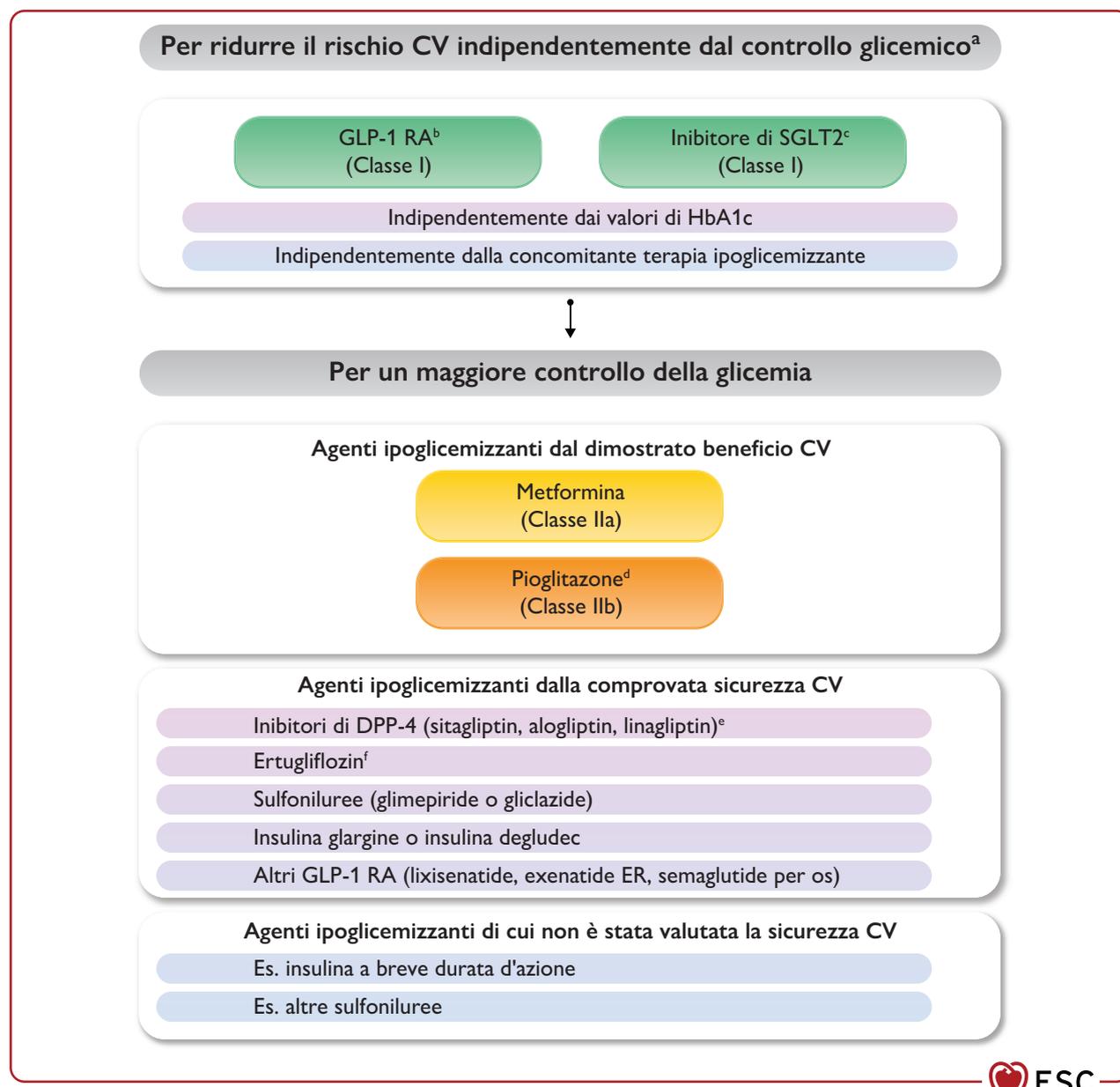
zione di stati ipoglicemici possa ridurre il rischio CV. Nelle analisi dei dati dello studio randomizzato TECOS di confronto tra sitagliptin vs placebo, l'insorgenza di ipoglicemia è risultata associata in maniera indipendente allo sviluppo successivo di eventi CV ma, cosa importante, era vero anche il contrario<sup>139</sup>. L'occorrenza di eventi CV non fatali è risultata associata in maniera indipendente allo sviluppo successivo di ipoglicemia. Analoghi risultati sono stati ottenuti anche in altri studi<sup>140,187,188</sup>.

Pertanto, sulla base dei dati disponibili, la relazione tra episodi di ipoglicemia e il rischio di eventi CV (e viceversa) sembra costituire più verosimilmente un'associazione piuttosto che una causalità, dove qualsiasi tipo di rischio va ad impattare sulla vulnerabilità e la fragilità dei pazienti ad alto rischio CV. Tuttavia, in alcuni pazienti, l'ipoglicemia può contribuire direttamente al rischio CV. Inoltre, cercare di evitare

l'insorgenza di stati ipoglicemici è comunque importante, dato che rappresenta un'esperienza spiacevole per il paziente e, nel caso di eventi gravi, può essere potenzialmente fatale qualora non sia disponibile l'assistenza di terze parti.

#### 5.3.4.2. Effetti sul peso corporeo

La scelta della terapia ipoglicemizzante è spesso influenzata dagli effetti sul peso corporeo nel caso in cui l'incremento o il calo ponderale rappresentino una priorità. Le insuline, le sulfoniluree e il pioglitazone inducono tutti un aumento del peso corporeo; la metformina, l'acarbiosio e gli inibitori di DPP-4 hanno un effetto neutro o possono al limite determinare un lieve calo ponderale; gli inibitori di SGLT2 e i GLP-1 RA sono associati a un calo ponderale clinicamente significativo, più marcato con i GLP-1 RA rispetto agli inibitori di SGLT2.



**Figura 8.** Trattamento ipoglicemizzante nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica per ridurre il rischio cardiovascolare.

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CKD, malattia renale cronica; CV, cardiovascolare; DPP-4, dipeptidil peptidasi-4; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; ER, a rilascio prolungato; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; s.c., per via sottocutanea; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

<sup>a</sup>Nei pazienti con ASCVD e T2DM si raccomanda il trattamento con GLP-1 RA e inibitori di SGLT2 che si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio CV, indipendentemente dai valori di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante. Qualora sia necessario un controllo glicemico più stringente, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con metformina e può essere preso in considerazione il trattamento con pioglitazone.

<sup>b</sup>GLP-1 RA dal comprovato beneficio CV: liraglutide, semaglutide s.c., dulaglutide, efpeglenatide.

<sup>c</sup>Inibitori di SGLT2 dal comprovato beneficio CV: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin.

<sup>d</sup>Il pioglitazone non dovrebbe essere utilizzato nei pazienti con scompenso cardiaco, così come deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con CKD in quanto, a fronte di ridotti valori di eGFR, si verifica frequentemente un'espansione del volume intravascolare e l'insorgenza di scompenso cardiaco.

<sup>e</sup>Gli inibitori di DPP-4 non dovrebbero essere utilizzati nei pazienti in trattamento con GLP-1 RA.

<sup>f</sup>Nello studio VERTIS CV ertugliflozin si è dimostrato sicuro in termini di MACE a 3 punti ma non è stato riportato alcun beneficio.

**Tabella 8 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento ipoglicemizzante nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica per ridurre il rischio cardiovascolare**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Si raccomanda di preferire l'impiego di agenti ipoglicemizzanti dal comprovato beneficio CV <sup>c,d</sup> , seguiti da quelli dalla comprovata sicurezza CV <sup>e</sup> rispetto agli agenti senza comprovato beneficio CV o senza comprovata sicurezza CV.	I	C
<b>Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2</b>		
Gli inibitori di SGLT2 dal comprovato beneficio CV <sup>c</sup> sono raccomandati nei pazienti con T2DM e ASCVD per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante <sup>71,150-152,155,189</sup> .	I	A
<b>Agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1</b>		
I GLP-1 RA dal comprovato beneficio CV <sup>d</sup> sono raccomandati nei pazienti con T2DM e ASCVD per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante <sup>70,72,161,163,164</sup> .	I	A
<b>Altri farmaci ipoglicemizzanti per ridurre il rischio cardiovascolare</b>		
Qualora sia necessario ottenere un migliore controllo della glicemia, nei pazienti con T2DM e ASCVD dovrebbe essere presa in considerazione la metformina.	Ila	C
Qualora sia necessario ottenere un migliore controllo della glicemia, nei pazienti con T2DM e ASCVD ma senza HF può essere preso in considerazione il pioglitazone <sup>165</sup> .	Ilb	B

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CV, cardiovascolare; DPP-4, dipeptidil peptidasi-4; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; HF, scompenso cardiaco; s.c., per via sottocutanea; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin

<sup>d</sup>Liraglutide, semaglutide s.c., dulaglutide, efpeglenatide.

<sup>e</sup>Metformina, pioglitazone, inibitori di DPP-4 (sitagliptin, alogliptin, linagliptin), glimepiride, gliclazide, insulina glargine, insulina degludec, ertugliflozin, lixisenatide, exenatide (a rilascio prolungato), semaglutide per os.

**Tabella 9 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento ipoglicemizzante nei pazienti con diabete di tipo 2 senza malattia cardiovascolare aterosclerotica o danno d'organo severo per ridurre il rischio cardiovascolare**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti con T2DM senza ASCVD o TOD severo <sup>c</sup> a rischio moderato-basso, per ridurre il rischio CV dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con metformina <sup>183</sup> .	Ila	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti con T2DM senza ASCVD o TOD severo <sup>c</sup> a rischio alto o molto alto, per ridurre il rischio CV può essere preso in considerazione il trattamento con metformina.	Ilb	C
Nei pazienti con T2DM senza ASCVD o TOD severo <sup>c</sup> ma con un rischio stimato di CVD a 10 anni <sup>d</sup> ≥10%, per ridurre il rischio CV può essere preso in considerazione il trattamento con un inibitore di SGLT2 o con un GLP-1 RA <sup>155,164</sup> .	Ilb	C

ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2; TOD, danno d'organo; UACR, rapporto albumina/creatinina urinaria.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

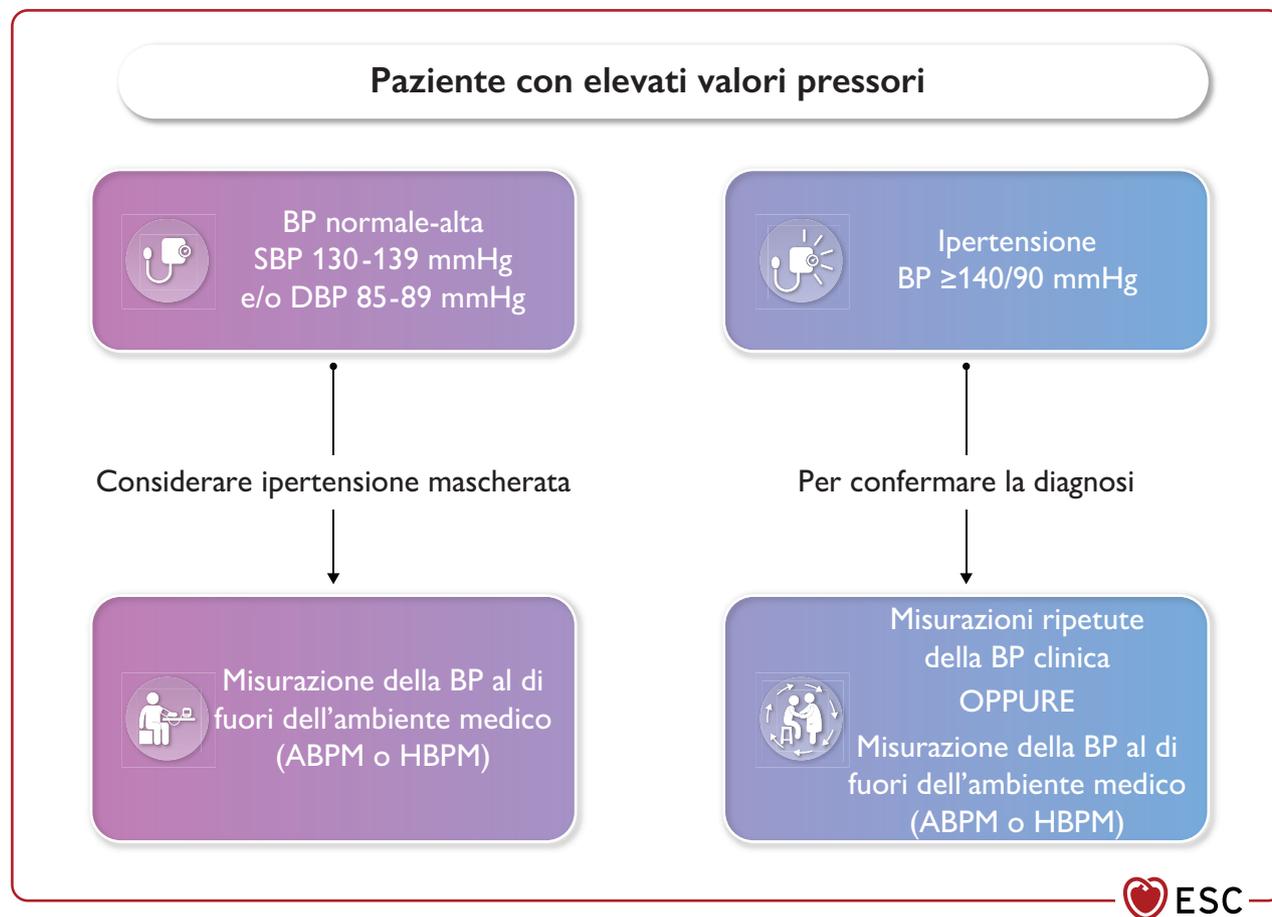
<sup>c</sup>Per TOD severo si intende eGFR <45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> indipendentemente dall'albuminuria; o eGFR 45-59 ml/min/1.73m<sup>2</sup> e microalbuminuria (UACR 30-300 mg/g; stadio A2); o proteinuria (UACR >300 mg/g; stadio A3) o presenza di malattia microvascolare in almeno tre differenti territori (es. microalbuminuria [stadio A2] associata a retinopatia e neuropatia).

<sup>d</sup>Mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes.

### 5.3.5. Implicazioni dei risultati dei trial di outcome cardiovascolare sui farmaci ipoglicemizzanti

Dalla pubblicazione dei risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME nel 2015, si è accumulato un numero sempre maggiore di evidenze derivate da una serie di CVOT sui farmaci ipoglicemizzanti utilizzati per il trattamento dei pazienti con T2DM, che hanno documentato un beneficio CV associato all'impiego degli inibitori di SGLT2 e dei GLP-1 RA nei pazienti affetti da ASCVD. I risultati combinati dei CVOT ottenuti con GLP-1 RA e inibitori di SGLT2 ne supportano la raccomandazione come trattamento di prima scelta in tutti i pazienti con T2DM con ASCVD, indipendentemente dalle decisioni relative al controllo glicemico (Figure 7 e 8). Così come la presenza di T2DM induce alla prescrizione di statine, agenti antitrombotici, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I)/antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) e di altre terapie per la riduzione del rischio CV indipendentemente dalle considerazioni sul controllo glicemico, lo stesso procedimento dovrebbe adesso applicarsi alla prescrizione degli inibitori di SGLT2 e/o dei GLP-1 RA.

A tutt'oggi restano ancora da definire chiaramente i meccanismi che sottendono ai benefici CV conferiti dai nuovi farmaci ipoglicemizzanti di comprovata efficacia. Per i GLP-1 RA, l'efficacia CV deriva dalla riduzione del rischio di eventi correlati alla ASCVD<sup>164</sup>. Il trattamento con empagliflozin e canagliflozin si è dimostrato efficace nel ridurre l'outcome composito di morte CV, MI e ictus, mentre tutti gli inibitori di SGLT2 hanno determinato una riduzione degli endpoint correlati all'HF (Sezione 7) e della progressione della malattia renale (Sezione 9)<sup>155,190</sup>. Pertanto, gli inibitori di SGLT2 sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF nei pazienti con T2DM con o a rischio di HF o affetti da CKD. Nei pazienti con T2DM di nuova diagnosi senza CVD o altri fattori di rischio CV maggiori che presentano un rischio CV moderato-basso, la scelta del farmaco ipoglicemizzante può essere dettata anche da altri fattori di maggiore rilevanza oltre all'attenuazione del rischio CV e renale, come la disponibilità, l'accessibilità,



**Figura 9.** Screening e diagnosi dell'ipertensione arteriosa nei pazienti diabetici.

ABPM, monitoraggio ambulatorio della pressione arteriosa; BP, pressione arteriosa; DBP, pressione arteriosa diastolica; HBPM, monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa; SBP, pressione arteriosa sistolica. Adattata da Williams et al., 2018<sup>93</sup>

gli effetti collaterali, i benefici in termini di peso corporeo, la tollerabilità e la facilità di utilizzo.

#### 5.4. Pressione arteriosa e diabete

Nelle ultime survey ESC/EURObservational Research Programme (EORP) EUROASPIRE, l'80% degli uomini e l'87% delle donne con diabete noto presentava storia di ipertensione arteriosa e il 74% degli uomini e l'81% delle donne con diabete di nuova diagnosi presentava storia di cardiopatia (CHD)<sup>191</sup>.

##### 5.4.1. Screening e diagnosi

In tutti i pazienti diabetici si deve assolutamente procedere alla misurazione periodica dei valori pressori mediante metodi standardizzati (Figura 9; Tabella 8). L'ipertensione deve essere confermata sulla base di misurazioni multiple dei valori pressori rilevati su entrambe le braccia ed eseguite nel corso di diversi giorni<sup>48,157</sup>. Nei pazienti con CVD e valori pressori >180/110 mmHg, la diagnosi di ipertensione può essere ragionevolmente posta in occasione di sola visita medica<sup>192</sup>. Per i dettagli sulla misurazione della BP si rimanda alle linee guida ESC/Società Europea dell'ipertensione Arteriosa (ESH) 2018 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa e alla Sezione 2.6.1 del materiale supplementare online<sup>193</sup>.

**Tabella 8.** Misurazione della pressione arteriosa.

Misurare la BP alla visita iniziale e ad ogni visita di follow-up (ad ogni visita clinica di routine).

Prima di iniziare le misurazioni della BP, il paziente deve essere seduto comodamente in una stanza tranquilla per 5 min. Rilevare tre misurazioni della BP a distanza di 1-2 min ciascuna ed effettuare ulteriori misurazioni unicamente se le prime due differiscono di oltre 10 mmHg, registrando la BP media delle ultime due rilevazioni.

Alla prima rilevazione, in tutti i pazienti misurare la BP 1 e 3 min dopo l'assunzione della posizione eretta per poter escludere l'ipotensione ortostatica. Le misurazioni pressorie in posizione eretta e distesa dovrebbero essere anche prese in considerazione anche alle visite successive.

Misurare possibilmente la BP al di fuori dell'ambiente medico mediante monitoraggio ambulatorio e/o domiciliare. Nei pazienti con BP clinica normale o normale-alta ma con HMOD o ad alto rischio cardiovascolare dovrebbe essere presa in considerazione l'ipertensione mascherata<sup>193</sup>.

BP, pressione arteriosa; HMOD, danno d'organo mediato dall'ipertensione.

#### 5.4.2. Target terapeutici

Negli RCT il conseguimento di valori pressori <140 mmHg per la SBP e <90 mmHg per la BP diastolica (DBP) si è dimostrato avere effetti favorevoli nei pazienti diabetici (con una riduzione dell'incidenza di ictus, eventi coronarici e patologie renali), anche se il target pressorio ottimale in questa popolazione è tuttora dibattuto. Nello studio UKPDS, i benefici osservati nel primo periodo di stretto controllo pressorio in termini di eventi macrovascolari, mortalità e complicanze microvascolari non sono risultati perdurare a 10 anni di follow-up, così come non si sono mantenute le differenze iniziali di BP tra i gruppi<sup>132</sup>. Gli RCT che hanno valutato i benefici e i rischi di una strategia antipertensiva intensiva vs il trattamento antipertensivo standard nei pazienti diabetici sono riassunti nella Tabella S10 del materiale supplementare online.

In una metanalisi di RCT nei quali erano stati arruolati pazienti con diabete o pre-diabete, una diminuzione della SBP a valori  $\leq 135$  mmHg rispetto a un controllo pressorio meno intensivo ha determinato una riduzione del RR di mortalità per tutte le cause del 10% (odds ratio [OR] 0.90; 95% CI 0.83-0.98), mentre un controllo pressorio più intensivo ( $\leq 130$  mmHg) è risultato associato a una maggiore riduzione dell'incidenza di ictus ma non di altri eventi<sup>194,195</sup>. Analogamente, il trattamento antipertensivo con il conseguimento di una SBP media di 138 mmHg è risultato associato ad una significativa riduzione della mortalità nei pazienti con T2DM, CAD, HF e ictus, mentre il conseguimento di una SBP media di 122 mmHg rispetto a valori pressori più elevati ha determinato una riduzione significativa solo degli eventi di ictus<sup>196</sup>. Pertanto, una riduzione della SBP a valori <130 mmHg sembrerebbe conferire dei benefici nei pazienti a rischio particolarmente elevato di eventi cerebrovascolari, come quelli con pregresso ictus<sup>193,194,196-200</sup>. Di contro, valori di SBP >140 mmHg o <120 mmHg sono risultati correlati a un rischio più elevato di outcome renali avversi nei pazienti con diabete rispetto a quelli senza diabete e ad alto rischio CV<sup>199-202</sup>.

Le linee guida ESC/ESH 2018 per la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa raccomandano di conseguire in tutti i pazienti diabetici valori di SBP  $\leq 130$  mmHg se tollerati ma mai <120 mmHg, e valori di DBP <80 mmHg ma mai <70 mmHg<sup>193</sup>. Nei pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) viene raccomandato di conseguire valori di SBP nel range di 130-140 mmHg se tollerati<sup>193</sup>. Tuttavia, alcuni dati recenti sembrano mettere in dubbio l'applicabilità di tali raccomandazioni a tutti i pazienti diabetici, evidenziando la necessità di definire eventualmente target pressori più individualizzati<sup>157,203,204</sup>.

Nelle linee guida ESC 2021 per la prevenzione delle CVD, per i pazienti diabetici in trattamento antipertensivo viene raccomandato di conseguire un target finale di SBP compreso tra 120 e 130 mmHg, o anche inferiore se tollerato, fino all'età di 69 anni<sup>48</sup>, mentre nei pazienti di età  $\geq 70$  anni vengono raccomandati valori di SBP <140 mmHg o anche <130 mmHg se tollerati. In tutti i pazienti in trattamento antipertensivo viene raccomandato un target di DBP <80 mmHg.

#### 5.4.3. Gestione dell'ipertensione arteriosa

##### 5.4.3.1. Effetti degli interventi sullo stile di vita e del calo ponderale

I regimi alimentari ricchi di verdura, frutta e latticini magri, come il modello di dieta mediterranea e il Dietary Approach to Stop Hypertension (che prevedono una riduzione del

consumo di sodio a <100 mmol/die e un incremento dell'introito di potassio) contribuiscono a migliorare il controllo pressorio<sup>205-207</sup>.

Gli interventi di allenamento fisico a lungo termine determinano una riduzione modesta ma significativa della SBP (-7 mmHg) e della DBP (-5 mmHg). In linea generale, la prescrizione dell'esercizio fisico mirata a conseguire un calo pressorio nei soggetti normotesi o ipertesi dovrebbe includere una combinazione di attività fisica prevalentemente aerobica con esercizio di resistenza dinamico<sup>208</sup>.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia bariatrica è stato riportato un netto miglioramento dei fattori di rischio CV (ipertensione, dislipidemia, diabete) associato ad un marcato calo ponderale<sup>209</sup>. Nello studio Look AHEAD, una perdita di peso del 5-10% si accompagnava ad una maggiore probabilità di ottenere una diminuzione di 5 mmHg dei valori di SBP e DBP rispetto ad una perdita di peso compresa tra >10% e <5%<sup>210</sup>. L'etnia e l'identità razziale sembrerebbero influire sulla frequenza delle complicanze CV<sup>193,211,212</sup>.

##### 5.4.3.2. Trattamenti farmacologici nei pazienti diabetici

Nei pazienti con SBP e/o DBP clinica  $\geq 140/90$  mmHg occorre instaurare una terapia farmacologica in combinazione con un trattamento non farmacologico. Si raccomanda di iniziare con una terapia di combinazione<sup>48</sup>. Può essere impiegato qualsiasi farmaco antipertensivo, anche se le evidenze disponibili depongono fortemente a favore degli inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS) (ACE-I, ARB), in particolare nei pazienti con evidenza di danno d'organo (albuminuria e ipertrofia ventricolare sinistra)<sup>213-216</sup>. Tuttavia, in una recente metanalisi, gli inibitori del RAS non si sono dimostrati superiori ad altre classi di farmaci antipertensivi nel ridurre la mortalità totale o CV e gli eventi renali<sup>217</sup>.

Per il controllo dei valori pressori si rende spesso necessaria una terapia farmacologica multipla con un inibitore del RAS e un calcio-antagonista (CCB) o un diuretico, mentre non è raccomandata la combinazione di un ACE-I con un ARB<sup>218</sup>. In qualsiasi fase del trattamento, qualora sussistano specifiche indicazioni, deve essere preso in considerazione l'uso dei beta-bloccanti, ad esempio in presenza di HF, angina, post-MI, AF o nelle giovani donne in gravidanza o che stanno pianificando una gravidanza<sup>193</sup>. Nell'ottica di migliorare l'aderenza al trattamento e di ottenere più rapidamente il controllo dei valori pressori dovrebbe essere valutata l'opportunità della terapia di combinazione di due o più farmaci a dosi fisse in compressa singola<sup>48,219</sup>.

Nei pazienti con HFpEF (di cui il 61% con diabete; analisi post-hoc dello studio PARAGON-HF [Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction]) con ipertensione apparentemente resistente (anche agli MRA), il trattamento con sacubitril/valsartan ha contribuito a conseguire un miglior controllo pressorio rispetto al trattamento con valsartan da solo<sup>220</sup>.

##### 5.4.3.3. Variazioni pressorie con agenti ipoglicemizzanti

Gli studi che hanno valutato i GLP-1 RA hanno dimostrato che questi farmaci sono efficaci nel ridurre i valori pressori, in parte in conseguenza del calo ponderale. Una diminuzione sostenuta della BP è stata osservata nei pazienti trattati con semaglutide (riduzione dose-dipendente della SBP: da -1.3 a -2.6 mmHg), a fronte tuttavia di un lieve incremento della frequenza cardiaca

(da +2 a 2.5 b/min)<sup>72</sup>. Effetti analoghi sono stati osservati in altri studi sui GLP-1 RA e nelle relative metanalisi<sup>161,221,222</sup>.

Rispetto ai GLP-1 RA, gli inibitori di SGLT2 inducono una maggiore diminuzione dei valori pressori senza comportare variazioni della frequenza cardiaca<sup>223-225</sup>. In una recente metanalisi che ha incluso sette RCT, il trattamento con inibitori di SGLT2 è risultato associato ad una riduzione media dei valori di SBP/DBP di 3.6/1.7 mmHg al monitoraggio ambulatorio delle 24h, con un'efficacia paragonabile al trattamento con idroclorotiazide a basse dosi<sup>224-226</sup>.

#### 5.4.4. Aspetti sesso-specifici

In linea generale, la diagnosi e il trattamento dell'ipertensione arteriosa non differiscono tra i due sessi, fatta eccezione per le donne in età fertile o in gravidanza nelle quali alcuni farmaci, come gli inibitori del RAS, possono avere effetti avversi sul feto, soprattutto nel primo periodo di gestazione<sup>227</sup>. Occorre inoltre tenere conto dei possibili effetti dei contraccettivi orali sulla BP<sup>48</sup>. Alcune evidenze derivate da RCT indicano che in gravidanza i target pressori dovrebbero essere compresi tra 110 a 135 mmHg per la SBP e tra 80 e 85 mmHg per la DBP<sup>228</sup>, come anche avvalorato dal recente studio CHAP (Chronic Hypertension and Pregnancy) sull'ipertensione cronica lieve in gravidanza, in cui il 16% delle donne era diabetica<sup>229</sup>. Una strategia antipertensiva mirata a conseguire valori pressori <140/90 mmHg è risultata correlata ad un miglior outcome della gravidanza senza un aumento del numero di bambini nati piccoli per l'età gestazionale.

Generalmente le donne mostrano maggiori differenze nei valori pressori e sono più frequentemente ipertese rispetto agli uomini al momento della diagnosi di diabete di tipo 2 e rispetto alle donne e agli uomini senza diabete di tipo 2, così come mostrano un peggior controllo pressorio successivamente<sup>191,230</sup>. Inoltre il danno d'organo mediato dall'ipertensione sesso-specifico è risultato associato ad un rischio estremamente elevato di HFpEF nelle donne, particolarmente se diabetiche<sup>231</sup>.

#### 5.5. Profilo lipidico e diabete

Il diabete si accompagna ad una serie alterazioni del profilo lipidico e delle apolipoproteine. I componenti principali sono costituiti da: livelli moderatamente elevati di trigliceridi (TG) plasmatici, lipoproteine ricche in TG (TRL) e colesterolo TLR, livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL-C) normali o lievemente elevati e ridotti livelli di colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL-C). Altre caratteristiche comprendono la struttura e la funzione delle lipoproteine, come le particelle LDL e HDL piccole e dense. Le stesse alterazioni si riscontrano anche nei pazienti con T1DM, la cui esposizione prolungata alla dislipidemia può indurre allo sviluppo di aterosclerosi già nell'adolescenza. Nel T1DM, elevati livelli di LDL-C sono stati osservati nei pazienti con glicemia non controllata, mentre elevati livelli di HDL-C possono avere effetti pro-infiammatori e quindi aterogenici anziché protettivi<sup>244</sup>. Nel T1DM ben controllato, i livelli di HDL-C tendono ad essere normali (o lievemente elevati), così come i TG sierici<sup>245</sup>.

##### 5.5.1. Target terapeutici

Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che elevati livelli di LDL-C e non-HDL-C e ridotti livelli di HDL-C si associano ad un aumentato rischio di eventi CV e di mortalità nei pazienti con e senza diabete<sup>246</sup>. Al contrario, gli RCT condotti

con agenti ipolipemizzanti in pazienti a rischio di eventi CV (inclusi i pazienti con T2DM) hanno dimostrato una riduzione proporzionale e lineare degli eventi CV e della mortalità per ogni riduzione di 1 mmol di LDL-C<sup>247</sup>. La terapia ipolipemizzante ha come obiettivo primario di ridurre i livelli di LDL-C.

**Tabella 10 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il controllo dei valori pressori nei pazienti diabetici**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Screening per l'ipertensione</b>		
In tutti i pazienti diabetici si raccomanda di eseguire misurazioni periodiche dei valori pressori <sup>c</sup> per identificare e trattare l'ipertensione così da ridurre il rischio cardiovascolare <sup>193,232,233</sup> .	I	A
<b>Target terapeutici</b>		
Il trattamento farmacologico antipertensivo è raccomandato nei pazienti diabetici con valori di BP clinica ≥140/90 mmHg <sup>196,202,234,235</sup> .	I	A
Nei pazienti diabetici si raccomanda di personalizzare il trattamento dell'ipertensione, mirando a conseguire un target di SBP di 130 mmHg o <130 mmHg se tollerato, ma non <120 mmHg. Nei soggetti anziani (>65 anni) si raccomanda di conseguire valori di SBP nel range di 130-139 mmHg <sup>196,236-238</sup> .	I	A
Un target di SBP <130 mmHg può essere preso in considerazione nei pazienti diabetici a rischio particolarmente alto di eventi cerebrovascolari per ridurre ulteriormente il rischio di ictus <sup>194-198,239,240</sup> .	IIb	B
<b>Trattamento e valutazione</b>		
Nei pazienti diabetici e ipertesi sono raccomandate le modifiche dello stile di vita (calo ponderale se in sovrappeso, attività fisica, ridotto consumo di alcool, restrizione sodica, elevato consumo di verdura e consumo di latticini magri) <sup>205-207,210</sup> .	I	A
Si raccomanda di iniziare il trattamento con l'associazione di un inibitore del RAS con un CCB o un diuretico tiazidico/similtiazidico <sup>196,213-216,218,241</sup> .	I	A
Nei pazienti diabetici in trattamento antipertensivo dovrebbe essere preso in considerazione l'automonitoraggio domiciliare della BP per verificare che i valori pressori siano adeguatamente controllati <sup>242</sup> .	IIa	B
Il monitoraggio ambulatorio della BP delle 24h dovrebbe essere preso in considerazione per valutare eventuali alterazioni del pattern pressorio, come ipertensione notturna e "dipping" ridotto o inverso della BP notturna, e per calibrare di conseguenza la terapia antipertensiva <sup>243</sup> .	IIa	B

BP, pressione arteriosa; CCB, calcio-antagonista; RAS, sistema renina-angiotensina; SBP, pressione arteriosa sistolica.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Possibilmente ad ogni visita.

L'obiettivo secondario di riduzione dei livelli di non-HDL-C dovrebbe essere preso in considerazione anche nei pazienti diabetici e con dislipidemie combinate, sebbene ci siano solamente pochi dati da studi interventistici. I target terapeutici nei pazienti diabetici differiscono a seconda del rischio CV (Sezione 4; Figura 10)<sup>48</sup>. In ragione della mancanza di evidenze, non è possibile fornire chiare raccomandazioni per i pazienti con T2DM a basso rischio CV.

### 5.5.2. Agenti ipolipemizzanti

#### 5.5.2.1. Statine

Le statine rappresentano tuttora la terapia di prima scelta per ridurre i livelli di LDL-C nei pazienti diabetici e dislipidemici, grazie alla loro efficacia nel prevenire gli eventi CV e nel ridurre la mortalità CV senza differenze nei due sessi<sup>248,249</sup>.

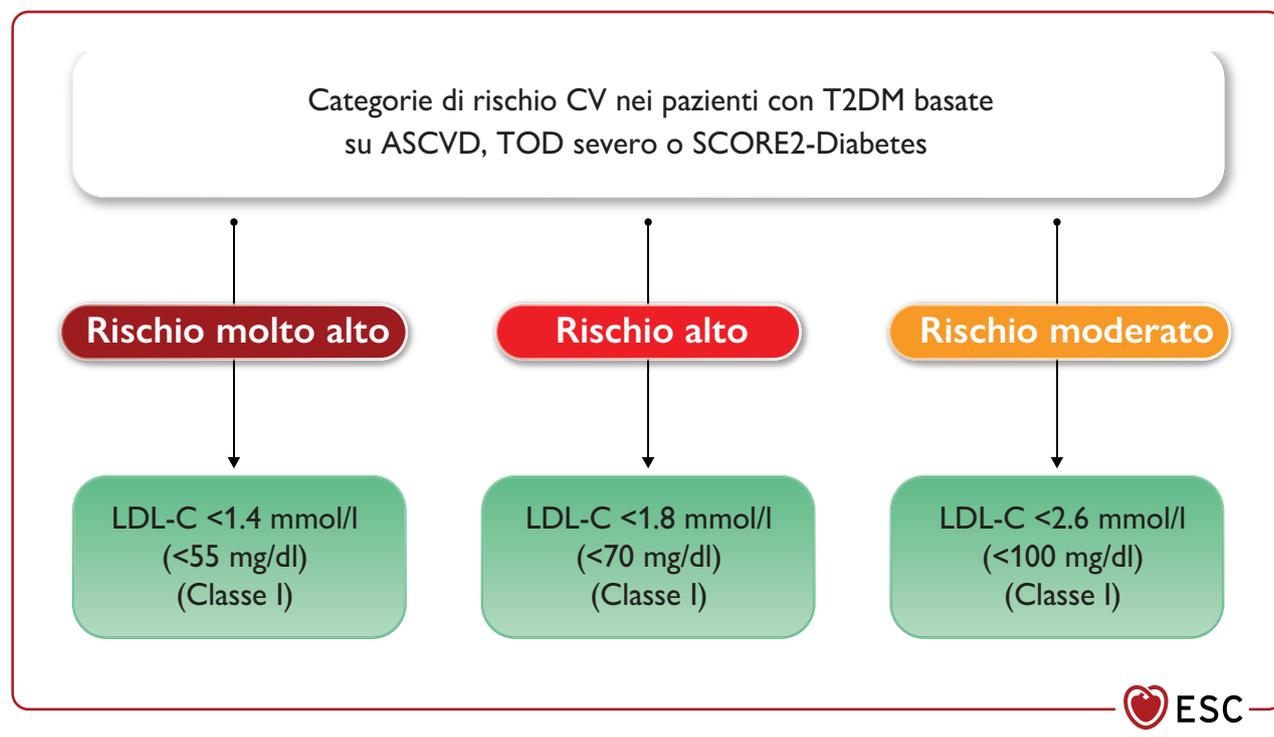
Le statine ad alta intensità (rosuvastatina e atorvastatina) sono indicate nei pazienti diabetici a rischio CV alto o molto alto, in quanto non solo riducono i livelli di LDL-C del 40-63% ma riducono anche significativamente l'incidenza di complicanze cerebrali e coronariche maggiori<sup>250</sup>. Questi benefici superano il potenziale effetto diabetogeno di tali farmaci, stimato in un aumento del rischio di diabete incidente del 9%, in particolar modo nei pazienti di età avanzata e in quelli già con fattori di rischio per lo sviluppo di diabete<sup>251,252</sup>. Questi effetti favorevoli sono stati osservati tanto nel T1DM quanto nel T2DM<sup>253-255</sup>.

Le statine sono sicure e generalmente ben tollerate. Gli eventi avversi soggettivi (quali affaticamento, mialgie e sintomi a carico del sistema nervoso) sono più frequenti di

quelli oggettivi dovuti all'effetto nocebo e gli effetti avversi si riscontrano più frequentemente nelle donne rispetto agli uomini<sup>256</sup>. La maggior parte dei casi di miopatia o rabdomiolisi si verificano per effetto di interazioni farmacologiche quando la statina viene prescritta ad un dosaggio superiore allo standard o in combinazione con gemfibrozil<sup>200</sup>. Le evidenze indicano che il 70-90% dei pazienti intolleranti alle statine riescono a riprendere successivamente il trattamento<sup>257</sup>.

#### 5.5.2.2. Ezetimibe

La riduzione dei livelli di LDL-C può essere ulteriormente intensificata con l'aggiunta alla terapia con statine dell'ezetimibe, che inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo<sup>258</sup>. Nello studio IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), il trattamento con simvastatina più ezetimibe in pazienti post-ACS ha determinato una riduzione significativa dei MACE (un composito di morte CV, MI non fatale, angina instabile con necessità di riospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica  $\geq 30$  giorni post-randomizzazione o ictus non fatale; HR 0.94; 95% CI 0.89-0.99), con un beneficio maggiormente evidente nel sottogruppo di pazienti diabetici (HR 0.85; 95% CI 0.78-0.94;  $p < 0.001$ )<sup>259,260</sup>. La combinazione di ezetimibe con una statina è quindi raccomandata nei pazienti diabetici con recente ACS, specie quando non sia possibile conseguire un target di LDL-C  $< 1.4$  mmol/l (55 mg/dl) con la sola statina. In un recente studio, nei pazienti adulti di giovane età è stato riportato un aumentato assorbimento



**Figura 10.** Valori target raccomandati di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità in base alla categoria di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2. ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CV, cardiovascolare; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; T2DM, diabete mellito di tipo 2; TOD, danno d'organo.

del colesterolo, suggerendo una maggiore efficacia dell'ezetimibe in questa popolazione, che deve comunque essere valutata nell'ambito di RCT dedicati<sup>261</sup>.

### 5.5.2.3. Inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9

Gli inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9) evolocumab e alirocumab sono anticorpi monoclonali che inducono una marcata riduzione dei livelli plasmatici di LDL-C, mediante la degradazione dell'attività del recettore delle LDL sulla superficie degli epatociti<sup>262</sup>. Negli studi FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) e ODYSSEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab), gli inibitori di PCSK9 somministrati in combinazione con le statine ad alta intensità (con o senza ezetimibe) hanno determinato una riduzione significativa dei MACE nei sottogruppi di pazienti diabetici con ASCVD<sup>263,264</sup>. In particolare, nel sottogruppo di pazienti diabetici inclusi nello studio FOURIER, il trattamento con evolocumab è risultato associato ad una riduzione del 17% del RR dell'endpoint primario composito di morte CV, MI, ictus, ospedalizzazione per angina instabile o rivascolarizzazione coronarica (HR 0.83; 95% CI 0.75-0.93;  $p=0.0008$ )<sup>263</sup>. Inoltre, nei pazienti diabetici con dislipidemia mista arruolati negli studi BANTING (Evaluation of Evolocumab Efficacy in Diabetic Adults With Hypercholesterolemia/Mixed Dyslipidemia) e BERSON (Safety and Efficacy of Evolocumab in Combination With Statin Therapy in Adults With Diabetes and Hyperlipidaemia or Mixed Dyslipidemia), il trattamento con evolocumab rispetto al placebo ha anche determinato una riduzione significativa di altri lipidi aterogenici (TG, non-HDL-C, particelle contenenti apolipoproteina B)<sup>265,266</sup>.

Nello studio ODYSSEY OUTCOMES, nel sottogruppo di pazienti con ACS e T2DM ( $n=5444$ ) trattati con alirocumab è stata riportata una riduzione significativa dell'incidenza dell'endpoint composito di morte CV, MI, ictus o ospedalizzazione per angina instabile<sup>267</sup>. Nei pazienti diabetici arruolati nello studio ODYSSEY DM-DYSLIPIDEMIA (Efficacy and Safety of Alirocumab Versus Usual Care on Top of Maximally Tolerated Statin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Mixed Dyslipidemia), alirocumab, in aggiunta al trattamento con statine alle dosi massime tollerate, è risultato anche più efficace dell'ezetimibe, del fenofibrato e della terapia non ipolipemizzante nel ridurre il non-HDL-C e altri lipidi aterogenici<sup>268</sup>.

In una metanalisi di Khan et al.<sup>269</sup> non è stata evidenziata una significativa associazione tra inibitori di PCSK9 e diabete di nuova insorgenza (HR 1.00; 95% CI 0.93-1.07;  $p=0.96$ ;  $I^2=0\%$ ), ma di contro è stato confermato un modesto rischio di diabete incidente con le sole statine (HR 1.10; 95% CI 1.05-1.15;  $p<0.001$ ;  $I^2=0\%$ ).

### 5.5.2.4. Fibrati e altri farmaci ipoglicemizzanti

Il potenziale utilizzo dei fibrati per ridurre i livelli di TG è abbastanza limitato, a causa del rischio di miopatia quando somministrati in combinazione con le statine e dello scarso beneficio dimostrato negli RCT, ad esclusione di un'analisi per sottogruppi nella quale erano stati inclusi soggetti con livelli di TG molto elevati<sup>200,270,271</sup>. Il pemafibrato è un nuovo

modulatore selettivo del recettore- $\alpha$  attivato dai proliferatori dei perossisomi con un rapporto rischio-beneficio superiore rispetto ai fibrati convenzionali<sup>272</sup>. Uno studio di fase 3 volto a valutare l'efficacia del pemafibrato nella prevenzione dei MACE in pazienti diabetici è stato interrotto anticipatamente per futilità<sup>273</sup>.

Qualora i livelli di TG permangano elevati anche con un regime a base di statine, l'icosapent etile, un estere etile stabile dell'acido eicosapentaenoico, sarebbe da preferire rispetto ad altri acidi grassi omega-3 alla dose di 2 g bid, tenuto conto del suo impatto favorevole sull'outcome CV riportato nello studio REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial), dove il beneficio è risultato analogo nei pazienti sia con diabete (58%) che senza diabete ( $p$  per interazione = 0.29)<sup>274</sup>. Tale beneficio si è mantenuto significativo anche considerando un lieve aumento dell'LDL-C e della proteina C-reattiva ad alta sensibilità dovuto all'effetto dell'olio minerale utilizzato nel braccio placebo<sup>275,276</sup>.

## 5.5.3. Nuovi farmaci ipolipemizzanti

### 5.5.3.1. Inclisiran

L'inclisiran inibisce la sintesi epatica di PCSK9 con un effetto duraturo<sup>277</sup>. Nei due studi di fase 3 ORION-10 e ORION-11 (Inclisiran for Participants With Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol) che hanno incluso pazienti in terapia statinica con elevati livelli di LDL-C e ASCVD o almeno un equivalente di rischio di ASCVD, il trattamento con inclisiran ha determinato un'ulteriore riduzione dell'LDL-C del 50%<sup>278</sup>. Tale beneficio è stato riscontrato nei pazienti diabetici di entrambi gli studi, e gli endpoint di outcome CV sono attualmente in fase di valutazione in uno studio di fase 3 che prevede l'arruolamento di pazienti con ASCVD (studio ORION-4)<sup>279</sup>.

### 5.5.3.2. Acido bempedoico

L'acido bempedoico è un pro-farmaco che riduce la sintesi del colesterolo inibendo l'adenosina trifosfato (ATP) citrato liasi epatica, con effetti collaterali muscoloscheletrici estremamente limitati<sup>280</sup>. Nello studio CLEAR Harmony (Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid, an ACL-Inhibiting Regimen), l'aggiunta dell'acido bempedoico alla terapia statinica ha ridotto significativamente i livelli di LDL-C (-16.5%) nei pazienti con ASCVD o ipercolesterolemia familiare, con risultati analoghi nel sottogruppo di pazienti diabetici (-19.1%)<sup>267</sup>. Come evidenziato in una successiva metanalisi, l'acido bempedoico non ha comportato lo sviluppo di diabete di nuova insorgenza, né ha determinato un peggioramento del diabete preesistente<sup>281</sup>. Nello studio CLEAR Outcomes sono stati arruolati pazienti ad alto rischio CV che non potevano o non volevano assumere statine e sono stati randomizzati ad acido bempedoico o placebo. Dei 6992 pazienti assegnati al braccio di trattamento, il 45% era affetto da T2DM. Ad un follow-up di 40.6 mesi, l'acido bempedoico è risultato associato ad una riduzione significativa dell'incidenza dell'endpoint composito primario costituito da morte CV, MI non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione coronarica ma ad una maggiore incidenza di alcuni eventi avversi (gota e colelitiasi). Da sottolineare che i risultati dello studio sono stati resi noti solo poco prima che venissero finalizzate queste linee guida e, pertanto, non è stato possibile includerli<sup>282</sup>.

**Tabella 11 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento delle dislipidemie nei pazienti diabetici**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Target lipidici</b>		
Nei pazienti con T2DM a rischio CV moderato si raccomandano valori target di LDL-C <2.6 mmol/l (<100 mg/dl) <sup>248,249</sup> .	I	A
Nei pazienti con T2DM ad alto rischio CV si raccomandano valori target di LDL-C <1.8 mmol/l (<70 mg/dl) e una riduzione di LDL-C di almeno il 50% <sup>248,249</sup> .	I	A
Nei pazienti con T2DM a rischio CV molto alto si raccomandano valori target di LDL-C <1.4 mmol/l (<55 mg/dl) e una riduzione di LDL-C di almeno il 50% <sup>248,249</sup> .	I	B
Nei pazienti con T2DM si raccomanda un target secondario di non-HDL-C <2.2 mmol/l (<85 mg/dl) se a rischio CV molto alto e <2.6 mmol/l (<100 mg/dl) se a rischio CV alto <sup>283-285</sup> .	I	B
<b>Trattamento ipolipemizzante</b>		
Il trattamento con statine è raccomandato come terapia ipolipemizzante di prima scelta nei pazienti diabetici con elevati livelli di LDL-C, la cui somministrazione deve essere stabilita sulla base del profilo di rischio CV individuale e dei valori target di LDL-C (o di non-HDL-C) raccomandati <sup>247-249</sup> .	I	A
Il trattamento con inibitori di PCSK9 è raccomandato nei pazienti a rischio CV molto alto che mostrano livelli di LDL-C persistentemente elevati nonostante terapia combinata con statine alle dosi massime tollerate ed ezetimibe o nei pazienti con intolleranza alle statine <sup>267,286</sup> .	I	A
In caso di mancato raggiungimento dei valori target di LDL-C con le statine si raccomanda la terapia combinata con ezetimibe <sup>259,260</sup> .	I	B
In caso di intolleranza a qualsiasi regime di trattamento con statine (anche dopo ripresa della terapia) dovrebbe essere preso in considerazione di associare un inibitore di PCSK9 all'ezetimibe <sup>287,288</sup> .	Ila	B
In caso di intolleranza a qualsiasi regime di trattamento con statine (anche dopo ripresa della terapia) dovrebbe essere preso in considerazione l'ezetimibe <sup>259,260</sup> .	Ila	C
Nei pazienti con ipertrigliceridemia può essere presa in considerazione la terapia di combinazione con alte dosi di icosapent etile (2 g bid) e statine <sup>c274</sup> .	Ilb	B

bid, due volte al giorno; CV, cardiovascolare; HDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>ipertrigliceridemia: trigliceridi 150-499 mg/dl sulla base dei criteri di inclusione dello studio REDUCE-IT.

## 5.6. Terapia antitrombotica e diabete

Diversi meccanismi contribuiscono all'attivazione piastrinica e alla coagulazione nel diabete (Figura 11). La farmacologia dei diversi agenti antitrombotici è riportata nella Sezione 2.7 e nelle Figure S1-S5 del materiale supplementare online.

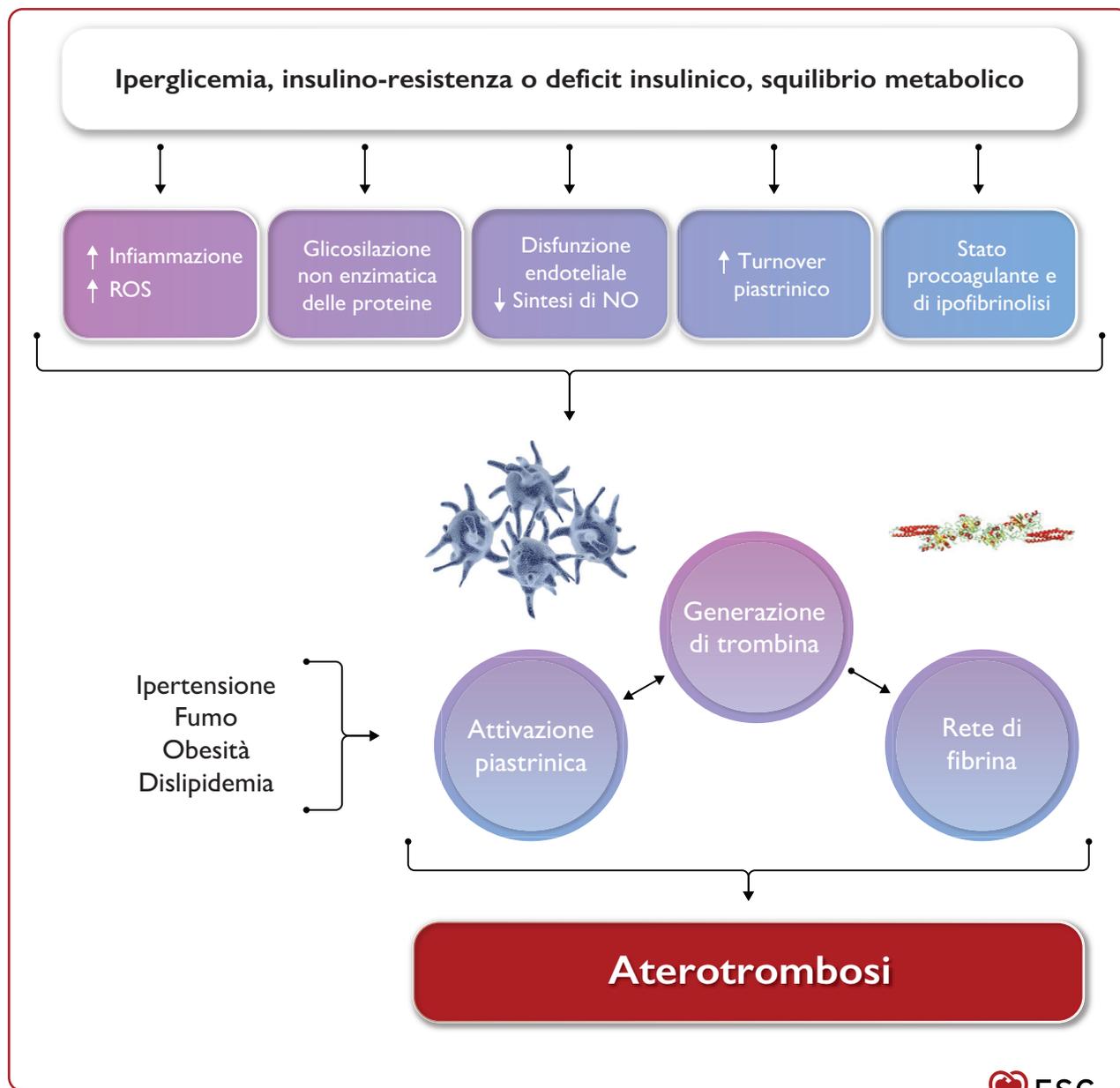
### 5.6.1. Pazienti senza storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica sintomatica o progressa rivascolarizzazione

La più ampia metanalisi di dati individuali di 95 000 pazienti a rischio CV intermedio (MACE 0.57%/anno) derivati da sei RCT comprendeva 3818 (4%) pazienti diabetici. Nell'intera coorte, nei pazienti in trattamento con acido acetilsalicylico (ASA) a basse dosi è stata osservata una riduzione significativa dei MACE rispetto al gruppo di controllo (riduzione del rischio assoluto [ARR] 0.06%/anno; p=0.0001), a fronte di un incremento dell'incidenza di sanguinamenti maggiori extracranici (0.10% vs 0.07%/anno; aumento del rischio assoluto 0.03%/anno; p<0.0001; Tabella S11 del materiale supplementare online)<sup>291</sup>. Un profilo di rischio-beneficio di analoga proporzione è stato riportato anche nel sottogruppo di pazienti diabetici (Tabella S11 del materiale supplementare online).

Lo studio ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) è stato il più ampio RCT controllato vs placebo, dotato di adeguata potenza statistica, che abbia valutato il trattamento con ASA a basse dosi in pazienti con T1DM o T2DM (n=15480) senza evidente CVD<sup>292</sup>. Ad un follow-up di 7.4 anni, nel gruppo randomizzato ad ASA è stata osservata una riduzione significativa dell'incidenza di eventi vascolari severi rispetto al gruppo placebo (8.5% vs 9.6%; RR 0.88; 95% CI 0.79-0.90; p=0.01; numero di pazienti da trattare per prevenire un evento [NNT] 91; Tabella S11 del materiale supplementare online), con un beneficio relativo analogo a quello riscontrato nella precedente metanalisi<sup>291</sup>. I sanguinamenti maggiori di tipo 3-5 secondo la classificazione del Bleeding Academic Research Consortium (BARC) (Figura S6 del materiale supplementare online) si sono verificati nel 4.1% vs 3.2% dei pazienti nel gruppo ASA vs placebo (RR 1.29; 95% CI 1.09-1.52; p=0.003; numero di pazienti da trattare per ottenere un effetto avverso [NNH] 111). L'eccesso di sanguinamenti maggiori associato al trattamento con ASA è stato in gran parte di natura gastrointestinale, senza differenze nei sanguinamenti fatali, intracranici e oculari. Il rapporto NNT/NNH è risultato pari a 0.8. L'analisi prespecificata per sottogruppi basata sullo score di rischio vascolare al basale non ha mostrato differenze nell'ambito dell'intera popolazione (Figura S7 del materiale supplementare online).

Nello studio ASCEND il beneficio conferito dall'ASA è stato rilevato in aggiunta alla terapia statinica (75% dei pazienti) e/o antipertensiva (~60% dei pazienti)<sup>292</sup>. In linea con tali osservazioni, una recente metanalisi di dati individuali di 18162 pazienti con più fattori di rischio CV e senza pregressa ASCVD (rischio annuo dell'1.7%) ha evidenziato un beneficio significativo dell'ASA a basse dosi, incrementale rispetto alla terapia ipolipemizzante e antipertensiva. Tali risultati sono stati riscontrati anche in un sottogruppo di pazienti diabetici (Tabella S11 del materiale supplementare online)<sup>293</sup>.

Ad un'analisi di 9.2 anni di follow-up dello studio ASCEND, è stato confermato che la somministrazione di ASA non comporta un aumentato rischio di demenza incidente, evidenziando una tendenza verso una riduzione (HR 0.89; 95% CI 0.75-1.06), confermata successivamente da una metanalisi di tre ampi RCT di prevenzione primaria (HR 0.92; 95% CI 0.84-1.01; p=0.09)<sup>294</sup>.



**Figura 11.** Meccanismi che contribuiscono alle alterazioni dell'attivazione piastrinica e al processo di aterotrombosi nei pazienti diabetici.

↑, aumento; ↓, riduzione; NO, ossido nitrico; ROS, specie reattive dell'ossigeno<sup>289,290</sup>.

La figura illustra i principali fattori che determinano l'attivazione piastrinica con conseguente sviluppo di aterotrombosi nei pazienti diabetici. Stati infiammatori, disturbi metabolici, la presenza di disfunzione endoteliale e un alterato turnover piastrinico comportano un insieme di piastrine caratterizzate da accelerata attivazione, aumentata generazione di trombina e soppressione del sistema fibrinolitico. La produzione di trombina da parte delle piastrine e la trombina generata *de novo* dall'attivazione della coagulazione amplificano ulteriormente l'attivazione piastrinica con conseguente formazione della rete di fibrina, rivestendo così un ruolo cruciale nell'aumentare il rischio di trombotosi nei soggetti diabetici.

In alcuni studi osservazionali prospettici di ampie dimensioni, la quantificazione del CAC è stata indicata come biomarker non invasivo per identificare i pazienti asintomatici a più alto rischio di ASCVD o rivascolarizzazione, con o senza diabete, che possono trarre un maggior beneficio dal trattamento con ASA<sup>295</sup>. Alcuni studi in corso stanno valutando la rilevanza del CAC score e dei relativi valori soglia nel migliorare la prevenzione primaria, anche nei pazienti diabetici asintomatici<sup>296-298</sup>.

In sintesi, nei pazienti diabetici senza storia di ASCVD sintomatica o pregressa rivascolarizzazione, per la prevenzione di un primo evento vascolare severo può essere preso in considerazione il trattamento con ASA (75-100 mg/die), ma nei pazienti diabetici con ASCVD asintomatica (inclusa la CAD accertata ai test di imaging) e a rischio CV più elevato, il beneficio netto dell'inibizione piastrinica con ASA può rivelarsi maggiore e, pertanto, la terapia deve essere definita su base individuale.

**Tabella 12 delle raccomandazioni – Raccomandazione per i pazienti diabetici senza storia di malattia cardiovascolare aterosclerotica sintomatica o pregressa rivascularizzazione**

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti adulti con T2DM senza storia di ASCVD sintomatica o pregressa rivascularizzazione, in assenza di chiare controindicazioni <sup>c</sup> può essere presa in considerazione la somministrazione di ASA (75-100 mg/die) per prevenire l'occorrenza di un primo evento vascolare severo <sup>292,293</sup> .	IIb	A

ASA, acido acetilsalicilico; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Elevato rischio di sanguinamento dovuto ad emorragia gastrointestinale o ulcera peptica negli ultimi 6 mesi, patologia epatica in atto (es. cirrosi, epatite attiva) o storia di allergia all'ASA.

### 5.6.2. Pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o pregressa rivascularizzazione senza indicazione a terapia anticoagulante orale a lungo termine

#### 5.6.2.1. Sindromi coronariche croniche

I pazienti diabetici con CAD significativa documentata o con pregressa rivascularizzazione sono ad altissimo rischio CV e, pur in assenza di RCT ad hoc, si raccomanda la terapia con ASA a basse dosi (75-100 mg/die)<sup>48,299</sup>. In entrambi gli studi ADAPTABLE (Aspirin Dosing: A Patient-Centric Trial Assessing Benefits and Long-term Effectiveness) e CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Intervention), il trattamento con ASA a basso dosaggio (75-100 mg/die) o a dosaggio 3-4 volte superiore (300-325 mg/die) è risultato avere un'analoga efficacia sia nei pazienti con sindrome coronarica cronica (CCS) sia nei pazienti con ACS<sup>300,301</sup>.

Nei pazienti intolleranti all'ASA in alternativa può essere utilizzato il clopidogrel, così come il clopidogrel può essere somministrato in combinazione con l'ASA a basse dosi (clopidogrel 75 mg/die e ASA 75-100 mg/die) come duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) nei pazienti con CCS sottoposti a procedura coronarica percutanea (PCI).

Lo studio THEMIS (Effect of Ticagrelor on Health Outcomes in Diabetes Mellitus Patients Intervention Study) ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta dell'inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> ticagrelor (60 mg bid) o del placebo rispetto alla sola ASA (75-150 mg/die) in 19220 pazienti diabetici con storia di PCI o bypass aortocoronarico (CABG) o con stenosi documentata (≥50%) in almeno un'arteria coronaria, senza pregresso MI o ictus (Tabella S11 del materiale supplementare online)<sup>302</sup>. Ad un follow-up mediano di 3.3 anni, nei pazienti randomizzati a trattamento con ticagrelor rispetto a quelli del gruppo placebo è stata osservata una riduzione marginale dell'RR del 10% dell'endpoint primario di efficacia costituito da morte CV, MI o ictus, a fronte tuttavia di un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori intracranici secondo la classificazione Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI). Nei sottogruppi prespecificati dei pazienti con pregresso CABG o PCI è stato riscontrato un analogo profilo di rischio-beneficio<sup>302,303</sup>. Il rapporto NNT/NNH è risultato pari a 1.5. Pertanto, in questo contesto, l'aggiunta di ticagrelor all'ASA si associa ad un profilo di rischio-beneficio sfavorevole.

Nello studio COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies), che ha arruolato 27395 pazienti con ASCVD stabile (pregresso MI, CAD sintomatica e/o PAD), la combinazione di ASA a basse dosi con rivaroxaban a bassissima dose (2.5 mg bid) è risultata superiore all'ASA da sola e al placebo nel prevenire l'occorrenza di MACE (4.1% vs 5.4%; HR 0.76; 95% CI 0.66-0.86; p<0.001; NNT 77)<sup>304</sup>; di contro è stata osservata un'incidenza più elevata di sanguinamenti maggiori, ma non fatali o intracranici, secondo la classificazione dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (1.9% vs 3.1%; HR 1.70; 95% CI 1.40-2.05; p<0.001; NNH 83), con un rapporto NNT/NNH pari a 0.9 (Figura S7 del materiale supplementare online). Il profilo di rischio-beneficio proporzionale nel sottogruppo di pazienti diabetici (38%) è risultato analogo a quello della popolazione totale. Sulla base di tali dati, nei pazienti con diabete e CCS o PAD sintomatica che non presentano un elevato rischio emorragico, per la prevenzione a lungo termine di eventi vascolari severi dovrebbe essere presa in considerazione la combinazione di rivaroxaban a bassissimo dosaggio con ASA a basse dosi<sup>304,305</sup>. I dati attualmente disponibili relativi a tale terapia di combinazione si estendono ad un periodo di 47 mesi, oltre al quale la prosecuzione del trattamento deve essere determinata su base individuale, valutando periodicamente il rischio trombotico vs quello emorragico.

#### 5.6.2.2. Sindrome coronarica acuta

**5.6.2.2.1. Gestione periprocedurale.** Per i dettagli sulla gestione periprocedurale dei pazienti con ACS o sottoposti a PCI, compreso l'uso di inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, cangrelor, eparine o bivalirudina, si rimanda alle linee guida ESC/European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) 2018 sulla rivascularizzazione miocardica<sup>299,306-308</sup>.

**5.6.2.2.2. Gestione post-procedurale.** Nei pazienti con ACS sottoposti a PCI, la DAPT per 12 mesi con ASA a basse dosi e prasugrel o ticagrelor si è dimostrata superiore alla DAPT con clopidogrel nei vari sottogruppi di pazienti diabetici dei relativi RCT, con un profilo di rischio-beneficio simile a quello della popolazione totale di ciascuno studio (Tabelle S12 e S13 del materiale supplementare online)<sup>309-312</sup>. Pur con i limiti che contraddistinguono le analisi per sottogruppi, i pazienti diabetici in DAPT con ASA a basse dosi e prasugrel tendevano ad avere un profilo di rischio-beneficio più favorevole<sup>312</sup>. Nello studio in aperto ISAR-REACT 5 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment), che ha randomizzato 4018 pazienti con ACS a prasugrel o ticagrelor in aggiunta ad ASA, il prasugrel è risultato più efficace del ticagrelor nel ridurre l'incidenza di MACE senza comportare un incremento dei sanguinamenti maggiori, con effetti simili nel sottogruppo di pazienti diabetici (n=892; 22%; Tabella S12 del materiale supplementare online)<sup>313</sup>.

Pertanto, nei pazienti diabetici con ACS è da preferire la DAPT con ASA a basse dosi in associazione a prasugrel o ticagrelor anziché clopidogrel (Tabella S12 del materiale supplementare online)<sup>309-312</sup>, a meno che il paziente non sia ritenuto ad altissimo rischio emorragico. Da sottolineare che i pazienti con T2DM presentano una ridotta produzione del metabolita attivo del clopidogrel rispetto ai pazienti senza diabete (Sezione 2.7 del materiale supplementare online)<sup>323,324</sup>. Inoltre, nei pazienti con pregresso episodio di emorragia intracranica è controindicato il trattamento sia con prasugrel che con ticagrelor.

Nei pazienti diabetici con ACS non candidati a rivascolarizzazione cardiaca, è raccomandata la DAPT per 12 mesi con ASA (75-100 mg/die) e un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub>, preferibilmente ticagrelor piuttosto che clopidogrel<sup>314,315</sup>.

**5.6.2.2.3. Prolungamento della DAPT post-ACS.** Nello studio GLOBAL-LEADERS (A Clinical Study Comparing Two Forms of Antiplatelet Therapy After Stent Implantation), nell'intera coorte di pazienti così come nel sottogruppo di pazienti diabetici (25% della popolazione esaminata), la monoterapia con ticagrelor per 24 mesi post-ACS non si è dimostrata più efficace, né più sicura della DAPT standard per 12 mesi seguita da ASA a basse dosi in monoterapia per ulteriori 12 mesi<sup>316</sup>.

Nello studio PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54), di confronto tra terapia prolungata con ticagrelor (60 o 90 mg bid) vs placebo in aggiunta ad ASA a basse dosi in pazienti con storia di MI verificatosi 1-3 anni prima dell'arruolamento e con ulteriori fattori di rischio cardiovascolare<sup>317</sup>, il ticagrelor a basso dosaggio (60 mg) ha determinato una riduzione dell'incidenza di MACE rispetto al placebo (7.77% vs 9.04%; HR 0.84; 95% CI 0.74-0.95; p=0.004; NNT 79), senza differenze nel sottogruppo dei pazienti diabetici, a fronte tuttavia di un aumento significativo dei sanguinamenti maggiori TIMI (2.3% vs 1.06%; HR 2.32; 95% CI 1.68-3.21; NNH 81), dei casi di dispnea, degli eventi avversi gravi e dei tassi di sospensione della terapia<sup>317</sup>. Sulla base di tali dati, nei pazienti diabetici che hanno tollerato la DAPT senza manifestare sanguinamenti maggiori dovrebbe essere preso in considerazione il prolungamento della DAPT oltre i 12 mesi fino a 3 anni<sup>63,317,318</sup>. In tutti gli studi che hanno valutato gli effetti della DAPT prolungata a pieno dosaggio, il follow-up mediano è stato di 18 mesi (range interquartile 12-24 mesi), con un'esposizione massima alla DAPT non superiore ai 36 mesi<sup>318</sup>. Non sono disponibili dati sufficienti sulla sicurezza e l'efficacia della DAPT con ticagrelor a dosi ridotte oltre i 3 anni, soprattutto in riferimento al significativo aumento dei sanguinamenti maggiori TIMI osservato con tale combinazione (Figura S6 del materiale supplementare online)<sup>317,319</sup>.

**5.6.2.2.4. Riduzione della durata o "de-escalation" della DAPT post-ACS nei pazienti diabetici.** Non esistono evidenze a supporto di una riduzione della durata della DAPT o di una sua "de-escalation" post-ACS, in particolare nei pazienti diabetici, in quanto gli RCT che hanno testato una DAPT di più breve durata seguita da ASA o da un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> in monoterapia sono relativamente di piccole dimensioni, sono per lo più studi di non inferiorità per valutare l'efficacia, hanno una potenza statistica relativamente limitata e presentano ampi margini di non inferiorità. Inoltre, in questi RCT l'endpoint primario era costituito dalla combinazione di sanguinamenti minori con outcome di efficacia tradizionali, non circoscritti esclusivamente ai MACE, e con sottogruppi di pazienti dalla numerosità campionaria e di eventi limitata, in particolare in riferimento ai principali endpoint "hard" (Tabella S13 del materiale supplementare online)<sup>320,321</sup>. Inoltre, gli ampi RCT di superiorità non sono riusciti a dimostrare una maggiore efficacia dei test di funzionalità piastrinica di routine nel guidare la terapia antiaggregante post-PCI<sup>322,322a</sup>. Da

sottolineare che nello studio TROPICAL-ACS (Testing Responsiveness to Platelet Inhibition on Chronic Antiplatelet Treatment for Acute Coronary Syndromes) la "de-escalation" del trattamento con inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> da prasugrel a clopidogrel dopo 2 settimane di DAPT sulla base del test di funzionalità piastrinica ha mostrato un limite superiore di HR per MACE di 1.93 nel sottogruppo di pazienti diabetici (HR 1.17; 95% CI 0.71-1.93). Inoltre, nel braccio randomizzato a "de-escalation", la mortalità CV è risultata significativamente più elevata nel sottogruppo di pazienti con diabete rispetto a quelli senza diabete (HR 2.42; 95% CI 0.61-9.67; p per interazione =0.04), stando ad indicare un effetto sfavorevole della "de-escalation" della DAPT rispetto alla DAPT standard raccomandata<sup>321</sup>. Inoltre, i pazienti diabetici mostrano una ridotta produzione del metabolita attivo del clopidogrel con conseguente minore inibizione piastrinica (Sezione 2.7 del materiale supplementare online)<sup>323,324</sup>.

Pertanto, nei pazienti diabetici che sono andati incontro ad ACS non è raccomandato ridurre la durata della DAPT al di sotto dei 12 mesi post-ACS e le evidenze attuali non depongono a favore dei test di funzionalità piastrinica per modulare la DAPT.

Nella Figura 12 sono sintetizzate le raccomandazioni per la terapia antiaggregante nei pazienti diabetici con ACS o CCS sottoposti a PCI o CABG.

**Tabella 13 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta o cronica senza indicazione a terapia anticoagulante orale a lungo termine**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti diabetici con pregresso MI o intervento di rivascolarizzazione (CABG o impianto di stent) è raccomandata la somministrazione di ASA alla dose di 75-100 mg/die <sup>291,325,326</sup> .	I	A
Nei pazienti diabetici con ACS sottoposti a PCI, in aggiunta all'ASA (75-100 mg/die) è raccomandata la somministrazione per 12 mesi di un inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> (ticagrelor o prasugrel) <sup>310-312,314</sup> .	I	A
Nei pazienti con CCS sottoposti ad impianto di stent e a prescindere dal tipo di stent utilizzato, in aggiunta all'ASA è raccomandato il trattamento con clopidogrel 75 mg/die dopo appropriata dose di carico (es. 600 mg o dopo almeno 5 giorni di terapia di mantenimento) da somministrare per 6 mesi o per una durata inferiore in presenza di rischio emorragico o eventi emorragici potenzialmente fatali <sup>327-332</sup> .	I	A
In caso di intolleranza all'ASA, in alternativa è raccomandata la somministrazione di clopidogrel <sup>333</sup> .	I	B
Nei pazienti diabetici con ACS in trattamento con DAPT che devono essere sottoposti a CABG e non necessitano di OAC a lungo termine si raccomanda di riprendere la somministrazione per 12 mesi di un inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> nel postoperatorio non appena sia ritenuta sicura <sup>315,334,335</sup> .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti diabetici con ACS che hanno tollerato la DAPT nel primo anno in assenza di complicanze emorragiche maggiori dovrebbe essere presa in considerazione la prosecuzione della DAPT oltre i 12 mesi e fino a 3 anni <sup>c,317,318,326</sup> .	Ila	A
Nei pazienti diabetici con CCS o PAD sintomatica che non presentano un rischio emorragico elevato, in aggiunta all'ASA a basse dosi dovrebbe essere presa in considerazione l'aggiunta di rivaroxaban a dosaggio molto basso <sup>d</sup> per la prevenzione a lungo termine di eventi vascolari gravi <sup>304,305</sup> .	Ila	B

ACS, sindrome coronarica acuta; ASA, acido acetilsalicilico; bid, due volte al giorno; CABG, bypass aortocoronarico; CCS, sindrome coronarica cronica; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; MI, infarto miocardico; OAC, terapia anticoagulante orale; PAD, arteriopatia periferica; PCI, procedura coronarica percutanea.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

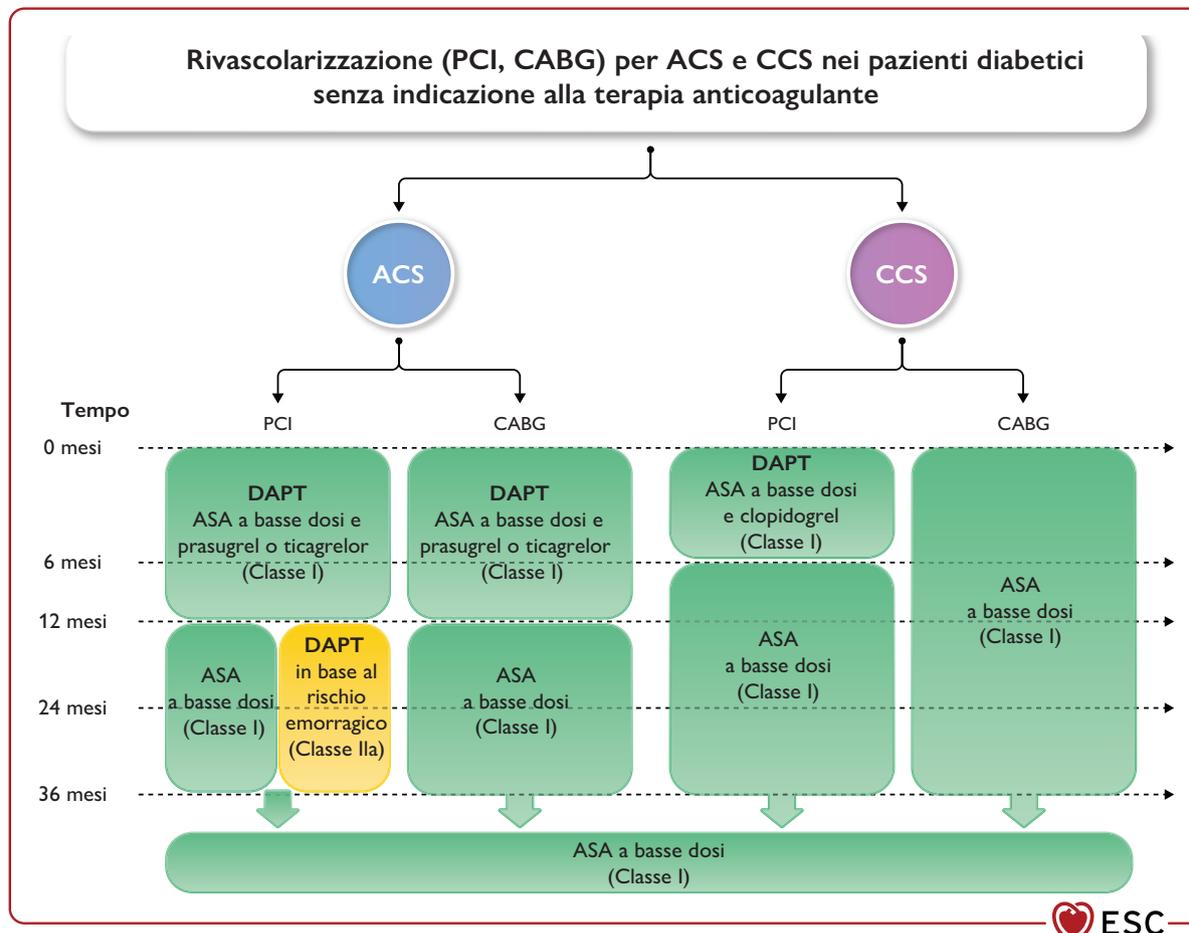
<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Nel caso di ticagrelor deve essere utilizzato un dosaggio ridotto (60 mg bid)<sup>317</sup>.

<sup>d</sup>Rivaroxaban 2.5 mg bid.

### 5.6.3. Pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o post-rivascolarizzazione che necessitano di terapia anticoagulante orale a lungo termine

Nei pazienti che necessitano di terapia anticoagulante orale (OAC) a lungo termine (come quelli con AF), sottoposti a PCI per ACS o CCS, viene somministrata la DAPT con clopidogrel in associazione ad OAC a pieno dosaggio (triplice terapia anti-trombotica [TAT]). La terapia combinata con farmaci antitrombotici, seppur efficace, comporta un rischio più elevato di sanguinamenti maggiori<sup>337,338</sup>. Gli RCT hanno confrontato la TAT con la duplice terapia antitrombotica (DAT), in cui l'OAC è stata prevalentemente combinata con clopidogrel in pazienti con AF e ACS o post-PCI (Tabella S14 del materiale supplementare online). Questi RCT hanno alcune caratteristiche in comune: un endpoint primario di sicurezza costituito da sanguinamenti moderati o maggiori, spesso definiti secondo la classificazione BARC (Figura S7 del materiale supplementare online); un endpoint secondario di efficacia (morte CV, MI, ictus, rivascolarizzazione e/o trombosi dello stent), spesso stabilito sulla base di un confronto di non inferiorità; follow-up relativamente brevi (6-14 mesi); e dimensioni campionarie limitati con un numero ristretto di pazienti diabetici (28-37% nei vari RCT; Tabella



**Figura 11.** Raccomandazioni per la terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta o cronica sottoposti a procedura coronarica percutanea o bypass aortocoronarico che non hanno un'indicazione alla terapia anticoagulante orale a lungo termine. ACS, sindrome coronarica acuta; ASA, acido acetilsalicilico; CABG, bypass aortocoronarico; CCS, sindrome coronarica cronica; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; PCI, procedura coronarica percutanea.

S14 del materiale supplementare online)<sup>339-342</sup>. Pertanto, questi RCT sono sottodimensionati per valutare nei pazienti diabetici sia l'efficacia della DAT sia la sicurezza della TAT in termini di sanguinamenti maggiori. Inoltre, i risultati di due metanalisi indicano che la DAT comporta un'incidenza significativamente più elevata di MI e trombosi dello stent rispetto alla TAT (Tabella S14 del materiale supplementare online)<sup>343,344</sup>. In considerazione della mancanza di evidenze di alta qualità sull'efficacia, delle metanalisi che indicano alcuni effetti nocivi e dell'elevato rischio CV e di trombosi dello stent che caratterizza i pazienti diabetici, la durata del TAT deve essere valutata in maniera accurata e sistematica in ciascun paziente affetto da diabete in termini di rischio sia trombotico che emorragico.

**Tabella 14 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta o cronica e/o post-procedura coronarica percutanea che necessitano di terapia anticoagulante orale a lungo termine**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti con AF in terapia antiaggregante candidabili a OAC, in assenza di controindicazioni <sup>c</sup> è raccomandato il trattamento con NOAC piuttosto che con VKA <sup>339,340,343</sup> .	I	A
Nei pazienti diabetici con ACS o CCS sottoposti ad impianto di stent e con indicazione a OAC è raccomandata la triplice terapia con ASA a basse dosi, clopidogrel e un anticoagulante orale per almeno 1 settimana, seguita da duplice terapia con un anticoagulante orale e un singolo agente antiaggregante piastrinico orale <sup>339-342,344,345</sup> .	I	A
Nei pazienti diabetici con ACS o CCS sottoposti ad impianto di stent e con indicazione a OAC dovrebbe essere preso in considerazione di proseguire per 1 mese la triplice terapia con ASA a basse dosi, clopidogrel e un anticoagulante orale quando il rischio trombotico sia ritenuto più elevato del rischio emorragico <sup>341-344</sup> .	IIa	C
Nei pazienti diabetici con ACS o CCS sottoposti ad impianto di stent e con indicazione a OAC può essere preso in considerazione di proseguire per 3 mesi la triplice terapia con ASA a basse dosi, clopidogrel e un anticoagulante orale quando il rischio trombotico sia ritenuto più elevato del rischio emorragico <sup>341-344</sup> .	IIb	C

ACS, sindrome coronarica acuta; AF, fibrillazione atriale; ASA, acido acetilsalicilico; CCS, sindrome coronarica cronica; NOAC, anticoagulante orale non antagonista della vitamina K; OAC, terapia anticoagulante orale; VKA, antagonista della vitamina K.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Le controindicazioni alla terapia con NOAC comprendono la presenza di protesi valvolare meccanica, stenosi mitralica e clearance della creatinina al di sotto dei valori soglia approvati per ciascun NOAC.

#### 5.6.4. Prevenzione dei sanguinamenti gastrointestinali

In ampi studi osservazionali e in RCT di confronto diretto, la singola terapia antiaggregante piastrinica (SAPT) con ASA a

basse dosi o con un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> (clopidogrel o ticagrelor) è risultata associata un'analogia incidenza di sanguinamenti maggiori gastrointestinali e non gastrointestinali<sup>337,338,346-350</sup>. Pertanto, l'emorragia della mucosa del tratto gastrointestinale sembra essere dovuta a lesioni della mucosa preesistenti associate a difetti dell'emostasi primaria dovuti all'inibizione piastrinica piuttosto che ad uno specifico farmaco antiaggregante. In una metanalisi è stato riportato che nei pazienti in trattamento con agenti antitrombotici in monoterapia o in combinazione i farmaci gastroprotettori riducono significativamente il rischio di sanguinamento gastrointestinale<sup>351</sup>. Tale beneficio è stato anche osservato nel sottogruppo prespecificato di 6732 pazienti diabetici dello studio COMPASS, in linea con ampi studi di popolazione sugli inibitori di pompa protonica e sugli anticoagulanti orali (sia antagonisti della vitamina K [VKA] che anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K [NOAC])<sup>352</sup>. Per quanto riguarda la sicurezza CV, l'incidenza dell'endpoint composito costituito da MI, ictus, morte CV, CHD e ischemia acuta dell'arto è risultata simile tra pantoprazolo e placebo, così come l'incidenza di diabete di nuova insorgenza<sup>337,351-355</sup>.

**Tabella 15 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la gastroprotezione nei pazienti diabetici in trattamento antitrombotico**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Quando i farmaci antitrombotici sono utilizzati in combinazione, è raccomandata la somministrazione di inibitori di pompa protonica per prevenire l'occorrenza di sanguinamenti gastrointestinali <sup>337,347,348,351-353,355</sup> .	I	A
Quando un antiaggregante piastrinico o un anticoagulante è utilizzato in monoterapia, dovrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di inibitori di pompa protonica per prevenire l'occorrenza di sanguinamenti gastrointestinali dopo valutazione su base individuale del rischio emorragico <sup>338,347,348,351,352</sup> .	IIa	A
Nei pazienti in trattamento con clopidogrel, l'omeprazolo e l'esomeprazolo non sono raccomandati come farmaci gastroprotettori <sup>356</sup> .	III	B

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

#### 5.7. Approccio multifattoriale alla gestione dei fattori di rischio nei pazienti diabetici

La gestione ottimale dei fattori di rischio e dello stile di vita, così come l'identificazione precoce e il trattamento delle comorbidità, rappresentano una pietra miliare del trattamento del T2DM<sup>357-359</sup>. Lo Swedish National Diabetes Registry ha documentato un chiaro miglioramento dell'outcome clinico quando ciascun fattore di rischio era mantenuto entro gli intervalli target (HbA1c, LDL-C, albuminuria, fumo e SBP)<sup>360</sup>. Nei pazienti in stadio avanzato della malattia, come quelli con T2DM e microalbuminuria accertata, una terapia multifattoriale intensiva mirata (studio Steno-2; target: HbA1c <6.5%, colesterolo totale <4.5 mmol/l [175 mg/dl] e BP <130/80

mmHg) ha determinato una riduzione del 50% degli eventi micro- e macrovascolari ad un follow-up di 7.8 anni<sup>361</sup>. Al follow-up a lungo termine (21 anni dal basale) è stata osservata una significativa riduzione della malattia renale allo stadio terminale combinata con la mortalità (HR 0.53; 95% CI 0.35-0.80) ed una riduzione del rischio di ospedalizzazione per HF del 70%<sup>362</sup>, con un incremento complessivo dell'aspettativa di vita di 7.9 anni<sup>363</sup>.

Tali effetti positivi non sono stati osservati negli studi di intervento clinico sul trattamento multifattoriale intensivo del T2DM nel contesto delle cure primarie e all'inizio della traiettoria della malattia. Nello studio ADDITION (Anglo-Danish-Dutch Study of Intensive Treatment in People with Screen Detected Diabetes in Primary Care), a 5 e 10 anni di follow-up non è stata registrata una significativa riduzione degli eventi micro- e macrovascolari (-17% e -13%, rispettivamente) e l'intervento multifattoriale intensivo ha determinato solo un modesto miglioramento dei valori di HbA1c<sup>364,365</sup>. Allo stesso modo, nello studio J-DOIT3 (Japan Diabetes Optimal Integrated Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases) condotto in pazienti con T2DM di età 45-69 anni, è stato riportato un trend non significativo verso una riduzione dell'endpoint composito primario (MI non fatale, ictus, rivascolarizzazione o morte per tutte le cause; HR 0.81; 95% CI 0.63-1.04; p=0.094) con la terapia intensiva rispetto a quella convenzionale<sup>366</sup>. All'analisi post-hoc è stata evidenziata una riduzione solamente degli eventi cerebrovascolari (HR 0.42; 95% CI 0.24-0.74; p=0.002), mentre non sono state osservate differenze in termini di morte da ogni causa e di eventi coronarici. Inoltre, nello studio Look AHEAD, le modifiche dello stile di vita in pazienti obesi con T2DM non hanno determinato una riduzione dell'outcome CV composito a 10 anni di follow-up<sup>56</sup>.

Le principali problematiche relative all'ottimizzazione del trattamento nei pazienti con T2DM e CVD sono costituite dal basso tasso di rilevamento del T2DM nei pazienti affetti da CVD, dal basso tasso di invio allo specialista diabetologo e dalla difficoltà in questa categoria di pazienti di un'aderenza prolungata alla terapia farmacologica o agli interventi sullo stile di vita. Nella survey EUROASPIRE V, numerosi pazienti con CVD (29.7%) presentavano diabete noto, mentre il 41.1% di quelli con T2DM non accertato presentava un alterato metabolismo glucidico<sup>367</sup>. Dei pazienti con diabete noto, al 31% era stato consigliato di partecipare ad un programma dedicato presso una struttura clinica per il diabete, ma solo il 24% vi ha preso parte. I farmaci cardioprotettivi sono stati prescritti solamente al 58% dei pazienti con alterazioni del metabolismo glucidico e l'uso di inibitori di SGLT2 o di GLP-1 RA è risultato limitato (3% e 1%, rispettivamente)<sup>367</sup>. Un target pressorio <140/90 mmHg è stato conseguito solo nel 61% dei pazienti con T2DM di nuova diagnosi e nel 54% dei pazienti con T2DM noto<sup>34</sup>, mentre livelli target di LDL-C <1.8 mmol/l sono stati conseguiti, rispettivamente, solo nel 18% e nel 28% dei pazienti. Tali dati sono stati imputati a bassi tassi di prescrizione della combinazione di qualsiasi farmaco cardioprotettivo (terapia antiaggregante, beta-bloccanti, inibitori del RAS e statine), limitata solamente al 55% dei pazienti con T2DM di recente diagnosi e al 60% dei pazienti con T2DM noto<sup>34</sup>. Persino la polipillola, contenente aspirina, ramipril e atorvastatina, può migliorare gli eventi clinici nella prevenzione secondaria delle CVD<sup>368</sup>.

L'aderenza alle modifiche dello stile di vita si affievolisce con il passare del tempo e a distanza di 1 anno si assiste ad un progressivo incremento ponderale<sup>56</sup>. Per fare fronte alla mancata aderenza, le linee guida ESC 2021 sulla prevenzione delle CVD nella pratica clinica suggeriscono di adottare un approccio graduale al trattamento dei fattori di rischio e all'intensificazione del trattamento per aiutare i medici e i pazienti a conseguire i target raccomandati per i fattori di rischio, tenendo conto del profilo e delle preferenze di ciascun paziente, assicurandosi che tali target siano parte integrante di un processo decisionale condiviso che coinvolga l'operatore sanitario e il paziente<sup>48</sup>. La fase iniziale di tale approccio graduale prevede la valutazione del rischio CV in tutti i pazienti diabetici, compreso lo stato glicemico e il profilo dei fattori di rischio dello stile di vita (Figura 13). La stratificazione del rischio di CVD deve essere adattata su base individuale tenendo conto della presenza di eventuali comorbidità, quali CAD, HF, AF o PAD, nonché dell'età, della fragilità e del sesso. Ciò implica la discussione con il paziente delle proprie preferenze, in particolare per quanto riguarda le strategie sullo stile di vita e i potenziali benefici del trattamento. Specialmente nel contesto del T2DM, i benefici derivanti dall'adozione di un approccio graduale di intensificazione del trattamento sono stati dimostrati in diversi studi, nei quali il conseguimento dei target terapeutici è risultato simile a fronte di minori effetti collaterali e di un livello di soddisfazione del paziente significativamente più elevato<sup>369,370</sup>. Ulteriori evidenze a sostegno di tale approccio provengono dall'Italian Diabetes and Exercise Study 2, nel quale una strategia di intervento comportamentale rispetto alle cure standard ha determinato un incremento sostenuto della PA ed una diminuzione della sedentarietà nei pazienti con T2DM<sup>371</sup>.

**Tabella 16 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per un approccio multifattoriale nei pazienti con diabete di tipo 2 con o senza malattia cardiovascolare**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Si raccomanda di identificare e trattare tempestivamente i fattori di rischio e le comorbidità <sup>357,358</sup> .	I	A
Si raccomanda di adottare un approccio multifattoriale nel definire i target terapeutici per la gestione del T2DM <sup>361</sup> .	I	B
Si raccomanda di adottare un approccio comportamentale multidisciplinare che riunisca le conoscenze e le competenze di differenti caregiver <sup>104,380</sup> .	I	C
Per favorire le modifiche comportamentali dovrebbero essere presi in considerazione i principi del colloquio motivazionale <sup>372-374</sup> .	Ila	C
Per migliorare il profilo di rischio può essere presa in considerazione la telemedicina <sup>378,379</sup> .	Ilb	B

T2DM, diabete mellito di tipo 2.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

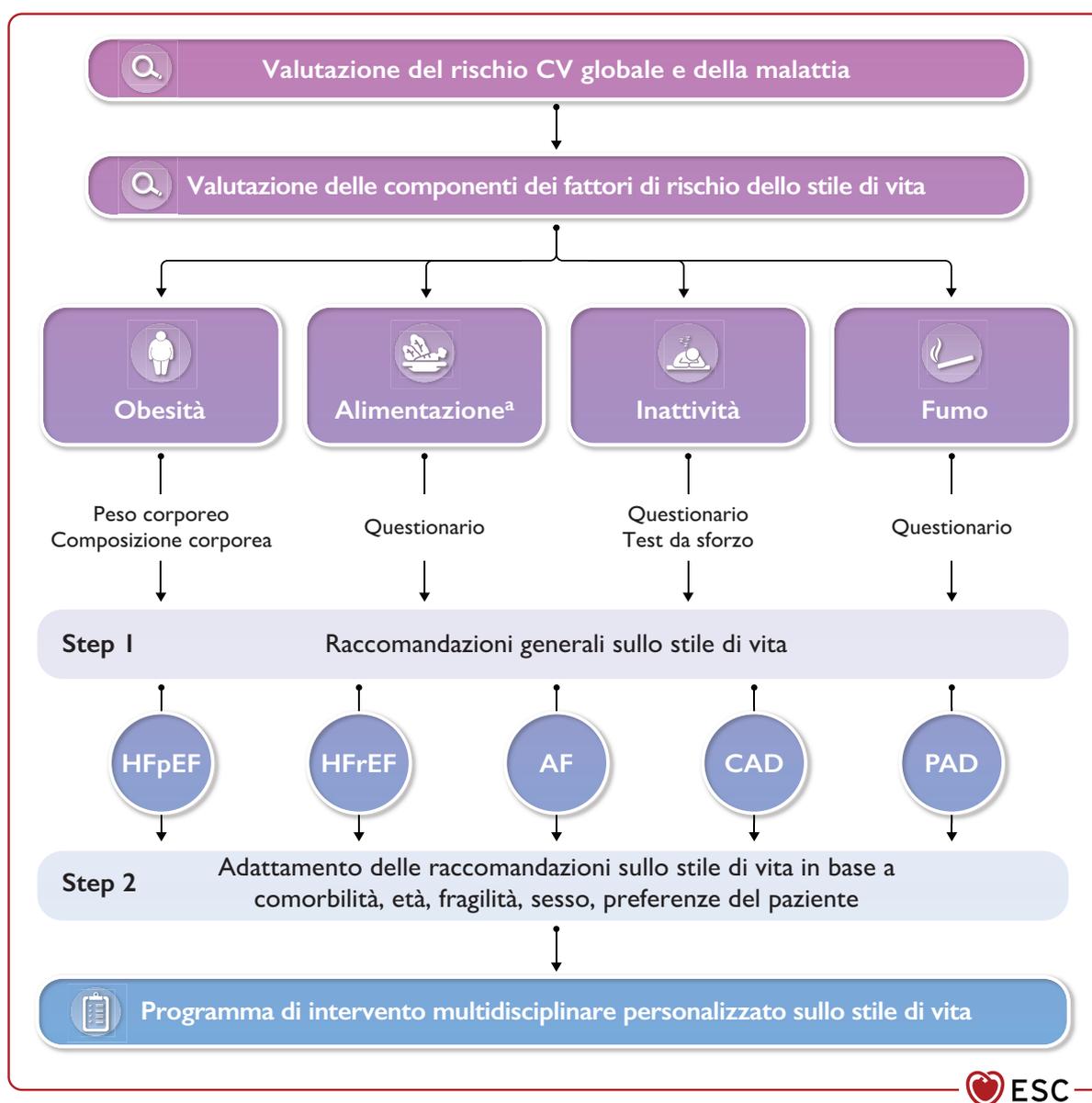
<sup>b</sup>Livello di evidenza.

La comunicazione medico-paziente è cruciale per conseguire la massima aderenza ed ottimizzare i target da raggiungere e dovrebbe prevedere un approccio personalizzato volto ad illustrare il contesto e gli obiettivi da raggiungere in maniera da facilitare la comprensione ed incoraggiare le modifiche

dello stile di vita e l'aderenza alla terapia farmacologica. Oltre all'entità della malattia e alla sintomatologia, la capacità di un paziente di adottare uno stile di vita sano dipende da fattori cognitivi ed emotivi, dal livello di istruzione, da fattori socio-economici e dalla sua salute mentale. La suscettibilità percepita alla malattia e la prospettiva delle gravi conseguenze rappresentano anche delle componenti importanti della motivazione del paziente<sup>372</sup>. I pazienti possono essere incentivati anche con colloqui motivazionali basati sui principi del metodo OARS (Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, and Summarizing) o SMART (Specific, Measurable, Achievable, Realistic, Timely)<sup>372-374</sup>. Si raccomanda di adottare un approccio comportamentale multidisciplinare dove combinare le conoscenze e le competenze di diversi caregiver<sup>104</sup>. Le raccomandazioni per un'alimentazione salutare sono molto

più efficaci se coniugate con la pratica di attività fisica e il sostegno psicologico rispetto ai soli interventi educazionali<sup>375</sup>. Nei pazienti con CVD e T2DM è importante valutare la depressione e la sintomatologia depressiva, in quanto un adeguato trattamento migliora l'aderenza<sup>376,377</sup>.

Le applicazioni per i dispositivi mobili possono favorire l'aderenza sia alla terapia farmacologica sia alle modifiche comportamentali, ma sono necessarie ulteriori evidenze soprattutto nei pazienti con CVD e T2DM<sup>378</sup>. Per quanto riguarda i metodi educazionali, i programmi educazionali individuali sono molto più efficaci rispetto a quelli in presenza e tramite web o dispositivi mobili<sup>375</sup>. Non è chiaro se i programmi di supporto con invio automatizzato di messaggi di testo (SMS) personalizzati possano determinare un miglioramento del profilo glicemico nei pazienti con diabete scarsamente controllato<sup>379</sup>.



**Figura 13.** Valutazione delle componenti dei fattori di rischio dello stile di vita e raccomandazioni graduali sullo stile di vita nei pazienti diabetici. AF, fibrillazione atriale; CAD, malattia coronarica; CV, cardiovascolare; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; PAD, arteriopatia periferica.  
<sup>a</sup>L'alimentazione comprende le componenti relative alla qualità e quantità degli elementi nutrizionali così come il consumo di alcool.

## 6. TRATTAMENTO DELLA MALATTIA CORONARICA E DEL DIABETE

### 6.1. Sindromi coronariche croniche e diabete

#### 6.1.1. Presentazione clinica

Il diabete è un fattore di rischio per cardiopatia ischemica (IHD) ampiamente riconosciuto e la CAD è responsabile del 40-80% di tutti i decessi nei pazienti affetti da T2DM<sup>148,359,381</sup>. Nei pazienti con CCS, il T2DM comporta anche un aumentato rischio dell'outcome combinato (morte CV, MI o ictus) con un HR aggiustato di 1.28<sup>39</sup>. Dai dati degli studi disponibili, i pazienti diabetici spesso presentano sintomi clinici di CAD meno severi e atipici. Nello studio BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) condotto in pazienti con CAD accertata all'angiografia e con una durata media del diabete di 10.4 anni, la presenza di angina tipica, equivalente anginoso o una loro combinazione è stata osservata rispettivamente nel 19%, 21% e 42% dei pazienti, mentre il 18% è rimasto asintomatico<sup>382,383</sup>. In una casistica di 510 pazienti diabetici asintomatici senza pregressa CVD, nel 46% dei casi è stata identificata la presenza di calcificazioni alla tomografia computerizzata (CT) indicative di aterosclerosi coronarica<sup>384</sup>. In uno studio autoptico di pazienti asintomatici deceduti con diabete è stata riscontrata una prevalenza di CAD ancora più elevata<sup>385</sup>.

#### 6.1.2. Screening e diagnosi

Per i dettagli sulla sensibilità, la specificità e la probabilità pre-test di ciascuna procedura nella valutazione della CHD, si rimanda alle linee guida ESC 2019 sulle CCS<sup>299</sup>.

Lo screening della CAD asintomatica nei pazienti diabetici è tuttora controverso. Diversi RCT che hanno valutato l'impatto dello screening routinario della CAD in pazienti diabetici asintomatici senza storia di CAD non hanno mostrato differenze nell'outcome CV al follow-up in quelli sottoposti a screening di routine rispetto alle raccomandazioni standard<sup>386-388</sup>. In una metanalisi di cinque RCT per un totale di 3299 pazienti diabetici asintomatici, lo screening non invasivo della CAD ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza di qualsiasi evento cardiaco del 27% (RR 0.73; 95% CI 0.55-0.97; p=0.028), principalmente dovuta ad una riduzione non significativa del rischio di MI non fatale (RR 0.65; p=0.062) e delle ospedalizzazioni per HF (RR 0.61; p=0.1). Tuttavia, in considerazione dei limiti di questa analisi (come le diverse modalità di screening e le popolazioni eterogenee di pazienti), nei pazienti asintomatici non è raccomandato lo screening non invasivo di routine della CAD<sup>389</sup>. Inoltre, in un recente RCT condotto in pazienti di sesso maschile di età 65-74 anni, lo screening routinario delle CVD non ha determinato una riduzione significativa della mortalità da ogni causa ad un follow-up mediano di 5.6 anni, neanche nel sottogruppo prespecificato di pazienti diabetici<sup>296</sup>.

#### 6.1.3. Trattamento

La gestione completa dei pazienti diabetici con CAD accertata dovrebbe iniziare con l'adozione di uno stile di vita sano e nel ridurre o eliminare i fattori di rischio modificabili, quali obesità, ipertensione e dislipidemia. La terapia farmacologica dovrebbe essere mirata a ridurre considerevolmente il rischio di gravi eventi CV. I valori target di glicemia, BP e LDL-C e la relativa terapia farmacologica sono discussi nelle rispettive sezioni (Sezioni 5.2, 5.4 e 5.5).

#### 6.1.3.1. Terapia farmacologica

**6.1.3.1.1. Terapia farmacologica ipoglicemizzante.** Sulla base dei risultati di diversi CVOT, per ridurre gli eventi CV nei pazienti con T2DM e CAD è raccomandato il trattamento con inibitori di SGLT2 e/o GLP-1 RA (Sezione 5.3).

**6.1.3.1.2. Altre terapie farmacologiche.** In ragione della natura diffusa della CAD, alcuni pazienti diabetici non sono candidabili a intervento di rivascolarizzazione e il miglioramento della sintomatologia potrebbe quindi essere ottenuto aumentando l'apporto miocardico di ossigeno mediante la somministrazione di nitrati a lunga durata d'azione o CCB, oppure diminuendo la domanda di ossigeno con l'aiuto di beta-bloccanti, CCB non diidropiridinici, ranolazina o ivabradina. Da sottolineare che nessuno di questi farmaci determina un miglioramento della sopravvivenza o una riduzione degli eventi ischemici. I beta-bloccanti con proprietà vasodilatatorie aggiuntive (es. carvedilolo, nebivololo, labetalolo) possono essere preferibili per il loro impatto metabolico neutro o positivo<sup>390-392</sup>. La ranolazina, farmaco in grado di ridurre l'ischemia miocardica a livello cellulare, è dotata inoltre della capacità unica di ridurre i livelli di HbA1c, soprattutto nei pazienti con scarso controllo metabolico<sup>393,394</sup>. Nei pazienti diabetici normotesi con CAD, per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari sono raccomandati anche gli ACE-I o gli ARB, soprattutto in presenza di HF o CKD<sup>395-397</sup>.

#### 6.1.3.2. Rivascolarizzazione

Nei pazienti diabetici le indicazioni alla rivascolarizzazione miocardica sono analoghe a quelle previste per i pazienti senza diabete. Per i principali aspetti si rimanda alle linee guida ESC/EACTS sulla rivascolarizzazione miocardica del 2018 e alle linee guida ESC sulle CCS del 2019.<sup>299,308</sup> Una descrizione dettagliata delle evidenze derivate dagli studi di outcome sulla rivascolarizzazione nei pazienti diabetici è riportata nella Sezione 3.1.1 del materiale supplementare online. In sostanza, sulla base delle attuali conoscenze, nei pazienti diabetici con malattia multivasale è da preferire l'intervento di CABG con graft arterioso rispetto ad una PCI complessa, fermo restando che devono essere tenute in considerazione le caratteristiche del paziente (es. fragilità, malattia cerebrovascolare)<sup>398</sup>. Nei pazienti con malattia meno estesa (cioè con malattia monovasale o bivasale senza interessamento dell'arteria discendente anteriore sinistra o con SYNTAX score  $\leq 22$ ) è accettabile, quando fattibile, la PCI con impianto di stent medicati (DES) di nuova generazione. Pertanto, l'estensione della CAD, la complessità delle lesioni e il rischio di chirurgia maggiore sono i principali elementi da considerare nel processo decisionale. In ragione del fatto che nella maggior parte degli studi sulla rivascolarizzazione sono stati arruolati pazienti con T2DM, queste linee guida non possono essere facilmente applicabili ai pazienti con T1DM. L'intervento di CABG si è dimostrato superiore alla PCI anche nei pazienti con T1DM e CAD multivasale<sup>399</sup>.

Per le raccomandazioni sulla procedura di rivascolarizzazione in base all'estensione della CAD, si rimanda alle linee guida ESC/EACTS sulla rivascolarizzazione miocardica del 2018 e alle linee guida ESC sulle CCS del 2019<sup>299,308</sup>.

**Tabella 17 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la rivascularizzazione nei pazienti diabetici**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti con e senza diabete si raccomanda di adottare le medesime tecniche di rivascularizzazione (es. utilizzo di DES e approccio radiale per la PCI e utilizzo dell'arteria mammaria interna sinistra come graft per il CABG) <sup>400</sup> .	I	A
L'intervento di rivascularizzazione miocardica è raccomandato nei pazienti con CCS che presentano angina persistente nonostante trattamento medico antianginoso o nei quali sia stata documentata un'estesa area ischemica (>10% del LV) <sup>382,401,402,402a</sup> .	I	A
La rivascularizzazione completa è raccomandata nei pazienti con STEMI senza shock cardiogeno e con CAD multivasale <sup>403-405</sup> .	I	A
La rivascularizzazione completa dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con NSTEMI-ACS senza shock cardiogeno e con CAD multivasale <sup>406,407</sup> .	IIa	C
Nei pazienti con MI e malattia multivasale in shock cardiogeno non è raccomandata l'esecuzione immediata di routine della rivascularizzazione delle lesioni "non culprit" <sup>408</sup> .	III	B

CABG, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; CCS, sindrome coronarica cronica; DES, stent medicato; LV, ventricolo sinistro; MI, infarto miocardico; NSTEMI-ACS, sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST; PCI, procedura coronarica percutanea; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

## 6.2. Sindromi coronariche acute e diabete

### 6.2.1. Presentazione clinica e diagnosi

Il diabete è una comorbilità di frequente riscontro nei pazienti ospedalizzati per ACS che è andata aumentando negli ultimi 10 anni e che si accompagna ad un'elevata mortalità<sup>409</sup>. Fra i pazienti con MI con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI), il 25% presenta storia di diabete e oltre il 40% mostra T2DM non precedentemente diagnosticato o una condizione di pre-diabete<sup>410</sup>. I pazienti con diabete presentano spesso sintomi atipici rispetto a quelli senza diabete, e questo influisce sulla tempestività della diagnosi e del trattamento<sup>411</sup>. Inoltre, i pazienti diabetici sono frequentemente affetti da malattia multivasale con lesioni coronariche multiple, con una percentuale più elevata di placche aterosclerotiche altamente vulnerabili associate a compromissione della funzione vasodilatatrice microvascolare<sup>412,413</sup>.

### 6.2.2. Trattamento

#### 6.2.2.1. Terapia farmacologica

I pazienti diabetici con ACS, nonostante la prognosi sfavorevole e l'elevata prevalenza di comorbilità, hanno meno probabilità di ricevere un trattamento appropriato come la rivascularizzazione, la terapia ripercussiva o una DAPT adeguata<sup>414,415</sup>. L'assenza di sintomi tipici costituisce verosimilmente uno dei

possibili motivi che giustificano tale tendenza<sup>416</sup>. Solamente pochi studi sono stati incentrati sui pazienti diabetici, ma le analisi di diversi studi indicano che la terapia farmacologica diretta dalle linee guida conferisce ai pazienti diabetici un beneficio assoluto analogo o anche migliore rispetto a quanto osservato nei pazienti senza diabete, anche se l'incidenza di eventi resta comunque più elevata in quelli con vs senza diabete<sup>309,312,417</sup>.

#### 6.2.2.2. Controllo glicemico nei pazienti con sindrome coronarica acuta

I pazienti con ACS e iperglicemia al momento dell'ospedalizzazione hanno un rischio di mortalità più elevato rispetto ai pazienti con ACS senza iperglicemia, indipendentemente dallo stato diabetico<sup>418</sup>. La mortalità è strettamente correlata ai livelli glicemici piuttosto che alla presenza di diabete<sup>419,420</sup>. Pertanto, in tutti i soggetti si raccomanda fortemente di valutare precocemente i livelli di glucosio nel sangue, anche in assenza di evidenze sufficienti a supporto di un controllo glicemico intensivo ai fini di un beneficio prognostico. Nello studio DIGAMI 1, uno stretto e precoce controllo glicemico con infusione endovenosa di insulina-glucosio seguita da iniezioni sottocutanee ha determinato una riduzione significativa della mortalità a 1 anno rispetto al trattamento ipoglicemizzante standard<sup>421</sup>. Questi risultati non sono stati tuttavia confermati nello studio DIGAMI 2 e nelle successive analisi di dati aggregati derivati dagli studi sull'infusione di insulina-glucosio<sup>146,422</sup>. In altri studi è stato dimostrato che, nei pazienti con ACS, un adeguato controllo glicemico si associa ad un miglioramento della prognosi, evidenziando anche l'importanza di evitare stati di ipoglicemia che comportano un outcome estremamente sfavorevole<sup>423,424</sup>. Una critica che può essere sollevata a questi studi è l'inadeguata caratterizzazione della glicemia, in quanto la maggior parte degli studi hanno analizzato i valori di HbA1c come marker glicemico, laddove sia l'ipoglicemia che la variabilità glicemica svolgono entrambe un potenziale ruolo nella patologia CV.

Sulla base dell'insieme delle evidenze disponibili si ritiene sia meglio tentare un controllo glicemico moderatamente stretto evitando la comparsa di ipoglicemia nelle prime ore post-ACS. L'infusione continua di insulina deve essere limitata ai casi in cui il controllo glicemico ottimale non può essere conseguito in altro modo e, stando ad alcune raccomandazioni, i livelli di glicemia nel sangue devono essere mantenuti <11.1 mmol/l (<200 mg/dl) o <10.0 mmol/l (<180 mg/dl)<sup>425-427</sup>. La frequente misurazione della glicemia, preferibilmente ogni ora durante la fase acuta dell'ACS, contribuisce a prevenire la comparsa di ipoglicemia. Il CGM fornisce dati completi sui livelli di glicemia, oltre ad essere anche più conveniente del test della glicemia, e nell'RCT LIBERATES (Improving Glucose Control in Patients with Diabetes Following Myocardial Infarction: The Role of a Novel Glycaemia Monitoring Strategy) condotto in 141 pazienti con T2DM e ACS trattati con insulina o sulfaniluree, il CGM per 3 mesi ha determinato una riduzione significativa dell'esposizione all'ipoglicemia rispetto alla tradizionale misurazione della glicemia capillare, risultando parimenti efficace nel ridurre i valori di HbA1c<sup>428</sup>. Nello studio EMMY (Impact of Empagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction) che ha randomizzato 467 pazienti a trattamento con empagliflozin 10 mg vs placebo entro 72 h dalla PCI

per MI acuto<sup>429</sup>, il farmaco in studio è risultato associato a una riduzione significativamente maggiore dei livelli di frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B (NT-proBNP) nell'arco di 26 settimane (outcome primario) e ad un miglioramento significativo dei parametri di funzione ventricolare sinistra all'ecocardiografia, senza differenze negli eventi avversi di particolare interesse, come acidosi metabolica e chetoacidosi diabetica<sup>429</sup>.

Da sottolineare che l'iperglicemia nella fase acuta dell'ACS potrebbe riflettere uno stato di iperglicemia da stress e non è sufficiente per porre diagnosi di diabete. In questi casi, il paziente deve essere nuovamente valutato dopo la dimissione (Sezione 3).

Per ulteriori dettagli sulla terapia antitrombotica nei pazienti con ACS si rimanda alla Sezione 5.6.

**Tabella 18 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il controllo glicemico nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
In tutti i pazienti con ACS si raccomanda di determinare i valori di glicemia alla valutazione iniziale <sup>141,367,430</sup> .	I	B
Nei pazienti con diabete accertato o iperglicemia (definita da valori di glicemia $\geq 11.1$ mmol/l o $\geq 200$ mg/dl) si raccomanda di monitorare frequentemente i livelli di glicemia.	I	C
Nei pazienti con ACS e iperglicemia persistente dovrebbe essere presa in considerazione la terapia ipoglicemizante, evitando l'occorrenza di episodi di ipoglicemia <sup>423,424</sup> .	Ila	C

ACS, sindrome coronarica acuta.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

### 6.2.2.3. Strategie ripercussive nei pazienti con infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST

La strategia terapeutica nei pazienti diabetici con STEMI non differisce da quanto previsto per i pazienti senza diabete. Per quanto riguarda la popolazione generale, la prognosi è subordinata ad una riperfusione precoce ed efficace. Poiché i pazienti diabetici presentano molto più frequentemente sintomi atipici, il trattamento riperfusivo viene spesso intrapreso tardivamente<sup>431</sup>. I pazienti diabetici con STEMI, rispetto a quelli senza diabete, sono di età più avanzata, presentano più spesso malattia multivasale e condizioni concomitanti e hanno meno probabilità di ricevere una terapia riperfusiva. Il diabete è considerato un fattore di rischio indipendente di mortalità precoce e tardiva<sup>432-436</sup>. L'angioplastica primaria, eseguita tempestivamente, si associa anche ad un miglior outcome clinico nei pazienti diabetici<sup>437</sup>. In diversi studi recenti è stato documentato il beneficio clinico della rivascolarizzazione completa, precoce, in singolo stadio nei pazienti con ACS senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTE-ACS) e della rivascolarizzazione completa precoce in quelli con STEMI e malattia multivasale<sup>403-407,432-435</sup>. Fanno eccezione i pazienti in shock cardiogeno, per i quali si raccomanda di limitare la procedura all'arteria correlata all'infarto<sup>408</sup>. Si raccomanda di aggiungere un inibitore di pompa protonica, di limitare l'uso degli inibitori

della glicoproteina IIb/IIIa e di evitare l'impiego di eparina nei pazienti in OAC che presentano un international normalized ratio (INR)  $>2.5$ <sup>308</sup>.

### 6.2.2.4. Timing ottimale della strategia invasiva nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST

Nei pazienti diabetici con NSTE-ACS, le indicazioni e il timing della rivascolarizzazione non differiscono da quanto previsto per i pazienti senza diabete<sup>438</sup>. Numerosi studi hanno indicato che una strategia invasiva precoce si rivela utile nei sottogruppi ad alto rischio<sup>439-442</sup>. Poiché il diabete rappresenta uno dei fattori di rischio di prognosi sfavorevole, i pazienti diabetici possono trarre un beneficio ancor più significativo dall'approccio invasivo precoce rispetto a quelli senza diabete<sup>417,443</sup>. In una metanalisi di otto RCT in pazienti con NSTE-ACS, nella quale è stata confrontata una strategia invasiva precoce rispetto ad una differita, la presenza di diabete, elevati livelli di troponina e uno score di rischio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)  $>140$  si sono dimostrati fattori predittivi di minore mortalità nel braccio randomizzato a strategia invasiva precoce<sup>444</sup>.

Secondo le attuali linee guida, nei pazienti a rischio molto alto, nella maggior parte dei casi con instabilità elettrica o emodinamica, deve essere attuata una strategia invasiva immediata (entro 2 h dal ricovero)<sup>426</sup>. Questa categoria di pazienti è stata esclusa da tutti i principali studi randomizzati sull'ACS. Inoltre, i pazienti con sintomi severi, refrattari alla terapia medica o quelli con segni suggestivi all'elettrocardiogramma (ECG) di coinvolgimento del tronco comune quale vaso colpevole devono essere prontamente indirizzati all'esecuzione della coronarografia. Nei pazienti ad alto rischio, in particolare quelli con livelli marcatamente elevati di troponina, alterazioni dinamiche del tratto ST/T, soprasslivellamento transitorio del tratto ST o uno score di rischio GRACE  $>140$ , deve essere attuata una strategia invasiva precoce (entro 24 h).

## 6.3. Ischemia in assenza di coronaropatia ostruttiva nei pazienti diabetici

Per i dettagli sul ruolo dell'ischemia in assenza di CAD ostruttiva si rimanda alla Sezione 3.2 del materiale supplementare online.

## 7. SCOMPENSO CARDIACO E DIABETE

### 7.1. Definizione e fisiopatologia

L'HF non costituisce una singola condizione patologica, ma è una sindrome clinica caratterizzata da sintomi e/o segni progressivi o in atto e causata da alterazioni cardiache strutturali e/o funzionali. La diagnosi è corroborata dalla presenza di elevati livelli dei peptidi natriuretici e/o dall'evidenza oggettiva di congestione polmonare cardiogena e/o sistemica alle indagini diagnostiche, come i test di imaging o la misurazione invasiva dei parametri emodinamici<sup>445</sup>.

L'HF è una delle manifestazioni iniziali più comuni di CVD nei pazienti con T2DM e può presentarsi come HFpEF, HFmrEF o HFrEF (Tabella 9)<sup>446</sup>.

Le principali cause di HF nei pazienti diabetici sono costituite da IHD (Sezione 6), ipertensione arteriosa (Sezione 5.3), effetti diretti o indiretti dell'iperglicemia, obesità e relativi fattori che impattano sul miocardio<sup>447,448</sup>. L'IHD è spesso ac-

**Tabella 9.** Fenotipi di scompenso cardiaco in base ai valori di frazione di eiezione<sup>445</sup>.

Fenotipo di HF	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
<b>Criterio 1</b>	Sintomi e/o segni <sup>a</sup>	Sintomi e/o segni <sup>a</sup>	Sintomi e/o segni <sup>a</sup>
<b>Criterio 2</b>	LVEF ≥50%	LVEF 41-49%	LVEF ≤40%
<b>Criterio 3</b>	Evidenza oggettiva di alterazioni cardiache funzionali e/o strutturali suggestive della presenza di disfunzione diastolica LV o elevate pressioni di riempimento LV, inclusi elevati livelli dei peptidi natriuretici	–	–

HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; LV, ventricolare sinistra; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra.  
al sintomi comprendono ad esempio dispnea, edemi declivi e affaticabilità. Talvolta i segni possono non essere presenti nella fase iniziale dell'HF e nei pazienti in terapia diuretica.

celerata, severa, diffusa e silente e comporta un aumentato rischio di MI e di disfunzione ischemica miocardica<sup>449-452</sup>. Dati derivati da studi osservazionali hanno anche identificato l'arteriopatia degli arti inferiori (LEAD), una maggiore durata del diabete, l'invecchiamento, un elevato BMI e la CKD (Sezione 9) quali fattori associati ad HF nei pazienti diabetici (Tabella 10)<sup>449-452</sup>. Complessi meccanismi fisiopatologici possono essere responsabili dello sviluppo di disfunzione miocardica, anche in assenza di IHD o ipertensione<sup>453</sup>. Per decenni si è discusso del concetto di cardiomiopatia diabetica, con studi osservazionali per lo più sperimentali e di piccole dimensioni che ne suggerivano la presenza; tuttavia, la sua esistenza non è stata finora confermata<sup>447,454-458</sup>.

**Tabella 10.** Fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco nei pazienti diabetici.

Fattori di rischio cardiaci	Cardiopatia ischemica Infarto miocardico Ipertensione arteriosa Valvulopatia Aritmie
Fattori di rischio non cardiaci	Età Malattia renale cronica Elevato indice di massa corporea Diabete di lunga durata Fumo Abuso di alcool

## 7.2. Epidemiologia e prognosi

Il diabete è un importante fattore di rischio per HF<sup>459</sup>. Gli studi osservazionali hanno tutti concordemente dimostrato un rischio di HF 2-4 volte più elevato nei pazienti diabetici rispetto a quelli senza diabete<sup>460-463</sup>. La prevalenza di HF cronico aumenta costantemente con l'età nei pazienti sia con che senza diabete. I pazienti con T2DM sviluppano HF cronico più frequentemente e più precocemente rispetto a quelli senza T2DM, con un rischio incrementale inversamente associato all'età; ad esempio, in uno studio, il tasso di incidenza è risultato di 11.0 (95% CI 5.6-21.8) in quelli di età <45 anni, riducendosi a 1.8 (95% CI 1.6-2.2) in quelli di età 75-84 anni, stando ad indicare un rischio assoluto di HF più elevato nei pazienti anziani senza diabete<sup>463</sup>. L'HF non diagnosticato è frequente nei pazienti con T2DM: in uno studio trasversale condotto in pazienti di età ≥60 anni con T2DM senza HF accertato, l'utilizzo di un work-up diagnostico standardizzato, comprensivo di anamnesi, esame obiettivo, ECG ed esame ecocardiografico, ha identificato la presenza di HF nel 28% dei pazienti (~25% HFrEF e ~75% HFpEF)<sup>460-464</sup>.

Viceversa, la presenza di HF si associa a un'incidenza di diabete di 20-30 per 1000 persone-anno nei 5 anni successivi ad un'ospedalizzazione per HF, che è sostanzialmente superiore rispetto a quella osservata nei soggetti adulti della popolazione generale (10.1 per 1000 persone-anno)<sup>465,466</sup>. In un ampio registro paneuropeo, il 36% di tutti i pazienti ambulatoriali con HF stabile era affetto da diabete, mentre nei pazienti ospedalizzati per HF acuto che hanno necessitato di terapia endovenosa (inotropi, vasodilatatori o diuretici), il diabete è stato rilevato nel 50% dei casi<sup>467,468</sup>. Inoltre, i dati derivati da studi osservazionali dimostrano che i pazienti con HF, indipendentemente dalla categoria di LVEF, hanno un'analogha prevalenza di diabete<sup>469,470</sup>.

Esiste un'associazione significativa tra diabete e un rischio più elevato di outcome avverso nei pazienti con HF, con il maggior rischio incrementale associato al diabete osservato nei pazienti con HFrEF<sup>467,471-475</sup>. Tuttavia, la mortalità CV, inclusa la mortalità per aggravamento dell'HF, è del 50-90% più elevata nei pazienti diabetici con HF rispetto a quelli con HF senza diabete, indipendentemente dal fenotipo di HF<sup>471,475-477</sup>. Nei pazienti con HF acuto che hanno necessitato di terapia endovenosa (inotropi, vasodilatatori o diuretici), il diabete è risultato associato a un rischio più elevato di mortalità intra-ospedaliera, di mortalità da ogni causa ad 1 anno e di riospedalizzazione per HF ad 1 anno<sup>468,478</sup>.

## 7.3. Screening e diagnosi

I pazienti diabetici sono a rischio di HF, ma non tutti sviluppano tale patologia<sup>479</sup>. Tenuto conto che i pazienti affetti da entrambe queste comorbilità hanno una prognosi peggiore, è di estrema importanza sottoporre tutti i pazienti diabetici a screening per HF in maniera da poter implementare tempestivamente le terapie salvavita. Nell'ottica di predire il rischio di HF nei pazienti ambulatoriali con T2DM, è stato sviluppato lo score di rischio WATCH-DM (peso [BMI], età, ipertensione arteriosa, creatinina, HDL-C, controllo del diabete [glicemia a digiuno], durata del QRS, MI e CABG)<sup>480</sup> in base al quale ad ogni incremento di 1 unità nello score corrisponde un aumento del rischio di HF del 24% nei successivi 5 anni. Inoltre, uno score di rischio basato sui biomarker, che comprendeva la troponina cardiaca T ad alta sensibilità ≥6 ng/l, i livelli di NT-proBNP ≥125 pg/ml, la proteina C-reattiva ad alta sensibilità ≥3 mg/l

e la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG (con un punto per ogni parametro positivo), ha dimostrato una buona discriminazione e calibrazione nel predire il rischio di HF a 5 e 10 anni nei pazienti diabetici. Il più alto rischio di HF a 5 anni è stato osservato nei pazienti con uno score  $\geq 3$ <sup>481</sup>. La Heart Failure Association dell'ESC, dopo aver analizzato le evidenze cliniche e il valore dell'ulteriore test basato sui biomarker, allo stato attuale raccomanda di non eseguire altri test<sup>482</sup>.

Nell'ottica di identificare la transizione dal rischio di HF allo sviluppo di HF, nei pazienti diabetici si raccomanda di eseguire periodicamente quanto segue (Figura 14):

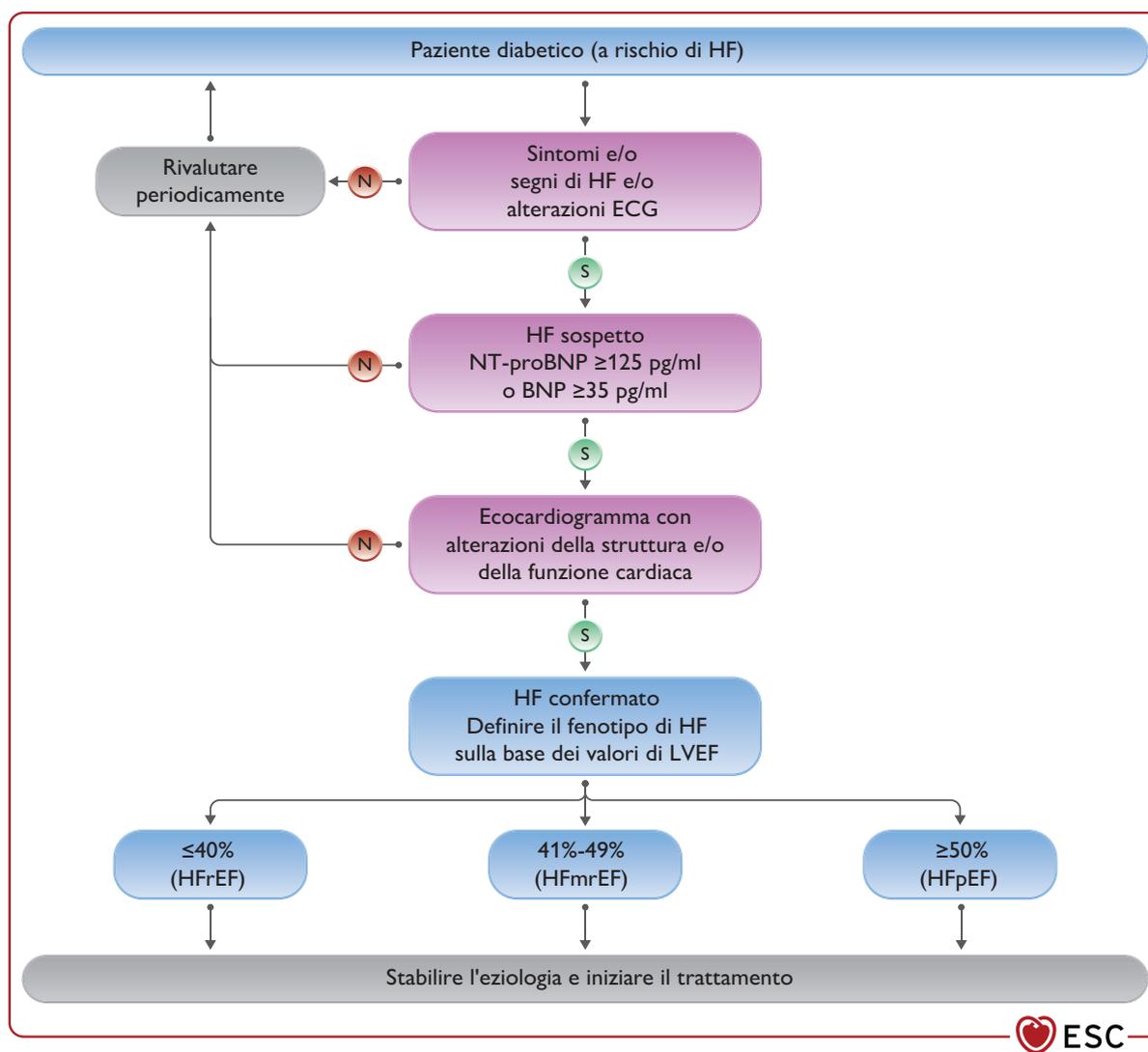
- Si raccomanda di indagare regolarmente e sistematicamente la presenza di sintomi (affanno, dispnea da sforzo, ortopnea, dispnea parossistica notturna, nicturia, affaticabilità, astenia, tempi di recupero prolungati post-esercizio) e segni di HF (incremento ponderale, edemi periferici, elevata pressione venosa giugulare, rantoli, reflusso epato-giugulare, terzo tono o impulso apicale lateralizzato).

Per maggiori dettagli si rimanda alle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'HF acuto e cronico<sup>445</sup>.

In presenza di uno o più sintomi o segni fra quelli descritti deve essere sospettata la diagnosi di HF e si raccomanda di eseguire i seguenti test diagnostici:

- Se fattibile, si raccomanda la determinazione dei livelli plasmatici dei peptidi natriuretici. Valori al di sotto dei cut-off indicati rendono la diagnosi di HF improbabile e dovrebbero essere prese in considerazione altre diagnosi<sup>483-485</sup>:
  - Peptide natriuretico di tipo B (BNP) <35 pg/ml (in presenza di AF: <105 pg/ml).
  - NT-proBNP <125 pg/ml (in presenza di AF: <365 pg/ml).

Tuttavia, le concentrazioni di peptide natriuretico possono essere sproporzionatamente basse nei pazienti obesi o nelle donne e sproporzionatamente elevate nei pazienti con CKD avanzata, di età avanzata o con AF<sup>486,487</sup>, ma in ogni caso il



**Figura 14.** Algoritmo diagnostico per lo scompenso cardiaco nei pazienti diabetici. BNP, peptide natriuretico di tipo B; ECG, elettrocardiogramma; HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B.

riscontro di concentrazioni elevate depone a favore della diagnosi di HF e può essere d'aiuto nel guidare ulteriori indagini cardiache<sup>488</sup>.

Si raccomanda di eseguire un ECG per rilevare eventuali anomalie quali AF, segni di ipertrofia LV, onde Q o complessi QRS larghi, ciascuna delle quali può essere indicativa di HF<sup>489</sup>.

- Si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico per valutare la funzione cardiaca, inclusa la funzione LV, le dimensioni cavitari, l'ipertrofia LV, le alterazioni della cinetica parietale regionale (indicative di CAD sottostante), la funzione ventricolare destra, la pressione polmonare stimata, la funzione valvolare e i marker di disfunzione diastolica. Qualora emergano altri fattori di rischio, per identificare la presenza di HF nei pazienti diabetici può essere presa in considerazione l'ecocardiografia transtoracica.
- Si raccomanda di eseguire una radiografia del torace per indagare altre cause di dispnea (es. malattia polmonare) o per acquisire ulteriori evidenze a supporto della diagnosi di HF (es. cardiomegalia, congestione polmonare, versamento pleurico).
- Si raccomanda di eseguire gli esami ematici di routine, quali un emocromo completo e la misurazione dei livelli di urea, creatinina ed elettroliti, i test di funzionalità tiroidea ed epatica, la determinazione del profilo lipidico e dello stato marziale (ferritina e saturazione della transferrina), per differenziare l'HF da altre affezioni, ottenere informazioni prognostiche e guidare l'eventuale terapia. Nel caso si sospettino altre diagnosi specifiche (es. amiloidosi) dovranno essere presi in considerazione ulteriori test diagnostici.
- Qualora la diagnosi di HF venga confermata, si raccomanda di eseguire ulteriori test diagnostici come indicato nelle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'HF acuto e cronico<sup>445</sup>.

**Tabella 19 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per lo screening e la diagnosi di scompenso cardiaco nei pazienti diabetici**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Valutazione per HF</b>		
In caso di sospetto HF si raccomanda di misurare i livelli plasmatici di BNP/NT-proBNP <sup>485</sup> .	I	B
In tutti i pazienti diabetici ad ogni controllo clinico si raccomanda di indagare sistematicamente la presenza di sintomi e/o segni di HF.	I	C
<b>Test diagnostici in tutti i pazienti con sospetto HF</b>		
Si raccomanda un ECG a 12 derivazioni.	I	C
Si raccomanda una valutazione con ecocardiografia transtoracica.	I	C
Si raccomanda una radiografia del torace.	I	C
Si raccomandano i test ematici di routine per le comorbilità, comprensivi di emocromo completo, urea, creatinina ed elettroliti, funzione tiroidea, profilo lipidico e stato marziale (ferritina e TSAT).	I	C

BNP, peptide natriuretico di tipo B; ECG, elettrocardiogramma; HF, scompenso cardiaco; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; TSAT, saturazione della transferrina.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

## 7.4. Trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti diabetici

### 7.4.1. Trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta

Il trattamento dell'HFReF comprende le modifiche dello stile di vita così come la terapia farmacologica e con dispositivi dai benefici confermati nell'ambito di RCT in popolazioni con il 30-40% dei pazienti affetti da diabete. Nel contesto dell'HFReF, la terapia farmacologica e con dispositivi ha dimostrato di essere parimenti efficace nei pazienti con o senza diabete. Da sottolineare che, mentre nei pazienti con vs senza diabete è stata costantemente documentata un'analoga riduzione del RR, in considerazione del rischio assoluto clinico di HFReF più elevato nei casi associati a diabete, la ARR è generalmente maggiore nei pazienti diabetici, con un conseguente minor NNT per conseguire un beneficio.

Il trattamento basilare dell'HFReF consiste nella terapia farmacologica unitamente agli interventi sullo stile di vita, che devono essere implementati prima di prendere in considerazione la terapia con dispositivi. Nelle recenti linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'HF acuto e cronico viene raccomandato di instaurare precocemente la quadruplice terapia (con inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilina [ARNI]/ACE-I, MRA, beta-bloccante, inibitore di SGLT2)<sup>445</sup>, in quanto la maggior parte dei benefici di questi quattro trattamenti fondamentali sono stati osservati nei primi 30 giorni dall'inizio del trattamento e l'aggiunta di un nuovo farmaco conferisce maggiori benefici rispetto alla titolazione delle classi di farmaci già somministrate. Nello studio STRONG-HF (Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP testinG, of Heart Failure Therapies), 1078 pazienti con HF acuto, di cui il 29% affetto da diabete al basale, sono stati randomizzati ad un approccio ad alta intensità con titolazione della terapia al 100% della dose massima raccomandata entro 2 settimane dalla dimissione o alle cure standard<sup>490</sup>. La sicurezza e la tollerabilità sono state valutate a 1, 2, 3 e 6 settimane mediante esame obiettivo completo e indagini laboratoristiche con la determinazione dei livelli di NT-proBNP, sodio, potassio, glicemia, funzionalità renale ed emoglobina. Lo studio è stato interrotto anticipatamente per la differenza di efficacia riscontrata tra i due gruppi di gran lunga superiore a quanto previsto. L'incidenza dell'endpoint primario, costituito da ospedalizzazione per HF a 180 giorni o morte da ogni causa, è risultata significativamente ridotta nel gruppo randomizzato alle cure ad alta intensità, con una riduzione del RR del 34% (HR 0.66; 95% CI 0.50-0.86) a parità di eventi avversi severi. Da sottolineare che non è stata eseguita un'analisi per sottogruppi che abbia incluso i pazienti diabetici. Sulla base di tali dati, si raccomanda l'implementazione di una strategia intensiva con avvio tempestivo del trattamento basato sull'evidenza (inibitori di SGLT2, ARNI/ACE-I, beta-bloccanti e MRA), con rapida titolazione alle dosi target definite dallo studio e con frequenti visite di follow-up nelle prime 6 settimane dopo la dimissione da un ricovero per HF al fine di ridurre il rischio di riospedalizzazione e la mortalità. La sequenza di inizio della terapia deve essere basata sul fenotipo di ciascun paziente, tenendo conto dei valori pressori, del ritmo cardiaco e della frequenza cardiaca, nonché della funzione renale e del rischio di iperkaliemia. Mentre la dose iniziale degli inibitori di SGLT2 è la stessa della dose target, la terapia con ARNI/ACE-I, beta-bloccanti e MRA deve essere iniziata a basse dosi e titolata alla dose massima tollerata.

Per ulteriori dettagli sul trattamento dell'HFREF si rimanda alle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'HF acuto e cronico<sup>445</sup>. Le caratteristiche specifiche per i pazienti diabetici sono riportate nelle sezioni successive.

#### 7.4.1.1. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2

Due trial randomizzati controllati con placebo hanno valutato l'effetto degli inibitori di SGLT2 vs placebo in aggiunta alla terapia medica ottimale (OMT) in pazienti con HFREF con e senza diabete. Nello studio DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure) sono stati inclusi pazienti in classe New York Heart Association (NYHA) II-IV con LVEF  $\leq 40\%$  nonostante OMT e con elevati livelli di NT-proBNP ( $\geq 600$  pg/ml in ritmo sinusale,  $\geq 900$  mg/ml in AF o  $\geq 400$  pg/ml in caso di ospedalizzazione per HF negli ultimi 12 mesi). Sono stati esclusi i pazienti con T1DM e valori di eGFR  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Il trattamento con dapagliflozin 10 mg/die rispetto al placebo è risultato associato ad una riduzione del 26% del rischio dell'outcome primario composto costituito da aggravamento dell'HF (ospedalizzazione o visita urgente con successiva terapia endovenosa per HF) o morte CV (HR 0.74; 95% CI 0.65-0.85). Inoltre, nei pazienti con HFREF trattati con dapagliflozin è stata riportata una riduzione della mortalità per tutte le cause (HR 0.83; 95% CI 0.71-0.97) e un miglioramento dei sintomi, della funzione fisica e della qualità di vita<sup>491,492</sup>. Tutti i benefici clinici osservati sono risultati indipendenti dallo stato di diabete al basale e dalla terapia ipoglicemizzante sottostante e sono stati riscontrati indistintamente nell'intero spettro di HbA1c<sup>491,493</sup>. Nello studio EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) di confronto tra empagliflozin vs placebo, sono stati inclusi pazienti con HFREF con e senza diabete, in classe NYHA II-IV e con LVEF  $\leq 40\%$  nonostante OMT, valori di eGFR  $\geq 20$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> ed elevati livelli di NT-proBNP (LVEF  $\leq 30\%$  o LVEF  $\leq 40\%$  e ospedalizzazione per HF negli ultimi 12 mesi: NT-proBNP  $\geq 600$  pg/ml; LVEF 31-35%: NT-proBNP  $\geq 1000$  pg/ml; LVEF 36-40%: NT-proBNP  $\geq 2500$  pg/ml). Il trattamento con empagliflozin 10 mg/die è risultato associato ad una riduzione del 25% del rischio dell'outcome primario composto, costituito da morte CV o ospedalizzazione per HF, rispetto al placebo (HR 0.75; 95% CI 0.65-0.86)<sup>494</sup>. Tale effetto è stato osservato indistintamente nei pazienti sia con che senza diabete al basale<sup>495</sup>. Il trattamento con empagliflozin ha determinato anche un miglioramento della qualità di vita<sup>496</sup>. In una metanalisi degli studi DAPA-HF e EMPEROR-Reduced, nei pazienti in trattamento con inibitori di SGLT2 è stata evidenziata una riduzione coerente dell'incidenza di ospedalizzazione per HF o morte CV, della mortalità CV e da ogni causa mediante senza alcuna eterogeneità significativa tra gli studi<sup>497</sup>.

Il duplice inibitore di SGLT1/2 sotagliflozin è stato valutato in pazienti con T2DM con recente ospedalizzazione per aggravamento dell'HF, indipendentemente dai valori di LVEF (SOLOIST-WHF [Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure]). Sono stati esclusi i pazienti con una eGFR  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Il trattamento con sotagliflozin è risultato associato ad una riduzione significativa del RR dell'outcome primario composto (morte CV, ospedalizzazione per HF o visita urgente per HF) del 33% rispetto al placebo (HR 0.67; 95% CI 0.52-0.85). L'effetto del trattamento è risultato coerente nell'intero spettro di LVEF<sup>189</sup>.

Pertanto, nei pazienti diabetici con HFREF è raccomandato il trattamento con gli inibitori di SGLT2 dapagliflozin, empagliflozin e sotagliflozin, in aggiunta alla OMT (con ARNI/ACE-I, beta-bloccanti e MRA), allo scopo di ridurre la mortalità CV e il rischio di ospedalizzazione per HF.

Tre studi hanno valutato se la terapia con inibitori di SGLT2 possa essere iniziata in sicurezza nei pazienti ospedalizzati per HF acuto. Nello studio EMPA-RESPONSE-AHF (Effects of Empagliflozin on Clinical Outcomes in Patients with Acute Decompensated Heart Failure), che ha randomizzato 80 pazienti con HF acuto con (circa un terzo) e senza diabete ad empagliflozin o placebo per 30 giorni<sup>498</sup>, il trattamento con empagliflozin si è dimostrato sicuro senza influenzare la scala analogica visiva per la valutazione della dispnea, la risposta diuretica, i livelli di NT-proBNP o la durata della degenza ospedaliera, determinando un aumento dell'escrezione urinaria di glucosio e una riduzione dell'endpoint combinato di aggravamento dell'HF, riospedalizzazione per HF o morte a 60 giorni rispetto al placebo. Nello studio SOLOIST-WHF sopraccitato, che ha incluso 1222 pazienti con T2DM randomizzati a sotagliflozin o placebo, ad un follow-up mediano di 9 mesi (lo studio è stato interrotto anticipatamente) il trattamento con sotagliflozin, iniziato prima o subito dopo la dimissione, ha determinato un numero significativamente inferiore di decessi per cause CV e di ospedalizzazioni e visite urgenti per HF rispetto al placebo, senza una maggiore incidenza di danno renale acuto<sup>189</sup>. Nello studio EMPULSE (A Study to Test the Effect of Empagliflozin in Patients Who Are in Hospital for Acute Heart Failure), 530 pazienti con e senza diabete ospedalizzati con una diagnosi primaria di HF acuto de novo o HF cronico riacutizzato, sono stati randomizzati a empagliflozin o placebo indipendentemente dai valori di LVEF se clinicamente stabili. Un maggior numero di pazienti trattati con empagliflozin ha avuto un beneficio clinico (win ratio 1.36; 95% CI 1.09-1.68) rispetto al placebo. Questo effetto era coerente per l'HF acuto de novo o l'HF cronico riacutizzato ed è stato osservato indipendentemente dai valori di LVEF o dalla presenza di diabete<sup>499</sup>. In questi studi sono stati riportati pochissimi casi di chetoacidosi diabetica euglicemica; tuttavia in questo contesto i medici che prescrivono il trattamento con inibitori di SGLT2 ai pazienti diabetici dovrebbero essere consapevoli di tale complicanza rara ma potenzialmente grave. Da sottolineare che occorre prestare attenzione a non interpretare erroneamente le variazioni di eGFR, in quanto può portare all'interruzione inappropriata degli agenti in grado di modificare il decorso della malattia.

#### 7.4.1.2. Inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

L'ARNI sacubitril/valsartan ha mostrato un'efficacia superiore all'enalapril nel ridurre la mortalità CV e le ospedalizzazioni per HF nei pazienti con HFREF con o senza diabete<sup>471</sup>. Nei pazienti in trattamento con sacubitril/valsartan titolato alla dose di 200 mg bid nell'arco di 2-4 settimane<sup>471</sup>, i benefici della terapia sono stati osservati indistintamente nei pazienti sia con che senza diabete e nell'intero spettro dei valori di HbA1c al basale.

Gli ACE-I sono stati la prima classe di farmaci che si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità e la morbilità e nel migliorare la sintomatologia dei pazienti con HFREF<sup>500</sup>, a prescindere dalla presenza o meno di diabete<sup>501-503</sup>. Tenuto conto che gli inibitori del RAS comportano un aumentato

rischio di iperkaliemia e possono quindi compromettere in acuto la funzione renale, si consiglia di monitorare di routine i livelli sierici di creatinina e potassio<sup>504,505</sup>. Tuttavia, occorre prestare attenzione a non interpretare erroneamente le variazioni di eGFR, in quanto può portare all'interruzione inappropriata degli agenti in grado di modificare il decorso della malattia<sup>504-506</sup>.

**7.4.1.3. Antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi**

Gli MRA steroidei spironolattone ed eplerenone sono efficaci nel ridurre la mortalità e le ospedalizzazioni per HF nei pazienti con HFrEF affetti o meno da diabete<sup>507,508</sup>. L'eplerenone è un antialdosteronico più specifico e come tale causa meno frequentemente ginecomastia. Nei pazienti con compromissione della funzione renale e in quelli che presentano concentrazioni sieriche di potassio >5.0 mmol/l occorre prestare cautela nel somministrare gli MRA. Il finerenone, un MRA non steroideo, non è stato oggetto di valutazione nei pazienti con HFrEF (Sezione 9).

**7.4.1.4. Beta-bloccanti**

I beta-bloccanti sono efficaci nel ridurre la mortalità per tutte le cause e le ospedalizzazioni per HF nei pazienti con HFrEF con o senza diabete<sup>509-512</sup>. I benefici del trattamento ne supportano fortemente l'impiego nei pazienti diabetici con HFrEF.

**7.4.1.5. Antagonisti recettoriali dell'angiotensina**

Negli ultimi anni si è assistito ad un cambiamento del ruolo degli ARB nel trattamento dell'HFrEF, tanto che sono oggi raccomandati nei pazienti intolleranti agli ARNI o agli ACE-I a causa di gravi effetti collaterali. Gli ARB hanno effetti terapeutici simili nei pazienti con HFrEF con o senza diabete<sup>513-515</sup>.

**7.4.1.6. Ivabradina**

L'ivabradina rallenta la frequenza cardiaca attraverso l'inibizione del canale I<sub>f</sub> nel nodo del seno ed è quindi efficace solamente nei pazienti in ritmo sinusale. Questo agente si è dimostrato efficace nel ridurre l'endpoint composito di morte CV o ospedalizzazione per HF indipendentemente dallo stato di diabete<sup>516</sup>.

**7.4.1.7. Idralazina e isosorbide dinitrato**

Non esistono evidenze a supporto dell'impiego di questa terapia di combinazione a dose fissa in tutti i pazienti con HFrEF, ma solo limitatamente ai pazienti autoidentificatisi di etnia nera come riportato nelle caratteristiche del prodotto. In un RCT condotto in pazienti con HFrEF autoidentificatisi di etnia nera, l'aggiunta della combinazione di idralazina e isosorbide dinitrato alla terapia standard (ACE-I, beta-bloccante, MRA) ha determinato una riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni per HF nei pazienti in classe NYHA III-IV<sup>517</sup>. Tali effetti favorevoli sono stati osservati indipendentemente dallo stato di diabete<sup>518</sup>.

**7.4.1.8. Digossina**

La digossina può verosimilmente contribuire a ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF nei pazienti con HFrEF in trattamento con ACE-I, indipendentemente dallo stato di diabete<sup>519</sup>.

**7.4.1.9. Diuretici**

Nonostante non vi siano evidenze a supporto dell'impiego dei diuretici dell'ansa o tiazidici per migliorare l'outcome CV nei

pazienti con HF, i diuretici sono efficaci nel prevenire e trattare i sintomi e i segni di sovraccarico di liquidi nei pazienti con HF<sup>520</sup>. È importante sottolineare che la terapia diuretica deve essere utilizzata in maniera giudiziosa, modificando il dosaggio nel tempo<sup>521</sup>.

**Tabella 20 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti diabetici con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Raccomandazioni per la terapia farmacologica nei pazienti diabetici con HFrEF (in classe NYHA II-IV)</b>		
Gli inibitori di SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin o sotagliflozin <sup>c</sup> ) sono raccomandati in tutti i pazienti con HFrEF e T2DM per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV <sup>189,491,494,497</sup> .	I	A
Sacubitril/valsartan o gli ACE-I sono raccomandati in tutti i pazienti diabetici con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità <sup>471,501,502,527</sup> .	I	A
I beta-bloccanti <sup>d</sup> sono raccomandati nei pazienti diabetici con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità <sup>509-512,528</sup> .	I	A
Gli MRA <sup>e</sup> sono raccomandati nei pazienti diabetici con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità <sup>507,529</sup> .	I	A
Per ridurre il rischio di riospedalizzazione e la mortalità si raccomanda una strategia intensiva che preveda l'instaurazione precoce di una terapia combinata con farmaci dal comprovato beneficio (inibitori di SGLT2, ARNI/ACE-I, beta-bloccanti e MRA), con rapida titolazione alle dosi target indicate negli studi clinici, da iniziare prima della dimissione e con visite di follow-up frequenti nelle prime 6 settimane dopo un'ospedalizzazione per HF <sup>490</sup> .	I	B
<b>Raccomandazioni per altri trattamenti in pazienti diabetici selezionati con HFrEF (in classe NYHA II-IV)</b>		
La terapia con dispositivi mediante ICD, CRT-P o CRT-D è raccomandata nei pazienti diabetici alla stregua di quanto previsto per la popolazione generale con HFrEF <sup>522-525</sup> .	I	A
Gli ARB sono raccomandati nei pazienti diabetici sintomatici con HFrEF che sono intolleranti a sacubitril/valsartan o agli ACE-I per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV <sup>513-515</sup> .	I	A
I diuretici sono raccomandati nei pazienti diabetici con HFrEF che presentano segni e/o sintomi di sovraccarico di liquidi per migliorare la sintomatologia e la capacità di esercizio e ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF <sup>520</sup> .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
L'ivabradina dovrebbe essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV nei pazienti diabetici con HFrEF in ritmo sinusale che presentano una frequenza cardiaca a riposo $\geq 70$ b/min e permangono sintomatici nonostante trattamento con beta-bloccanti (alle dosi massime tollerate), ACE-I/ARB e MRA <sup>516</sup> .	Ila	B
L'idralazina e l'isosorbide dinitrato dovrebbero essere presi in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità nei pazienti diabetici autoidentificatisi di etnia nera con LVEF $\leq 35\%$ o con LVEF $< 45\%$ e concomitante dilatazione ventricolare sinistra in classe NYHA III-IV nonostante trattamento con ACE-I (o ARNI), beta-bloccante e MRA <sup>517,518</sup> .	Ila	B
La digossina può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ospedalizzazione nei pazienti sintomatici con HFrEF in ritmo sinusale nonostante trattamento con sacubitril/valsartan o ACE-I, beta-bloccante e MRA <sup>519</sup> .	Ilb	B

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; CRT-D, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore; CRT-P, terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker; CV, cardiovascolare; HF, scompenso cardiaco; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NYHA, New York Heart Association; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Sotagliflozin è un duplice inibitore di SGLT1/2.

<sup>d</sup>Metoprololo succinato a rilascio prolungato, carvedilolo, bisoprololo e nebivololo.

<sup>e</sup>Sprinolattone o eplerenone.

#### 7.4.1.10. Trattamento chirurgico e con dispositivi

Le terapie con dispositivi (defibrillatore cardiaco impiantabile [ICD], terapia di resincronizzazione cardiaca [CRT] e CRT con defibrillatore [CRT-D]) hanno la stessa efficacia e sono gravate da analoghi rischi nei pazienti con HFrEF con o senza diabete<sup>522-525</sup>. Tali terapie dovrebbero essere adottate attenendosi a quanto riportato nelle linee guida per il trattamento dei pazienti con HFrEF. Nei pazienti con HF allo stadio terminale può essere preso in considerazione il trapianto cardiaco, anche se un ampio studio prospettico condotto in pazienti sottoposti a trapianto ha riportato una minore probabilità di sopravvivenza a 10 anni in quelli affetti da diabete<sup>526</sup>.

#### 7.4.2. Trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta

Analogamente alle altre forme di HF, per controllare lo stato di congestione dovrebbe essere utilizzata la terapia diuretica<sup>520</sup>. I risultati derivati dalle analisi retrospettive di RCT condotti in pazienti con HFrEF e HFpEF indicano che i pazienti con una LVEF compresa tra 40-50% traggono lo stesso beneficio dalla terapia dei pazienti con LVEF  $\leq 40\%$ <sup>445</sup>. Ad oggi non ci sono invece RCT che abbiano va-

lutato gli effetti della terapia specificatamente nei pazienti con HFmrEF. Le evidenze più solide derivano dagli studi sugli inibitori di SGLT2. Nello studio EMPEROR-Preserved (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction), che ha incluso pazienti in classe NYHA II-IV con LVEF  $> 40\%$  ed elevati livelli di NT-proBNP ( $> 300$  pg/ml in ritmo sinusale;  $> 900$  pg/ml in AF)<sup>530</sup> e dal quale sono stati invece esclusi i pazienti con eGFR  $< 20$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, il trattamento con empagliflozin vs placebo ha determinato una riduzione del 21% dell'endpoint primario composito, costituito da morte CV o ospedalizzazione per HF, prevalentemente correlata a una riduzione del rischio di ospedalizzazione per HF del 29%<sup>530</sup>. Tali effetti erano indipendenti dallo stato di diabete, così come dai valori di HbA1c al basale<sup>531</sup>. Nello studio DELIVER (Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure), condotto in 6263 pazienti in classe NYHA II-IV con LVEF  $> 40\%$ , elevati livelli di NT-proBNP ( $> 300$  pg/ml in ritmo sinusale;  $> 600$  pg/ml in AF) e valori di eGFR  $\geq 25$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, il trattamento con dapagliflozin vs placebo è risultato associato ad una riduzione del 18% dell'outcome primario composito, costituito da aggravamento dell'HF o morte CV, prevalentemente dovuto ad una riduzione delle ospedalizzazioni per HF. Tali effetti sono stati osservati indipendentemente dallo stato di diabete<sup>532</sup>. In una metanalisi che ha incluso 12 251 partecipanti arruolati negli studi DELIVER ed EMPEROR-Preserved, il trattamento con inibitori di SGLT2 rispetto al placebo è risultato associato ad una riduzione dell'endpoint composito di morte CV o prima ospedalizzazione per HF (HR 0.80; 95% CI 0.73-0.87) con una coerente riduzione delle singole componenti: morte CV (HR 0.88; 95% CI 0.77-1.00) e prima ospedalizzazione per HF (HR 0.74; 95% CI 0.67-0.83)<sup>533</sup>.

Non esistono studi che abbiano specificatamente valutato il trattamento con ARNI nei pazienti con HFmrEF. Nello studio PARAGON-HF condotto in pazienti con LVEF  $\geq 45\%$ , pur non essendo stato raggiunto nel complesso l'endpoint primario, è stata osservata una significativa correlazione con i valori di LVEF. Il trattamento con sacubitril/valsartan rispetto al trattamento con solo valsartan è risultato associato ad una riduzione del 22% dell'endpoint primario composito di morte CV e ospedalizzazioni totali per HF nei pazienti con un valore mediano di LVEF  $\leq 57\%$ <sup>534</sup>.

#### 7.4.3. Trattamento dello scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata

Negli ultimi 10 anni, diversi ampi RCT condotti in pazienti con HFpEF, come PEP-CHF (perindopril), CHARM-Preserved (candesartan), I-PRESERVE (irbesartan), TOPCAT (spironolattone), DIG Ancillary Trial (digossina) e PARAGON-HF (sacubitril/valsartan), non sono riusciti a raggiungere la significatività statistica relativamente agli effetti sull'endpoint primario<sup>477,534-538</sup>. Analogamente a quanto riportato in precedenza per l'HFmrEF (Sezione 7.4.2), il trattamento con gli inibitori di SGLT2 empagliflozin e dapagliflozin è risultato associato ad una riduzione del RR dell'endpoint composito primario costituito da mortalità CV e ospedalizzazioni per HF del 21% e 18%, rispettivamente<sup>530,532</sup>. Non sono state osservate differenze negli effetti del trattamento sull'incidenza dell'outcome primario nelle varie categorie di LVEF, né nei pazienti con diabete rispetto a quelli senza diabete<sup>531-533</sup>. Il

duplice inibitore di SGLT1/2 sotagliflozin è stato valutato nello studio SOLOIST-WHF in pazienti con T2DM con recente ospedalizzazione per aggravamento dell'HF, a prescindere dai valori di LVEF (LVEF  $\geq 50\%$  nel 20.9% della popolazione esaminata). Il trattamento con sotagliflozin ha determinato una riduzione del 33% dell'endpoint primario composito, costituito da morte CV, ospedalizzazione per HF o visita urgente per HF, con analoghi effetti nell'intero spettro dei valori di LVEF al basale. Tuttavia, in considerazione del limitato numero di eventi nel gruppo di pazienti con HFpEF, non è possibile trarre conclusioni definitive<sup>189</sup>.

Per ridurre i sintomi di congestione dovrebbe essere utilizzata la terapia diuretica<sup>520</sup>, privilegiando i diuretici dell'ansa ed impiegando eventualmente i diuretici tiazidici a basse dosi in presenza di ipertensione. Per il trattamento delle comorbilità correlate all'HFpEF si rimanda alle linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'HF acuto e cronico<sup>445</sup>.

**Tabella 21 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti diabetici con frazione di eiezione ventricolare sinistra >40%**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Empagliflozin e dapagliflozin sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV nei pazienti con T2DM e LVEF >40% (HFmrEF e HFpEF) <sup>530-533</sup> .	I	A
I diuretici sono raccomandati nei pazienti diabetici con HFmrEF o HFpEF che presentano segni e/o sintomi di sovraccarico di liquidi per migliorare la sintomatologia e la capacità di esercizio e ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF <sup>520</sup> .	I	C

CV, cardiovascolare; HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

## 7.5. Profilo di sicurezza degli agenti ipoglicemizzanti nei pazienti diabetici con scompenso cardiaco

Per i target glicemici nei pazienti diabetici si rimanda alla Sezione 5.2.

### 7.5.1. Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2

Gli inibitori di SGLT2 (vedi anche Sezione 7.4.1.1) sono stati valutati in diverse popolazioni di pazienti diabetici, da quelli affetti da ASCVD o con multipli fattori di rischio per ASCVD a quelli con recente ospedalizzazione per aggravamento dell'HF, con una maggiore ARR dell'outcome correlato all'HF nei pazienti a rischio più elevato (Figura 15; Tabella S15 del materiale supplementare online).

Come riportato in precedenza, negli studi condotti nel contesto dell'HF, dapagliflozin ed empagliflozin si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità CV e le ospedalizzazioni per HF nei pazienti con HFmrEF con o senza diabete, così come sotagliflozin si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità CV e le ospedalizzazioni per HF nei pazienti

con T2DM e recente ospedalizzazione per HF di qualsiasi eziologia<sup>189,491,494</sup>. Inoltre, il trattamento con empagliflozin e dapagliflozin è risultato anche associato ad una riduzione della mortalità CV o delle ospedalizzazioni per HF nei pazienti con HFmrEF e HFpEF<sup>530,532</sup>.

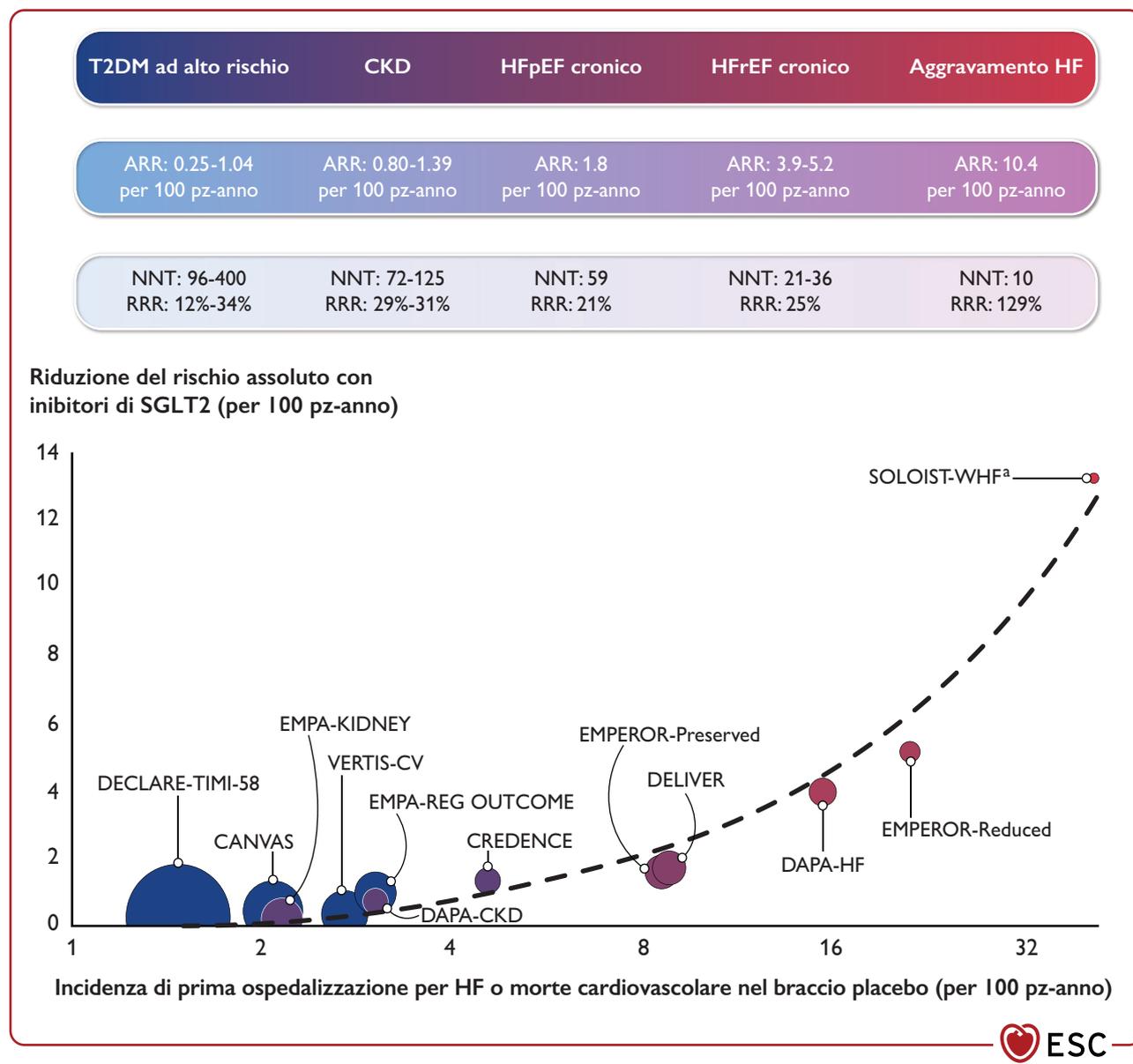
Negli studi EMPA-REG OUTCOME (con empagliflozin) e VERTIS CV (con ertugliflozin) sono stati valutati pazienti con T2DM a rischio di ASCVD, mentre nel programma CANVAS (con canagliflozin) e nello studio DECLARE-TIMI 58 (con dapagliflozin) sono stati inclusi pazienti con ASCVD accertata o con multipli fattori di rischio per ASCVD. In tutti questi CVOT controllati in cui gli inibitori di SGLT2 sono stati testati vs placebo, solamente una minima percentuale di pazienti aveva una storia di HF al basale. Empagliflozin si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF del 35% nei pazienti con e senza pregresso HF<sup>71</sup>; anche canagliflozin ha determinato una riduzione anche del rischio di ospedalizzazione per HF del 33%<sup>151</sup>; dapagliflozin è risultato associato ad una riduzione significativa dell'endpoint combinato di morte CV o ospedalizzazione per HF, prevalentemente trainata da una riduzione delle ospedalizzazioni per HF<sup>152</sup>, indipendentemente dalla preesistenza di HF<sup>540</sup>; ertugliflozin non è invece risultato efficace nel ridurre l'endpoint combinato di morte CV o ospedalizzazione per HF, sebbene fosse stata osservata una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per HF e delle riospedalizzazioni<sup>154,541</sup>.

In quattro studi, gli effetti degli inibitori di SGLT2 sono stati valutati anche nei pazienti con CKD: CREDENCE (con canagliflozin) e SCORED (con sotagliflozin) in pazienti con T2DM 2; DAPA-CKD (con dapagliflozin) e EMPA-KIDNEY (con empagliflozin) in pazienti con e senza diabete. In questi pazienti ad alto rischio di HF è stata univocamente osservata una riduzione del rischio di morte CV o di ospedalizzazione per HF compresa tra il 23% e il 31%<sup>150,153,542,543</sup>.

In una metanalisi di sei studi di outcome che hanno valutato l'impiego di quattro inibitori di SGLT2 in pazienti con T2DM (EMPA-REG OUTCOME, programma CANVAS [due studi], DECLARE-TIMI-58, CREDENCE, VERTIS CV) è stata evidenziata una riduzione delle ospedalizzazioni per HF del 32%, senza alcuna eterogeneità tra gli studi; gli effetti sul rischio di ospedalizzazione per HF erano indipendenti dalla presenza o meno di ASCVD<sup>155</sup>. Pertanto, nei pazienti con T2DM che presentano multipli fattori di rischio per ASCVD o ASCVD accertata è raccomandato il trattamento con inibitori di SGLT2 allo scopo di ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF.

### 7.5.2. Agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1

I GLP-1 RA sono stati valutati in otto CVOT condotti in pazienti con T2DM2, nei quali la prevalenza di HF accertato era compresa tra il 9% e il 24%. Negli RCT controllati vs placebo che hanno valutato la sicurezza CV dei farmaci ipoglicemizzanti in pazienti con T2DM con o ad alto rischio di ASCVD, la maggior parte dei GLP-1 RA ha dimostrato un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per HF, nonostante un aumento della frequenza cardiaca di 3-5 b/min<sup>70,72,158-163,544</sup>. Inoltre, due metanalisi, nelle quali sono stati inclusi otto studi per un totale di 60 080 pazienti, hanno evidenziato una riduzione delle ospedalizzazioni per HF del 10-11% nei pazienti trattati con GLP-1 RA rispetto al gruppo placebo<sup>164,545</sup>.



**Figura 15.** Riduzione del rischio assoluto ottenuta con gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 in rapporto al rischio del paziente sulla base dell'incidenza degli endpoint correlati allo scompenso cardiaco nel braccio placebo di ciascun trial.

ARR, riduzione del rischio assoluto; CKD, malattia renale cronica; HF, scompenso cardiaco; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; NNT, numero di pazienti da trattare per prevenire un evento; RRR, riduzione del rischio relativo; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

I diagrammi a bolle dimostrano la consistente riduzione del tempo alla mortalità cardiovascolare o alla prima ospedalizzazione per HF con gli inibitori di SGLT2 nei vari studi, con una maggiore ARR nei pazienti a rischio più elevato. Le dimensioni di ciascuna bolla rappresentano la dimensione della popolazione arruolata in ciascuno studio. L'NNT è stimato in base all'ARR.

<sup>a</sup>Nello studio SOLOIST-WHF non è stata riportata l'incidenza degli eventi di prima ospedalizzazione per HF o di mortalità cardiovascolare<sup>189</sup>. Adattata da Butler et al., 2021<sup>539</sup>.

Nello studio AMPLITUDE-O di confronto tra epegletide vs placebo è stato osservato un beneficio nominalmente significativo in termini di ospedalizzazioni per HF. Fra tutti gli studi condotti con GLP-1 RA, in questo trial, con randomizzazione stratificata secondo l'uso al basale o previsto di inibitori di SGLT2, è stata riportata la più alta prevalenza di utilizzo degli inibitori di SGLT2 (15.2%). I dati derivati da un'analisi esplorativa dello studio AMPLITUDE-O indicano che l'efficacia e la sicurezza di epegletide

in termini anche di ospedalizzazioni per HF, sono indipendenti dall'uso concomitante di inibitori di SGLT2<sup>546</sup>.

Solamente tre RCT di piccole dimensioni hanno valutato il trattamento con GLP-1 RA in pazienti con HFpEF<sup>547</sup>. Lo studio LIVE ha randomizzato 241 pazienti con HFpEF cronico e stabile con o senza diabete a trattamento con liraglutide o placebo<sup>548</sup>. Ad un follow-up di 24 settimane, sebbene non fossero state osservate variazioni in termini di LVEF, qualità di vita e classe funzionale, i pazienti trattati con liraglutide hanno

manifestato eventi cardiaci avversi più gravi (tachicardia ventricolare sostenuta, AF con necessità di intervento e aggravamento dell'IHD; 12 [10%] vs 3 [3%] nel gruppo liraglutide vs placebo; p=0.04). Lo studio FIGHT (Functional Impact of GLP1 for HF Treatment) ha randomizzato 300 pazienti con e senza diabete con HFrEF e recente ospedalizzazione per HF a trattamento con liraglutide o placebo. A 180 giorni di follow-up, non sono state riscontrate differenze nell'outcome primario (tempo al decesso, tempo alla riospedalizzazione per HF e variazione proporzionale media dei livelli di NT-proBNP dal basale a 180 giorni), ma è stata osservata una differenza, sebbene non significativa, nel numero di riospedalizzazioni per HF (63 [41%] nel gruppo liraglutide vs 50 [34%] nel gruppo placebo; HR 1.30; 95% CI 0.89-1.88; p=0.17)<sup>549</sup>. Nel terzo studio, di piccole dimensioni (n=82) che ha valutato il trattamento con albiglutide vs placebo per 12 settimane in pazienti con HFrEF, non sono state riportate differenze significative nella LVEF, nel test del cammino dei 6 min, nell'utilizzo di glucosio nel miocardio o nel consumo di ossigeno<sup>550</sup>, ma lo studio aveva una dimensione campionaria troppo limitata e una durata troppo breve per poter valutare gli outcome clinici.

### 7.5.3. Inibitori della dipeptidil peptidasi-4

Quattro inibitori della DPP-4 (sitagliptin, saxagliptin, alogliptin e linagliptin) sono stati valutati in specifici studi controllati vs placebo sulla sicurezza CV in pazienti con T2DM con o ad alto rischio di ASCVD. Saxagliptin ha comportato un aumento significativo del rischio di ospedalizzazione per HF<sup>172</sup> e non è pertanto raccomandato nei pazienti diabetici con o ad alto rischio di HF. Alogliptin è risultato associato a un trend non significativo verso un aumentato rischio di ospedalizzazione per HF<sup>173</sup>. Sitagliptin e linagliptin hanno avuto effetti neutri<sup>174,178-180</sup>. Vildagliptin, non testato in un CVOT, non ha determinato alcun effetto significativo sulla LVEF, ma in uno studio di piccole dimensioni è stato riportato un aumento dei volumi cavitari del ventricolo sinistro<sup>551</sup>.

### 7.5.4. Insulina

Nei pazienti con T2DM e HF avanzato, l'uso di insulina si associa in maniera indipendente a una prognosi significativamente peggiore<sup>552</sup>. Due insuline basali sono state formalmente valutate in studi dedicati sugli outcome CV. Nello studio ORIGIN, 12 537 pazienti (età media 63.5 anni)

ad alto rischio CV, con IFG, IGT o T2DM, sono stati randomizzati a insulina glargine titolata a livelli di glicemia a digiuno  $\leq 5.3$  mmol/l ( $\leq 95$  mg/dl) o a terapia standard. Ad un follow-up mediano di 6.2 anni, l'insulina glargine è risultata avere un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per HF<sup>553</sup>. Nello studio DEVOTE, trial randomizzato in doppio cieco di confronto tra insulina degludec a lunga durata d'azione in monosomministrazione giornaliera vs insulina glargine U100, sono stati arruolati 7637 pazienti con T2DM e ASCVD o ad alto rischio CV<sup>181</sup>. Non sono state osservate differenze tra i due trattamenti in termini di ospedalizzazioni per HF, ma una storia pregressa di HF è risultata associata in maniera indipendente al rischio di futura ospedalizzazione per HF<sup>554</sup>.

### 7.5.5. Metformina

Si ritiene che, in presenza di funzionalità renale preservata o stabile, o solo moderatamente ridotta (eGFR  $>30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), la metformina sia sicura in tutti gli stadi dell'HF e negli studi osservazionali è risultata associata ad un minor rischio di morte e ospedalizzazione per HF rispetto all'insulina e alle sulfaniluree. Tuttavia mancano CVOT randomizzati e controllati che abbiano specificatamente valutato la sicurezza e l'efficacia della metformina<sup>555-557</sup>. Le preoccupazioni legate al rischio di acidosi lattica non sono al momento supportate da sufficienti evidenze<sup>558,559</sup>.

### 7.5.6. Sulfaniluree

I dati sugli effetti delle sulfaniluree nei pazienti con HF non sono univoci. I dati derivati da due studi di coorte retrospettivi, nei quali sono stati inclusi 1 119 711 pazienti diabetici, indicano un profilo di sicurezza avverso con un incremento della mortalità di circa il 20-60% e del rischio di HF del 20-30% rispetto alla metformina<sup>560,561</sup>. Tuttavia, negli studi UKPDS, NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) e ADOPT non è stato segnalato un maggior rischio di HF<sup>127,562-564</sup>. Inoltre, nello studio CAROLINA di confronto tra linagliptin (che non ha comportato un aumentato rischio di ospedalizzazione per HF rispetto al placebo nello studio CARMELINA) vs glimepiride non è stato osservato un rischio più elevato di ospedalizzazione per HF con l'utilizzo di questa sulfanilurea<sup>179</sup>.

**Tabella 22 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici di tipo 2 con o senza scompenso cardiaco**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Raccomandazioni per la terapia ipoglicemizzante mirata a ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF nei pazienti con T2DM con o senza HF</b>		
Gli inibitori di SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin o sotagliflozin <sup>c</sup> ) sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF nei pazienti con T2DM con multipli fattori di rischio per ASCVD o con ASCVD accertata <sup>71,150-153,541</sup> .	I	A
Gli inibitori di SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin o sotagliflozin <sup>c</sup> ) sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV nei pazienti con T2DM e HFrEF <sup>189,491,494,497</sup> .	I	A
Empagliflozin e dapagliflozin sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV nei pazienti con T2DM e LVEF $>40\%$ (HFmrEF e HFpEF) <sup>530,532,533</sup> .	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Raccomandazioni per l'impiego di altri agenti ipoglicemizzanti dimostratisi sicuri in termini di ospedalizzazione per HF nei pazienti con T2DM che necessitano di un maggiore controllo glicemico</b>		
I GLP-1 RA (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide ER, dulaglutide, efpeglenatide) hanno un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per HF e dovrebbero essere presi in considerazione come ipoglicemizzanti nei pazienti con T2DM a rischio di HF o affetti da HF <sup>70,158-164,565</sup> .	IIa	A
Gli inibitori di DPP-4 (sitagliptin e linagliptin) hanno un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per HF e dovrebbero essere presi in considerazione come ipoglicemizzanti nei pazienti con T2DM a rischio di HF o affetti da HF <sup>174,179,180</sup> .	IIa	A
Le insuline basali (glargine e degludec) hanno un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per HF e dovrebbero essere prese in considerazione come ipoglicemizzanti nei pazienti con T2DM a rischio di HF o affetti da HF <sup>553,554</sup> .	IIa	B
La metformina dovrebbe essere presa in considerazione come ipoglicemizzante nei pazienti con T2DM e HF <sup>d555,556,558</sup> .	IIa	B
<b>Raccomandazioni per l'impiego di farmaci ipoglicemizzanti associati ad aumentato rischio di ospedalizzazione per HF nei pazienti con T2DM</b>		
Il pioglitazone comporta un aumentato rischio di HF nei pazienti diabetici e non è raccomandato per la terapia ipoglicemizzante nei pazienti a rischio di HF (o con pregresso HF) <sup>165,166</sup> .	III	A
L'inibitore di DPP-4 saxagliptin comporta un aumentato rischio di HF nei pazienti diabetici e non è raccomandato come ipoglicemizzante nei pazienti a rischio di HF (o con pregresso HF) <sup>172</sup> .	III	B
<b>Raccomandazione da tenere in particolare considerazione</b>		
Si raccomanda lo switch dalla terapia ipoglicemizzante con agenti senza comprovato beneficio CV o senza comprovata sicurezza ad agenti dal comprovato beneficio CV <sup>e</sup> .	I	C

ASCVD, malattia coronarica aterosclerotica; CV, cardiovascolare; DPP-4, dipeptidil peptidasi-4; ER, a rilascio prolungato; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; MACE, eventi cardiovascolari avversi maggiori; s.c., per via sottocutanea; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Sotagliflozin è un duplice inibitore di SGLT1/2.

<sup>d</sup>HF cronico e stabile.

<sup>e</sup>Agenti dal comprovato beneficio: inibitori di SGLT2: empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, sotagliflozin<sup>c</sup>; GLP-1 RA: liraglutide, semaglutide s.c., dulaglutide, efpeglenatide. Nello studio VERTIS CV, il trattamento con ertugliflozin non ha determinato una riduzione dell'endpoint primario (MACE a 3 punti), né dei principali endpoint secondari combinati (morte CV o ospedalizzazione per HF) ma ha comportato una riduzione delle ospedalizzazioni per HF come endpoint secondario esplorativo.

### 7.5.7. Tiazolidinedioni

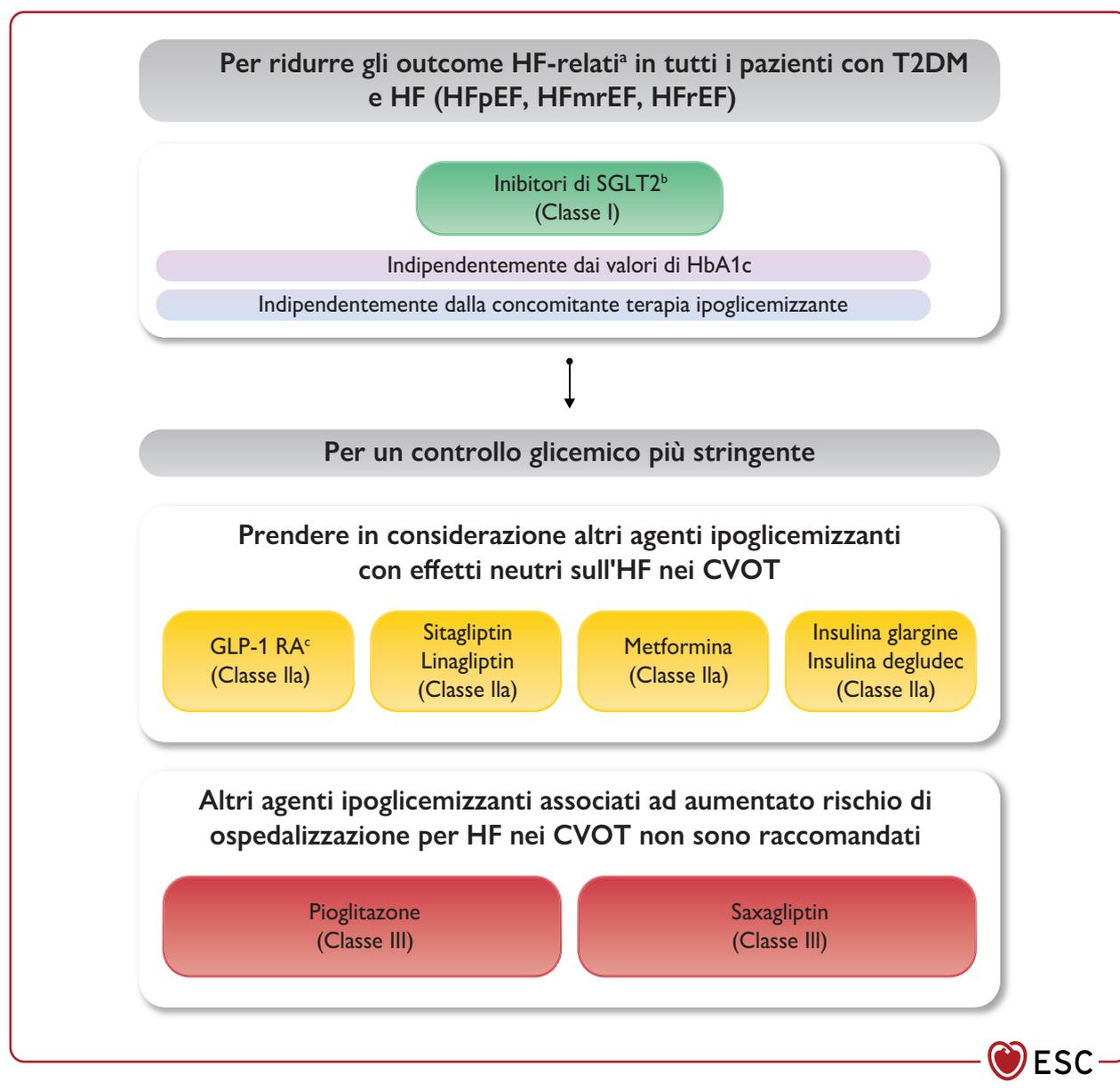
In alcuni trial è stato dimostrato che i tiazolidinedioni comportano un aumentato rischio di ospedalizzazione per HF e pertanto non sono raccomandati nei pazienti diabetici con HF sintomatico<sup>165,565-567</sup>.

### 7.5.8. Considerazione particolare: ipoglicemia e rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco

In alcuni studi gli eventi di ipoglicemia grave sono risultati

associati a un maggior rischio di ospedalizzazione per HF, ma non esistono chiare evidenze di causalità<sup>139,140,554,568</sup>. In alcune recenti analisi è stata dimostrata un'associazione bidirezionale tra ipoglicemia ed outcome CV, anche per quanto riguarda lo sviluppo di HF, stando ad indicare l'assenza di una correlazione causale, ma piuttosto l'espressione della fragilità sottostante e del rischio di outcome avversi<sup>139,140</sup>.

Nella Figura 16 è illustrato il trattamento ipoglicemizzante dei pazienti con HF e T2DM.



**Figura 16.** Trattamento ipoglicemizzante dei pazienti con scompenso cardiaco e diabete di tipo 2.

CV, cardiovascolare; CVOT, trial di outcome cardiovascolare; DPP-4, dipeptidil peptidasi-4; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2.

<sup>a</sup>Ospedalizzazione per HF e morte CV.

<sup>b</sup>Empagliflozin, dapagliflozin o sotagliflozin nei pazienti con HFrEF, empagliflozin o dapagliflozin nei pazienti con HFpEF e HFmrEF.

<sup>c</sup>Da prediligere nei pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica e quando sia necessario un calo ponderale; da non somministrare in combinazione con inibitori di DPP-4.

## 8. ARITMIE: FIBRILLAZIONE ATRIALE, ARITMIE VENTRICOLARI E MORTE CARDIACA IMPROVVISA NEI PAZIENTI DIABETICI

Il diabete può comportare un maggior rischio di aritmie cardiache attraverso diversi fattori, come la presenza di fattori di rischio CV associati (es. ipertensione), CVD (es. CAD, pregresso MI, HF o ictus) e fattori correlati al diabete come il controllo glicemico e la neuropatia diabetica<sup>157,569-572</sup>. Nei pazienti diabetici il rischio di aritmie cardiache e di morte cardia-

ca improvvisa (SCD) è molto spesso correlato alla presenza e al grado di severità della CAD sottostante, anche se i fattori correlati al diabete possono anch'essi indurre lo sviluppo di aritmie indipendentemente dalle comorbidità CV<sup>157,573-577</sup>. Il rischio di disturbi della conduzione e la necessità della terapia con pacemaker possono verosimilmente essere più elevati nei pazienti con T2DM rispetto ai controlli, anche se in queste circostanze la gestione generale dovrebbe essere analoga a quella prevista per gli altri pazienti<sup>578,579</sup>.

## 8.1. Fibrillazione atriale e diabete

### 8.1.1. Epidemiologia della fibrillazione atriale e sua associazione con il diabete

I pazienti con T1DM e T2DM possono presentare un rimodellamento elettrico e strutturale atriale associato a una maggiore vulnerabilità alla AF<sup>580-583</sup>. In numerosi studi epidemiologici è stata riportata un'associazione tra diabete (prevalentemente T2DM) e AF incidente<sup>584,585</sup>. Ampie analisi recenti hanno confermato che anche il T1DM si associa in maniera indipendente ad una maggiore incidenza di AF<sup>586-588</sup>. Anche la durata del diabete si associa ad AF, con un aumento del rischio di AF del 3% per ogni anno di durata del diabete<sup>589</sup>. In una metanalisi di 11 studi, con 108 703 casi di AF per un numero complessivo di 1 686 097 pazienti, è stato evidenziato un aumento del rischio di AF del 40% in presenza di diabete. Dopo aggiustamento per altri fattori di rischio, l'effetto è risultato attenuato ma comunque significativo (RR 1.24; 95% CI 1.06-1.44)<sup>590</sup>. I tassi assoluti di incidenza della AF sono più elevati negli uomini, ma i tassi relativi di AF incidente associati al diabete sono più elevati nelle donne, sia per quanto riguarda il T1DM che per il T2DM<sup>586-588</sup>.

Il diabete e la AF spesso coesistono e tale combinazione comporta un rischio notevolmente più alto di mortalità CV e per tutte le cause, di ictus, malattia renale e HF, a prescindere dal tipo di diabete<sup>541,577,591-596</sup>. Anche i fattori di rischio comunemente associati al diabete e alla AF (e non del tutto dissociabili, come ipertensione e obesità) possono verosimilmente indurre un peggioramento della prognosi. In alcuni studi osservazionali, l'associazione aggiustata per età del diabete con AF ha perso di significatività statistica dopo multipli aggiustamenti per ipertensione, comorbidità CV, BMI o obesità, stando ad indicare che le strategie per la prevenzione della AF nei pazienti diabetici dovrebbero essere mirate al controllo delle comorbidità correlate al diabete (in particolar modo peso corporeo, apnee notturne e BP)<sup>597-600</sup>.

L'adozione di una strategia ipoglicemizzante intensiva (valori target di HbA1c <6.0%) è risultata associata a tassi di AF incidente analoghi a quelli osservati con un approccio meno intensivo (HbA1c <8.0%)<sup>601</sup>. L'incidenza di AF di nuova insorgenza può, tuttavia, essere influenzata dalla terapia antidiabetica<sup>577</sup>, anche se l'impatto degli agenti ipoglicemizzanti sul rischio di AF è tuttora oggetto di dibattito. È stato suggerito che la metformina e il pioglitazone possono ridurre il rischio di AF<sup>602</sup>. Gli inibitori di SGLT2, rispetto al placebo, sono risultati associati ad una maggiore incidenza di AF di nuova insorgenza nell'EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin vs. placebo), ma a un minor tasso di AF incidente nel CANVAS (canagliflozin vs placebo) e nel DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin vs placebo)<sup>71,151,153,603</sup>. Nello studio EMPA-REG OUTCOME, l'empagliflozin, rispetto al placebo, ha determinato una riduzione della mortalità CV e del rischio di ospedalizzazione per HF in maniera coerente nei pazienti diabetici con o senza AF (p per interazione =0.56)<sup>604</sup>. Recentemente è stato riportato che il finerenone sembrerebbe ridurre il rischio di AF di nuova insorgenza nei pazienti con T2DM e CKD<sup>605</sup>, analogamente a quanto osservato con altri MRA nei pazienti con HF<sup>508,606</sup>.

Nello studio ADVANCE, i pazienti diabetici con AF (~8%) hanno mostrato un rischio più elevato di morte per tutte le cause, morte CV, eventi cerebrovascolari maggiori e HF rispetto ai pazienti diabetici senza AF. Il trattamento antipertensivo ha determinato una riduzione simile del RR di morte CV e per tutte le cause ma, in ragione del rischio più elevato di

tali eventi in questa categoria di pazienti, i benefici assoluti derivanti dal controllo pressorio sono risultati maggiormente evidenti nei pazienti con AF<sup>607</sup>. Nello studio VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation), i pazienti ipertesi con diabete di nuova insorgenza hanno mostrato un'incidenza più elevata di AF di nuova insorgenza rispetto ai pazienti senza diabete, nonché un rischio più elevato di HF<sup>608</sup>. Pertanto, nei pazienti diabetici lo sviluppo di AF dovrebbe essere considerato un marcatore di outcome avverso, che dovrebbe indurre ad un trattamento intensivo di tutti i fattori di rischio concomitanti<sup>609</sup>.

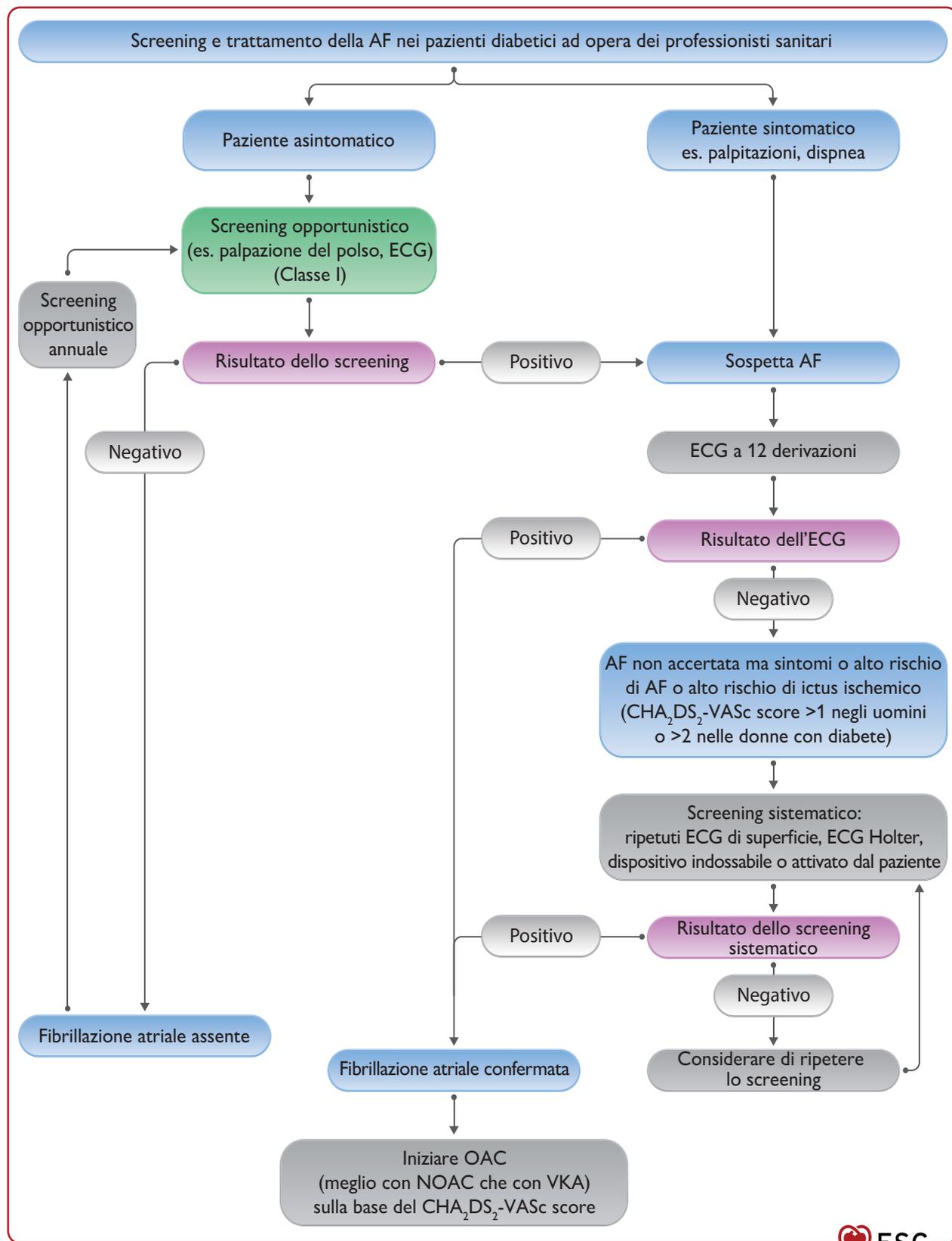
### 8.1.2. Screening e trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti diabetici

Il riscontro della AF nei pazienti diabetici comporta diverse implicazioni cliniche, in quanto il rischio di ictus è nettamente più elevato in questa categoria di soggetti. In assenza di altre comorbidità, il rischio di ictus è stimato essere del 2.2%/anno in caso di diabete isolato<sup>610</sup>. Tenuto conto che la AF asintomatica (silente) non è poi così infrequente, i pazienti diabetici dovrebbero essere sottoposti a screening opportunistico per AF mediante rilevazione del polso o ECG<sup>611</sup>. I pazienti diabetici ad alto rischio di AF possono verosimilmente trarre beneficio da uno screening attivo della AF, ma sono necessari ulteriori dati per definire le strategie ottimali di screening della AF che prevedano anche l'utilizzo di apparecchiature moderne, come i dispositivi indossabili (Tabella S16 del materiale supplementare online)<sup>612,613</sup>. Prima di iniziare il trattamento, la AF clinica deve essere accuratamente documentata all'ECG di superficie (tracciato di almeno 30 s nel quale non risultino rilevabili onde P chiare e distinte ma siano presenti intervalli RR irregolari in assenza di disturbi della conduzione atrioventricolare; Figura 17)<sup>600,614</sup>.

Nei pazienti diabetici con AF accertata, si raccomanda una strategia di controllo della frequenza ventricolare al fine di alleviare i sintomi e prevenire le complicanze correlate alla AF, mentre nei pazienti asintomatici occorre prevalentemente prevenire gli eventi tromboembolici. Nei pazienti con sintomi persistenti nonostante adeguato controllo della frequenza e in quelli con disfunzione ventricolare sinistra dovuta ad uno scarso controllo della frequenza ventricolare, dovrebbe essere tentata una strategia di controllo del ritmo, come la cardioversione, l'uso di farmaci antiaritmici o l'ablazione transcateretere, che costituiscono le modalità generali di trattamento in questo contesto, indipendentemente dalla presenza o meno di diabete<sup>600,615-617</sup>. Per i dettagli sulla gestione della AF si rimanda alle linee guida ESC/EACTS 2020 per la diagnosi e il trattamento della AF e ai recenti documenti scientifici della European Heart Rhythm Association<sup>577,600,613</sup>.

### 8.1.3. Prevenzione dell'ictus nei pazienti diabetici con fibrillazione atriale

Per la stratificazione del rischio di ictus nei pazienti diabetici con AF deve essere utilizzato il noto CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score (scorpeno cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni [2 punti], diabete mellito, ictus o attacco ischemico transitorio [2 punti], malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile), sulla base del quale nei pazienti con più di un fattore di rischio deve essere instaurato il trattamento per la prevenzione dell'ictus (cioè l'OAC)<sup>600,618</sup>. È probabile che nei pazienti affetti da diabete si riscontri uno score più elevato data la frequente associazione con altri fattori di rischio per ictus, come iperten-



**Figura 17.** Screening della fibrillazione atriale nei pazienti diabetici.

AF, fibrillazione atriale; CHA2DS2-VASc, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete mellito, ictus o attacco ischemico transitorio (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; ECG, elettrocardiogramma; NOAC, anticoagulante orale non antagonista della vitamina K; OAC, terapia anticoagulante orale; VKA, antagonista della vitamina K.

LINEE GUIDA ESC DIABETE

sione arteriosa, età >65 o >75 anni, concomitante malattia vascolare associata o HF. In alcuni studi, la presenza di diabete è risultata un fattore predittivo indipendente per ictus nei pazienti con AF<sup>619</sup>, anche se potrebbe non rappresentare un fattore di rischio significativo per ictus nei soggetti anziani<sup>620</sup>.

**Tabella 23 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per la fibrillazione atriale nei pazienti diabetici**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Screening</b>		
Nei pazienti di età ≥65 anni è raccomandato lo screening opportunistico per AF mediante rilevazione del polso o ECG <sup>577,611,630,631</sup> .	I	B
Nei pazienti diabetici di età <65 anni (in particolare se presentano ulteriori fattori di rischio) è raccomandato lo screening opportunistico per AF mediante rilevazione del polso o ECG in quanto i pazienti diabetici più frequentemente sviluppano AF in età più giovane <sup>577,611,631,632</sup> .	I	C
Lo screening sistematico mediante ECG dovrebbe essere preso in considerazione per rilevare la presenza di AF nei pazienti di età ≥75 anni e in quelli ad alto rischio di ictus <sup>577,633-635</sup> .	IIa	B
<b>Terapia anticoagulante</b>		
La terapia anticoagulante orale è raccomandata per la prevenzione dell'ictus nei pazienti diabetici con AF che presentano almeno un fattore di rischio aggiuntivo per ictus (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc) <sup>636</sup> .	I	A
Per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con AF sono raccomandati i NOAC piuttosto che i VKA, ad eccezione dei portatori di protesi valvolare meccanica o dei pazienti con stenosi mitralica moderato-severa <sup>637</sup> .	I	A
La terapia anticoagulante orale dovrebbe essere presa in considerazione per la prevenzione dell'ictus nei pazienti diabetici con AF che non presentano altri fattori di rischio per ictus (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc), compresi i pazienti con T1DM o T2DM di età <65 anni <sup>638-640</sup> .	IIa	B
L'utilizzo di uno score di rischio emorragico formale e strutturato (HAS-BLED) dovrebbe essere preso in considerazione per identificare i fattori di rischio emorragico modificabili e non modificabili nei pazienti diabetici con AF e per identificare quelli che necessitano di uno stretto follow-up <sup>641-643</sup> .	IIa	B

AF, fibrillazione atriale; CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus o attacco ischemico transitorio (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; ECG, elettrocardiogramma; HAS-BLED, ipertensione arteriosa, alterata funzionalità renale/epatica, ictus, storia o predisposizione emorragica, international normalized ratio labile, età avanzata (>65 anni), farmaci/alcool in concomitanza; NOAC, anticoagulante orale non antagonista della vitamina K; T1DM, diabete mellito di tipo 1; T2DM, diabete mellito di tipo 2; VKA, antagonista della vitamina K.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

Il Gruppo di Studio Stroke in AF ha attribuito un RR di ictus dell'1.7 (95% CI 1.4-2.0) nei pazienti diabetici con AF e un rischio assoluto di ictus del 2-3.5%/anno nei pazienti non in trattamento anticoagulante della medesima popolazione<sup>621</sup>. Il diabete, pur non essendo verosimilmente il più potente fattore di rischio indipendente per ictus nei pazienti con AF rispetto alle altre componenti del CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, è comunque incluso in questo strumento di stratificazione del rischio, con l'attribuzione di 1 punto quando presente, come per la maggior parte delle altre variabili<sup>600,618,622-624</sup>. L'aumentato rischio di ictus associato a AF e diabete è simile nel T1DM e nel T2DM, fatta eccezione forse per un rischio leggermente superiore nel T2DM rispetto al T1DM nei pazienti di età <65 anni. Il rischio di ictus nei pazienti diabetici con AF può aumentare in funzione di una maggiore durata del diabete, di elevati livelli di HbA1c e della presenza di un maggior numero di comorbidità correlate al diabete, come la nefropatia e la retinopatia<sup>625,626</sup>.

Una volta iniziata l'OAC dovrebbe essere utilizzato uno score clinico di rischio emorragico, come l'HAS-BLED (ipertensione arteriosa, alterata funzionalità renale/epatica, ictus, storia o predisposizione emorragica, INR labile, età avanzata [>65 anni], farmaci/alcool in concomitanza) allo scopo di identificare i pazienti a rischio di sanguinamenti, ma soprattutto per poter intervenire sui fattori di rischio emorragico potenzialmente reversibili (di cui occorre tenere conto in tutti i pazienti a prescindere dal punteggio dell'HAS-BLED)<sup>600</sup>. In considerazione del maggior rischio di alcuni eventi avversi CV nei pazienti con diabete, un'analoga riduzione del RR mediante OAC si traduce generalmente in una maggiore ARR nella popolazione diabetica<sup>577</sup>. L'efficacia e la sicurezza dei NOAC rispetto al warfarin sembrano confermarsi anche nei pazienti diabetici con AF, indipendentemente dal rischio di ictus al basale o dalla presenza di altri fattori di rischio CV<sup>577,627-629</sup>.

**8.2. Aritmie ventricolari e rischio di morte cardiaca improvvisa nei pazienti diabetici**

Rispetto alla popolazione generale, i pazienti diabetici hanno un rischio più elevato sia di SCD che di morte cardiaca non improvvisa<sup>575,615,644-646</sup>. In una metanalisi di 14 studi per un numero complessivo di 346356 pazienti e 5647 casi di SCD, il rischio di SCD è risultato doppio nei pazienti con diabete rispetto a quelli senza diabete (HR aggiustato 2.25; 95% CI 1.70-2.97)<sup>647</sup>, ma nei pazienti diabetici è stato evidenziato anche un rischio quasi tre volte superiore di non-SCD rispetto ai pazienti senza diabete (HR aggiustato 2.90; 95% CI 1.89-4.46)<sup>646</sup>. Gli uomini di qualsiasi età hanno un rischio più elevato di SCD rispetto alle donne, ma in presenza di diabete, il rischio di SCD aumenta in entrambi i sessi<sup>575,615,644-646,648</sup>.

Sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia sono associate in maniera indipendente ad un aumentato rischio di aritmie ventricolari<sup>649</sup>. L'ipoglicemia da insulina è risultata associata a fenomeni di morte notturna (denominata anche "sindrome della morte nel letto") nel T1DM e di morte aritmica in alcuni studi condotti in pazienti con T2DM<sup>187,576,650-654</sup>. In questo contesto, la malattia renale diabetica potrebbe anche svolgere un ruolo nel meccanismo di morte improvvisa aritmica<sup>655</sup>.

Le aritmie indotte dall'ipoglicemia sono difficili da documentare, ma alcuni studi osservazionali su piccole coorti di

pazienti con T2DM sottoposti a CGM e monitoraggio Holter hanno dimostrato che gli episodi ipoglicemici si verificano frequentemente, sono spesso asintomatici e si associano a diverse aritmie<sup>656,657</sup>. Rispetto all'ipoglicemia diurna, gli episodi notturni erano più frequenti e comportavano un rischio più elevato di bradicardia o ectopia atriale, mentre le aritmie ventricolari erano altrettanto comuni<sup>656,657</sup>.

L'impiego dei farmaci antiaritmici dovrebbe attenersi ai principi generali e alle precauzioni previste per il trattamento farmacologico delle aritmie cardiache<sup>600,658</sup>. Nei pazienti diabetici portatori di ICD che ricevono una terapia appropriata è stato documentato un aumentato rischio di mortalità rispetto a quelli che non ricevono un'erogazione appropriata della terapia<sup>659</sup>. Al contrario, i pazienti diabetici possono presentare un minor rischio di terapia o shock inappropriati dell'ICD, in quanto conducendo una vita più sedentaria sono colpiti meno frequentemente da tachicardia sinusale indotta dall'esercizio e mostrano una minore incidenza di fratture degli elettrocatteteri<sup>600,658,659</sup>.

Alcuni studi osservazionali hanno riportato nei pazienti diabetici un significativo prolungamento dell'intervallo QT corretto (QTc) associato a possibili complicanze microvascolari, pattern atipici di alternanza dell'onda T, alterazione della variabilità della frequenza cardiaca o turbolenza della frequenza cardiaca, ma nessuno di questi riscontri deve essere utilizzato di routine per la stratificazione del rischio di aritmie ventricolari o di SCD nella pratica clinica<sup>658,660-668</sup>. Sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia potrebbero esercitare effetti diretti sull'intervallo QTc<sup>669-671</sup>. I meccanismi attraverso i quali l'iperglicemia può indurre instabilità ventricolare possono comprendere un aumento dell'attività simpatica, elevati livelli di calcio citosolico nei miociti o entrambi<sup>672</sup>. Il rischio di eventi cardiaci è generalmente correlato alla cardiopatia sottostante piuttosto che alla presenza di battiti prematuri ventricolari<sup>669-671</sup>.

Non esiste un protocollo specifico per lo screening della SCD nei pazienti diabetici, ma tutti i pazienti con diagnosi di diabete devono essere sottoposti a valutazione periodica dei fattori di rischio CV e per cardiopatia strutturale<sup>48,576,658</sup>. I pazienti diabetici con sintomi suggestivi di aritmia cardiaca (es. palpitazioni, pre-sincope o sincope) devono essere sottoposti a un'ulteriore valutazione diagnostica dettagliata<sup>576</sup>. Nei pazienti diabetici con frequenti battiti prematuri ventricolari, episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta o sintomi suggestivi di HF deve essere indagata l'eventuale presenza di cardiopatia strutturale sottostante valutando nel contempo la loro eleggibilità all'impianto di ICD; tale approccio rappresenta un principio generale nella gestione dei pazienti con HF, indipendentemente dallo stato del diabete<sup>658</sup>. In caso di aritmie ventricolari sostenute, qualora non sia possibile identificare un evidente fattore scatenante, come la presenza di uno squilibrio elettrolitico, è generalmente necessario diagnosticare la cardiopatia strutturale sottostante con tecniche di imaging e mediante coronarografia<sup>48,576,658</sup>.

Sebbene gli studi LEADER o EMPA-REG OUTCOME non abbiano indagato in maniera specifica le aritmie cardiache, è stato ipotizzato che un effetto antiaritmico di questi farmaci (forse mediato dalla stimolazione del rilascio di glucagone o dall'aumento dei corpi chetonici nel sangue, che possono avere effetti soppressivi sul sistema simpatico) contribuisca alla riduzione del rischio di morte CV<sup>71,72</sup>. Nello studio DA-PA-HF, il trattamento con dapagliflozin vs placebo ha determinato una riduzione del 21% del rischio dell'endpoint compo-

sito di aritmia ventricolare severa, arresto cardiaco rianimato o morte improvvisa nei pazienti con HF<sup>FrEF</sup><sup>673</sup>. Il beneficio è stato osservato prevalentemente dopo 9 mesi dalla randomizzazione, stando ad indicare che gli effetti benefici di dapagliflozin si esplicano dopo un certo periodo di tempo e possono coinvolgere meccanismi cellulari che rallentano la progressione dell'HF<sup>FrEF</sup><sup>674</sup>. Tuttavia, in una recente metanalisi, l'inibizione di SGLT2 non è risultata associata a un rischio complessivamente inferiore di SCD o aritmie ventricolari nei pazienti con T2DM e/o HF e/o CKD, anche se le stime puntuali erano indicative di un potenziale beneficio<sup>675</sup>.

## 9. MALATTIA RENALE CRONICA E DIABETE

### 9.1. Definizioni, stadiazione e screening della malattia renale cronica

La presenza di CKD comporta effetti rilevanti sulla morbilità e mortalità globale<sup>676</sup>. Per CKD si intende una condizione di alterata struttura e funzione renale presente da oltre 3 mesi, con implicazioni per la salute. Lo stadio di CKD viene definito principalmente dalle categorie di velocità di filtrazione glomerulare (GFR) e di albuminuria<sup>677</sup>. La CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) ha elaborato delle formule accurate per la stima della GFR basate sulle concentrazioni di creatinina ± cistatina C<sup>678</sup>. In assenza di albuminuria o di altre evidenze di patologia renale, valori di eGFR  $\geq 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> non sono indicativi di CKD (Tabella 11)<sup>677</sup>, mentre una riduzione persistente dell'eGFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (stadi G3-5) è suf-

**Tabella 11.** Stadiazione KDIGO basata sulla velocità di filtrazione glomerulare e sulle categorie di rapporto albumina/creatinina urinaria con rappresentazione a colori relativa al rischio di iniziare o mantenere la terapia sostitutiva renale.

Stadio di eGFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	Stadio dell'albuminuria		
	A1 (<3 mg/mmol (<30 mg/g))	A2 (3-30 mg/mmol (30-300 mg/g))	A3 (>30 mg/mmol (>300 mg/g))
G1 ( $\geq 90$ )			
G2 (60-89)			
G3a (45-59)			
G3b (30-44)			
G4 (15-29)			
G5 (<15)			

CKD, malattia renale cronica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; KDIGO, Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Da sottolineare che in questa stadiazione viene utilizzato un rapporto 1:10 per convertire l'unità di misura del rapporto albumina/creatinina urinaria da mg/mmol in mg/g, anche se il rapporto esatto è di 1:8.84. Il colore verde è indicativo di basso rischio (e denota l'assenza di CKD quando non siano presenti evidenze strutturali o istologiche di patologia renale). Rispetto al basso rischio (stimato in 0.04/1000 anni-paziente), il colore giallo è indicativo di rischio moderatamente alto (almeno ~5x), il colore arancione di rischio alto (almeno ~20x) e il colore rosso di rischio molto alto (almeno ~150x). Il rischio di mortalità cardiovascolare segue grosso modo lo stesso andamento. Adattata da KDIGO 2012 Clinical Practice Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Riprodotta con il permesso di Elsevier<sup>677</sup>.

ficiente per confermare la diagnosi di CKD. Questi valori di eGFR sono associati ad un aumentato rischio di progressione della CKD e di CVD<sup>43,679,680</sup>. Lo stadio più avanzato della CKD è caratterizzato da valori di eGFR <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> che, secondo la nomenclatura recentemente adottata, definisce lo stato di "insufficienza renale"<sup>681</sup>. Valori così bassi di eGFR possono comportare la necessità di iniziare la terapia sostitutiva renale (KRT) di mantenimento<sup>677</sup>.

L'albuminuria rappresenta un marker precoce di nefropatia, nonché un fattore predittivo del rischio di insufficienza renale e CVD, indipendentemente dai valori di eGFR<sup>43,682</sup>. La nefropatia diabetica è una delle principali cause di CKD nel mondo e si raccomanda di sottoporre a screening per CKD tutti i pazienti diabetici almeno una volta l'anno<sup>676,677</sup>. La misurazione della UACR in un campione di urine estemporaneo costituisce un metodo efficace per identificare e quantificare l'albuminuria<sup>677,683</sup>. Le variazioni di UACR o della pendenza della GFR vengono utilizzate come endpoint surrogati per definire il grado di nefroprotezione, ma nei pazienti diabetici il rischio di insufficienza renale deve generalmente essere definito da endpoint categorici basati su una diminuzione sostenuta della GFR  $\geq 40\%$ <sup>684,685</sup>.

## 9.2. Gestione del rischio di malattia cardiovascolare e dell'insufficienza renale nei pazienti diabetici con malattia renale cronica

Il rischio di CVD aumenta progressivamente con il calare dei livelli di eGFR e nei pazienti con CKD in stadio avanzato si estrinseca tipicamente in alterazioni strutturali cardiache, HF e morte improvvisa<sup>679,680,686-688</sup>. La CKD si accompagna ad un maggior rischio di CAD, spesso con calcificazione delle placche aterosclerotiche<sup>679,689</sup>, e si caratterizza anche per un processo accelerato di calcificazione della tonaca vascolare media con un aumento della rigidità vascolare, dovuto ad alterazioni del metabolismo calcio-fosforo (CKD associata ad alterazioni del metabolismo minerale [CKD-MBD])<sup>690,691</sup>. Per la gestione del rischio di CVD nei pazienti diabetici con CKD è necessario quindi prendere in considerazione diversi interventi, nonché i fattori di rischio sia classici che specificatamente correlati alla CKD<sup>361,692-694</sup>.

Tutti i pazienti diabetici con CKD dovrebbero ricevere consigli generali inerenti alla cessazione del fumo, alla corretta alimentazione e alla pratica di attività fisica<sup>45</sup>. Un elevato BMI si associa in maniera indipendente al rischio di CKD e gli interventi comportamentali volti a promuovere un calo ponderale nei soggetti affetti da T2DM contribuiscono a ridurre il rischio di sviluppare una CKD ad altissimo rischio nel lungo termine<sup>57,695,696</sup>. La gestione dei pazienti diabetici con CKD si basa quindi sull'avvio sequenziale di terapie farmacologiche di comprovata efficacia con graduale titolazione del dosaggio (Figura 18).

Nei pazienti con CKD, la terapia con statine si è dimostrata efficace nel ridurre il rischio di eventi aterosclerotici maggiori (morte coronarica, MI non fatale, ictus ischemico e rivascolarizzazione coronarica), ma non rallenta significativamente la progressione della malattia<sup>248,697-699</sup>. Nelle metanalisi collaborative che hanno incluso gli studi sulla terapia con statine è stato evidenziato un trend verso una minore riduzione del RR di eventi aterosclerotici maggiori per mmol/l di riduzione del LDL-C al diminuire dell'eGFR, con risultati incerti sui benefici nei pazienti dializzati<sup>697</sup>. Tale diminuzione nella riduzione del RR al decrescere dell'eGFR implica la necessità di regimi ipolipemizzanti più intensivi per massimizzare i benefici<sup>697</sup>.

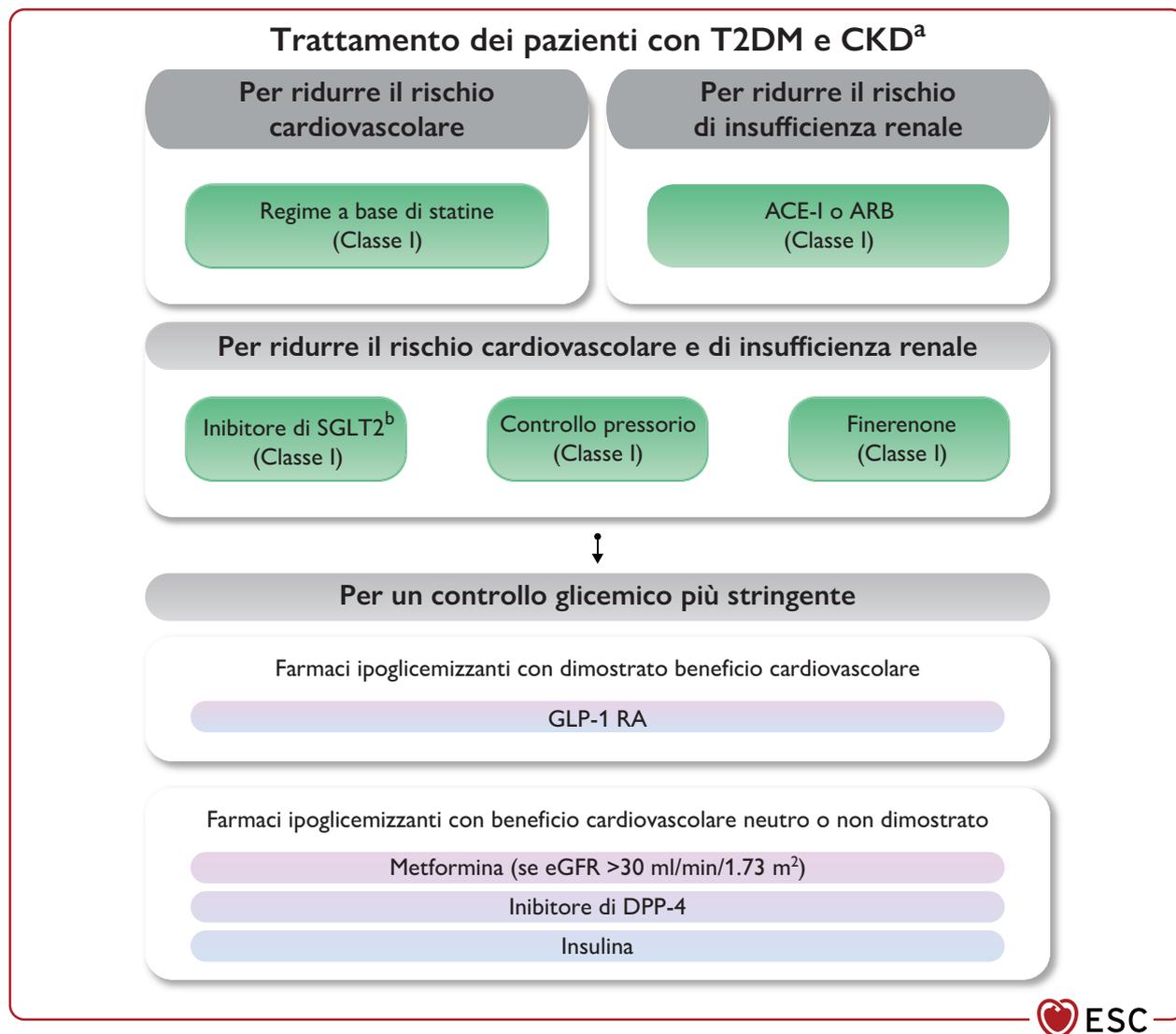
Nei pazienti diabetici con CKD si dovrebbe cercare di conseguire in sicurezza la massima riduzione assoluta dei livelli di LDL-C<sup>697,700</sup>.

Quattro studi di ampie dimensioni, nei quali sono stati arruolati diversi tipi di pazienti con CKD, hanno confermato la sicurezza di una strategia ipolipemizzante intensiva con monoterapia statinica (atorvastatina, rosuvastatina, fluvastatina) o con la combinazione di una dose moderata di simvastatina con ezetimibe<sup>698,701-704</sup>. Non esistono studi su ampia scala che abbiano specificatamente valutato il trattamento con inibitori di PCSK9 nei pazienti con CKD, tuttavia nello studio FOURIER le analisi per sottogruppi suddivise in base allo stadio di CKD hanno evidenziato che l'effetto ipolipemizzante di evolocumab si manteneva invariato nei pazienti con CKD in stadio G3 ed i benefici CV in termini di eventi aterosclerotici non sembravano essere condizionati dai valori di eGFR al basale<sup>699</sup>.

Alcune strategie farmacologiche per la gestione del rischio di CVD e dell'iperglicemia, come gli inibitori del RAS, gli inibitori di SGLT2 e il finerenone, si sono dimostrate efficaci nel ridurre il rischio di progressione della CKD in ampi studi condotti in pazienti con T2DM e CKD (Figura 18) e sono sempre più numerose le evidenze a supporto dell'inizio tempestivo di tali interventi per prevenire lo sviluppo di danno d'organo nei pazienti a rischio.

In studi clinici di outcome dedicati, l'inibizione del RAS con un ACE-I (captopril) o con ARB (irbesartan/losartan) si è dimostrata efficace nel prevenire l'insufficienza renale nei pazienti diabetici con nefropatia conclamata<sup>705-707</sup>. Il trattamento con ARB (irbesartan/telmisartan) ha anche rallentato la progressione della microalbuminuria (albuminuria A2) verso la nefropatia conclamata<sup>708,709</sup>. Questi inibitori del RAS sono pertanto raccomandati nei pazienti diabetici non appena viene posta la diagnosi clinica di CKD. La combinazione di un ARB con un ACE-I, tuttavia, non è raccomandata, in quanto diversi studi di ampie dimensioni hanno documentato un aumentato rischio di iperkaliemia e di danno renale acuto, senza alcun evidente beneficio aggiuntivo di tale "doppia inibizione" sul rischio di insufficienza renale o di CVD<sup>710</sup>.

Al contrario, la combinazione di un inibitore di SGLT2 con un ACE-I o ARB esercita chiari effetti favorevoli sul rischio di insufficienza renale e di ospedalizzazione per HF nei pazienti con CKD e T2DM<sup>153, 542</sup>. I trial CREDENCE, DAPA-CKD ed EMPA-KIDNEY, controllati versus placebo, sono stati tutti interrotti anticipatamente per l'evidente efficacia, rispettivamente, di canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin<sup>153,543,711</sup>. In tutti e tre i trial, la riduzione del RR di progressione della patologia renale è stata osservata a prescindere dai valori di eGFR al basale, con chiari benefici nei pazienti con eGFR 20-30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> nel trial EMPA-KIDNEY<sup>153,542,543,712,713</sup>. Nell'EMPA-KIDNEY, nel quale erano stati inclusi 254 pazienti con eGFR <20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> alla randomizzazione, il trattamento con inibitori di SGLT2 poteva essere proseguito fino a quando non si fosse resa necessaria la KRT. Poiché i pazienti con ridotti valori di eGFR presentano un rischio assoluto più elevato di progressione della patologia renale, i risultati di questi studi dovrebbero indurre a iniziare la somministrazione di inibitori di SGLT2 nei pazienti con CKD a fronte già di valori di eGFR di 20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, proseguendo la terapia fino a quando non sia necessaria la KRT (anche se valori ridotti di eGFR comportano una sostanziale attenuazione degli effetti della terapia sulla riduzione dell'HbA1c). Nelle metanalisi che hanno incluso tutti i trial di ampie dimensioni condotti con



**Figura 18.** Trattamento farmacologico per ridurre il rischio cardiovascolare e di insufficienza renale nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia renale cronica.

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; CKD, malattia renale cronica; CV, cardiovascolare; DPP-4, dipeptidil peptidasi-4; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; RAS, sistema renina-angiotensina; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2; UACR, rapporto albumina/creatinina urinaria.

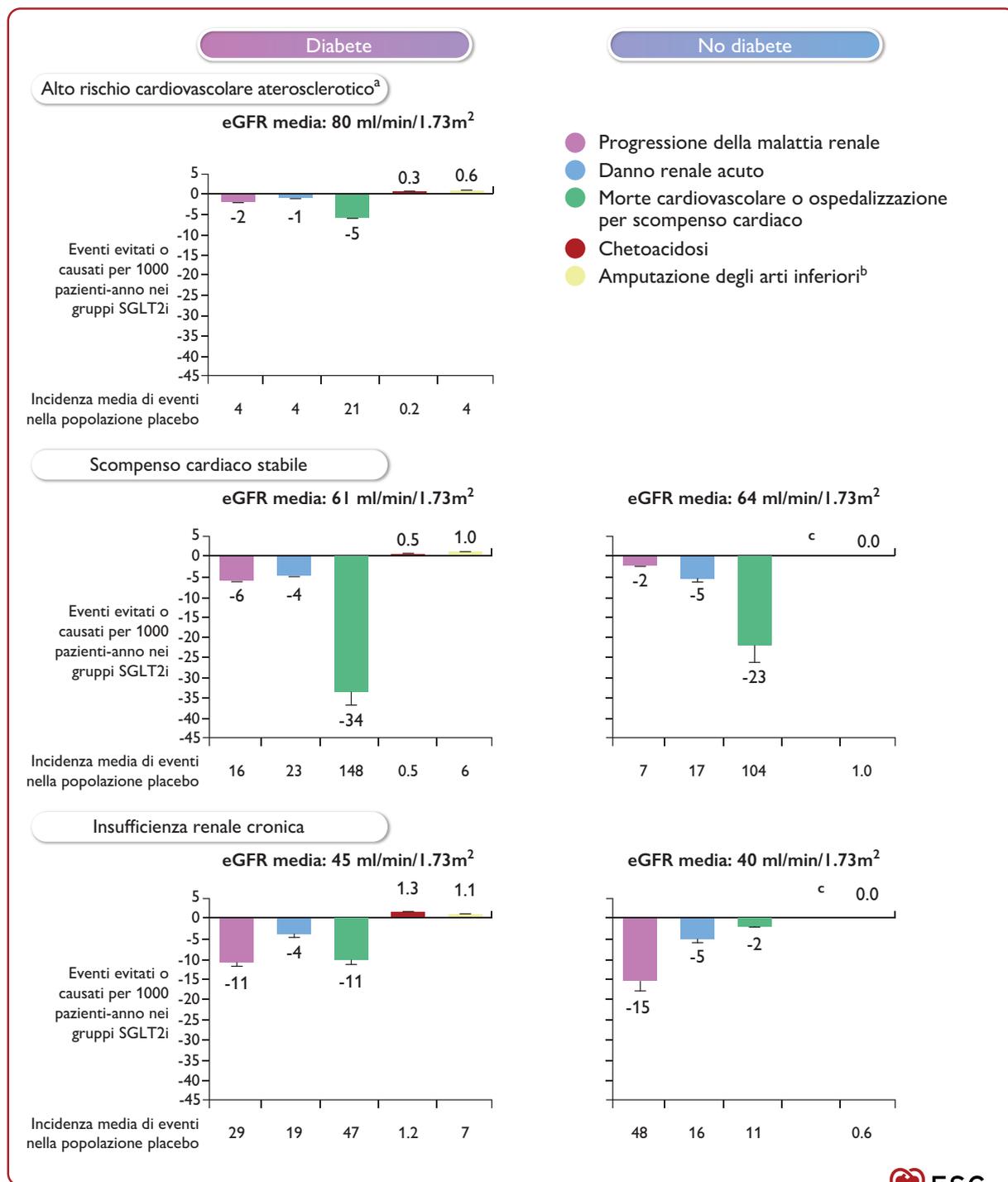
<sup>a</sup>Un regime a base di statine riduce il rischio CV nei pazienti con CKD mentre gli ACE-I o gli ARB riducono il rischio di insufficienza renale; gli inibitori di SGLT2, il controllo pressorio e il finerenone riducono sia il rischio CV che di insufficienza renale. Gli inibitori di SGLT2, gli inibitori del RAS e il finerenone sono particolarmente efficaci nel ridurre il rischio di insufficienza renale in presenza di albuminuria (UACR ≥3 mg/mmol [30 mg/g]; stadio A2 e A3).

<sup>b</sup>Canagliflozin, empagliflozin o dapagliflozin.

inibitori di SGLT2 è stato evidenziato che i benefici di questa classe di farmaci in termini di rischio di ospedalizzazione per HF e di mortalità CV non sono condizionati dai valori di eGFR (a livello dei singoli studi; Figura 19)<sup>714</sup>. Il duplice inibitore di SGLT1/2 sotagliflozin, valutato vs placebo nello studio SCORED in pazienti con T2DM e CKD (eGFR 25-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), ha determinato una riduzione del 26% dell'endpoint composito primario costituito da mortalità CV, ospedalizzazione per HF e visite urgenti per HF (HR 0.74; 95% CI 0.63-0.88; p<0.001)<sup>150</sup>. Nei pazienti con T2DM nei qua-

li venga riscontrata la presenza di CKD è pertanto indicato iniziare la somministrazione di inibitori di SGLT2 unitamente agli ACE-I o ARB. Nei pazienti con T1DM e CKD, non essendo ampi studi con adeguato follow-up, non è chiaro se i benefici assoluti conferiti dagli inibitori di SGLT2 in termini di insufficienza renale e outcome CV siano superiori all'elevato rischio assoluto di chetoacidosi associato a questa classe di farmaci<sup>715,716</sup>.

Gli MRA determinano una riduzione dei valori pressori e dell'albuminuria nei pazienti con CKD<sup>717</sup>. Gli studi FIDE-



**Figura 19.** Benefici e danni assoluti degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 nei pazienti con e senza diabete. eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; SE, errore standard; RR, rischio relativo; SGLT2i, inibitore del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2.

Effetti assoluti specifici per gruppo di pazienti stimati applicando l'RR specifico del sottogruppo di pazienti diabetici al tasso medio di eventi nei bracci placebo (solo primi eventi). I numeri negativi indicano gli eventi evitati mediante inibizione di SGLT2 per 1000 pazienti-anno. Le barre rappresentano l'errore standard del numero di eventi evitati o causati, stimato in base all'incertezza dei RR. I valori medi di eGFR sono indicati per le popolazioni di studio combinate per gruppo di pazienti e stato di diabete. L'incidenza media di eventi nella popolazione placebo rappresenta il numero assoluto di eventi per 1000 pazienti-anno nei gruppi placebo di tutti gli studi nella relativa sottopopolazione.

<sup>a</sup>Inoltre, due eventi (SE 0.5) in meno di infarto miocardico per 1000 pazienti-anno sono stati osservati con il trattamento con SGLT2i nel gruppo diabete e nel gruppo ad alto rischio cardiovascolare aterosclerotico.

<sup>b</sup>Negli RR per determinare l'effetto assoluto in termini di amputazione degli arti inferiori è incluso lo studio CANVAS.

<sup>c</sup>Un numero di eventi di chetoacidosi troppo limitato per stimare gli effetti assoluti.

Adattata dal Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group e dal SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Articolo open access divulgato secondo i termini della licenza Creative Commons CC-BY. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/><sup>14</sup>

LIO-DKD (Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and Diabetic Kidney Disease) e FIGARO-DKD (Efficacy and Safety of Finerenone in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus and the Clinical Diagnosis of Diabetic Kidney Disease), controllati versus placebo, hanno dimostrato l'efficacia del finerenone, un MRA non steroideo, nel ridurre il rischio di insufficienza renale e l'outcome combinato di morte CV, MI non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per HF nei pazienti con CKD e T2DM già in trattamento con ACE-I o ARB alle dosi massime tollerate<sup>718-720</sup>. Nel FIDELIO-DKD è stata evidenziata una riduzione dell'incidenza di un outcome categorico renale, un endpoint composito primario costituito da insufficienza renale, diminuzione sostenuta dell'eGFR  $\geq 40\%$  o morte per cause renali, in pazienti con valori di eGFR 25-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e UACR 34-567 mg/mmol (30-5000 mg/g), o con valori di eGFR 60-75 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> e UACR di 34-567 mg/mmol (300-5000 mg/g; eGFR media  $43 \pm 13$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; UACR mediana 96 mg/mmol [852 mg/g])<sup>719</sup>.

Esistono limitate informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia della combinazione di MRA con inibitori di SGLT2 nella CKD in quanto tale terapia è stata prescritta solamente in un numero di pazienti pari a ~4% nel FIDELIO-DKD, ~8% nel FIGARO-DKD, ~5% nel DAPA-CKD e in nessun paziente nel CREDENCE<sup>153,718,719,721</sup>. Le analisi per sottogruppi relative ai pazienti trattati con co-somministrazione di MRA e inibitori di SGLT2 indicano che tale terapia di combinazione non influisce sugli esiti di sicurezza dei principali trial<sup>150,189,722-726</sup>.

Dagli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD sono stati esclusi i pazienti con livelli di potassio  $>4.8$  mmol/l, in quanto il trattamento con MRA induce iperkaliemia<sup>718,719</sup>. La combinazione di inibitori del RAS con inibitori di SGLT2 non sembra provocare iperkaliemia ed è stata avanzata l'ipotesi che gli inibitori di SGLT2 siano in grado di ridurre il rischio di iperkaliemia severa nei pazienti con HF trattati con MRA<sup>153,542,710,723,724,727,728</sup>. Nei pazienti con T2DM ed eGFR  $>60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> con UACR  $\geq 34$  mg/mmol ( $\geq 300$  mg/g), o eGFR 25-60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> con UACR  $\geq 3$  mg/mmol ( $\geq 30$  mg/g) è quindi raccomandato il finerenone in aggiunta a un inibitore del RAS, con appropriato monitoraggio dei livelli di potassio<sup>718,719</sup>.

### 9.3. Controllo pressorio e glicemico nei pazienti diabetici con malattia renale cronica

Nei pazienti con T2DM, un intervento di riduzione pressoria si associa ad una riduzione del rischio CV, con conseguenti benefici analoghi a quelli riscontrati nei soggetti con o senza CKD<sup>196,693,729</sup>. La riduzione del RR per CVD per ogni riduzione della SBP di 10 mmHg è maggiore nei pazienti con valori iniziali di SBP  $\geq 140$  mmHg, ma in quelli con SBP  $<140$  mmHg nei quali viene conseguita un'ulteriore riduzione della SBP si osserva anche un minor rischio di ictus e albuminuria<sup>196</sup>. Non è tuttavia chiaro se nei pazienti con SBP moderatamente elevata una riduzione intensiva dei valori pressori possa essere efficace nel prevenire lo sviluppo di insufficienza renale.

Restano anche da definire meglio gli effetti di un controllo glicemico stringente rispetto ad un controllo standard sul rischio di insufficienza renale, fermo restando che tale approccio contribuisce a ridurre il rischio di insorgenza o aggravamento della nefropatia diabetica sulla base della misurazione dell'albuminuria<sup>132,133,730</sup>. Nei pazienti diabetici con CKD viene indicato un target personalizzato di HbA1c tra 6.5-8.0% (48-64 mmol/mol), ma si raccomanda di conseguire possibilmente valori target  $<7.0\%$  ( $<53$  mmol/mol) per ridurre il rischio di

complicanze microvascolari<sup>132,133</sup>. In caso di valori di eGFR  $>30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> può essere utilizzata la metformina con appropriato aggiustamento posologico, mentre nel caso di valori di eGFR  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, la metformina deve essere generalmente interrotta per evitare il rischio di acidosi lattica correlata all'accumulo del farmaco<sup>731,732</sup>.

Nei pazienti con CKD che presentano valori di eGFR  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, il monitoraggio dei livelli di HbA1c può risultare meno affidabile e, in questi casi, l'automonitoraggio o il CGM possono rivelarsi utili nel conseguire in sicurezza uno stretto controllo glicemico<sup>45</sup>.

Un'altra potenziale strategia che potrebbe essere d'aiuto nel raggiungere i target glicemici nei pazienti con CKD è l'impiego dei GLP-1 RA. Le evidenze derivate dagli studi condotti in pazienti con T2DM indicano che i GLP-1 RA sono efficaci nel migliorare in sicurezza il controllo glicemico e potrebbero anche favorire un calo ponderale e ridurre il rischio CV nei pazienti con CKD<sup>164</sup>. In una metanalisi di studi condotti con GLP-1 RA (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide, albiglutide, dulaglutide, efpeglenatide), questi farmaci hanno determinato una riduzione dei livelli di albuminuria nei pazienti con T2DM ed alcuni di essi sono risultati associati anche ad una minore incidenza di MACE nei pazienti con pregressa CVD o ad alto rischio CV<sup>164</sup>. L'entità di riduzione del RR di MACE sembra essere simile nei soggetti con o senza ridotti valori di eGFR<sup>164</sup>. La dulaglutide, testata in pazienti con T2DM e CKD in stadio G3-4, si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli di HbA1c alla stregua dell'insulina glargine, ma rispetto a quest'ultima è risultata determinare anche un calo ponderale, una minore incidenza di ipoglicemia sintomatica e un rallentamento del declino dell'eGFR<sup>733</sup>. I benefici dei GLP-1 RA sul rischio di insufficienza renale restano comunque da confermare ed è attualmente in corso lo studio FLOW (Effect of Semaglutide Versus Placebo on the Progression of Renal Impairment in Subjects With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease) volto a fornire una valutazione definitiva del trattamento con semaglutide in 3535 pazienti con T2DM e CKD albuminurica<sup>734</sup>.

In alternativa ai GLP-1 RA, nei pazienti con CKD possono essere utilizzati gli inibitori di DPP-4. Nei pazienti con T2DM e CKD, linagliptin si è dimostrato efficace nel ridurre in sicurezza i valori di HbA1c ma a fronte di nessuna riduzione del rischio di CVD o insufficienza renale<sup>180</sup>.

### 9.4. Ruolo della terapia antitrombotica e delle strategie invasive nel trattamento della malattia cardiovascolare aterosclerotica nei pazienti diabetici con malattia renale cronica

L'ASA a basse dosi (75-100 mg/die) è indicato nei pazienti con diabete e/o CKD e ASCVD<sup>325</sup>. Per la prevenzione primaria dell'ASCVD in pazienti con T2DM e CKD, i benefici ed i rischi associati alla somministrazione di ASA a basse dosi possono essere estremamente bilanciati<sup>291,292,325,735</sup>. La presenza di CKD comporta un rischio più elevato sia di ASCVD che di sanguinamenti e, a questo riguardo, è attualmente in corso lo studio in aperto ATTACK (Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease), di ampie dimensioni, mirato a valutare il beneficio netto del trattamento con ASA a basse dosi (75 mg/die) nei pazienti senza ASCVD affetti da CKD (stadio G3-G4 o G1-2 associato ad albuminuria)<sup>679,736,737</sup>. È anche in corso l'ampio studio TRACK (Treatment of Cardiovascular Disease with Low Dose Rivaroxaban in Advanced

LINEE GUIDA ESC DIABETE

Chronic Kidney Disease), controllato con placebo, volto a valutare il beneficio netto del trattamento con rivaroxaban a basse dosi (2.5 mg bid) sul rischio aterotrombotico rispetto al rischio emorragico in pazienti diabetici con CKD in stadio G4-5 ad alto rischio CV, di età >65 anni o con pregressa ASCVD<sup>738</sup>.

Lo studio ISCHEMIA-CKD (International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches-Chronic Kidney Disease) ha confrontato una strategia invasiva versus una strategia conservativa in pazienti con CKD e CAD stabile moderato-severa, di cui il 57% (444/777) era affetto da diabete<sup>739</sup>. Lo studio è stato condotto parallelamente al trial di ampie dimensioni ISCHEMIA<sup>740</sup>. Analizzando i risultati di entrambi gli studi separatamente, nell'ISCHEMIA-CKD un approccio conservativo iniziale con terapia medica intensiva per il trattamento della CAD stabile si è dimostrato appropriato nei pazienti diabetici con eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>729</sup>, ma non sono stati replicati i benefici antianginosi conferiti dalla strategia invasiva osservati nell'ISCHEMIA, anche se tali benefici non possono essere esclusi del tutto in considerazione dell'inadeguata potenza statistica<sup>729,740</sup>. Inoltre è da sottolineare che i pazienti con MI acuto, CAD instabile o livelli inaccettabili di angina erano stati esclusi da entrambi gli studi, lasciando aperta la possibilità di una strategia invasiva per il trattamento ottimale di queste condizioni nei pazienti con CKD (Sezione 6).

Nei pazienti con CKD in stadio avanzato (es. eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) può verificarsi un aumento dei livelli di fosfato sierico che comporta un maggior rischio di CVD<sup>694</sup>. La riduzione dei livelli di fosfato, il controllo delle concentrazioni di ormone paratiroideo e il mantenimento di normali livelli di calcio sono pratica comune nel contesto delle patologie renali, pur non essendovi evidenze definitive sulla capacità di tali strategie di modificare il rischio di CVD<sup>691,741</sup>. Sulla base di alcune evidenze andrebbe limitato il dosaggio degli agenti leganti il fosfato a base di calcio<sup>742,743</sup>. Nei pazienti con T2DM e CKD, la correzione dell'anemia migliora la qualità della vita, ma non riduce il rischio di CVD e può persino aumentare il rischio di ictus<sup>744</sup>. Qualora si riscontrino elevati livelli sierici di fosfato (>1.5 mmol/l) o nel caso di altre evidenze di CKD-MBD e di anemia da malattia renale (es. emoglobina <10 g/dl) può essere opportuno il consulto con un nefrologo.

**Tabella 24 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti diabetici con malattia renale cronica**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Si raccomanda una terapia ipolipemizzante intensiva con statine in monoterapia o in associazione ad ezetimibe <sup>c697,698</sup> .	I	A
Si raccomanda un target pressorio ≤130/80 mmHg per ridurre il rischio di CVD e di albuminuria <sup>196</sup> .	I	A
Si raccomandano target personalizzati di HbA1c compresi tra 6.5-8.0% (48-64 mmol/mol), possibilmente <7.0% (<53 mmol/mol), per ridurre le complicanze microvascolari <sup>132,133</sup> .	I	A

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Si raccomanda la somministrazione di ACE-I o ARB alle dosi massime tollerate <sup>705-709</sup> .	I	A
Nei pazienti con T2DM e CKD con eGFR ≥20 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> si raccomanda il trattamento con inibitori di SGLT2 (canagliflozin, empagliflozin o dapagliflozin) <sup>d</sup> per ridurre il rischio di CVD e di insufficienza renale <sup>150,153,542,543,711,714,715</sup> .	I	A
Nei pazienti con T2DM ed eGFR >60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> con UACR ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) o eGFR 25-60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> e UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) si raccomanda il trattamento con finerenone in aggiunta ad un ACE-I o ARB per ridurre il rischio di eventi CV e di insufficienza renale <sup>718-720</sup> .	I	A
Nei pazienti con eGFR >15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> si raccomanda il trattamento con GLP-1 RA per conseguire un adeguato controllo glicemico in considerazione del basso rischio di ipoglicemia e degli effetti favorevoli in termini di peso corporeo, rischio CV e albuminuria <sup>164</sup> .	I	A
Nei pazienti con CKD e ASCVD si raccomanda il trattamento con ASA a basse dosi (75-100 mg/die) <sup>325,735</sup> .	I	A
Si raccomanda di sottoporre di routine i pazienti diabetici a screening per patologia renale valutando l'eGFR in base alla formula CKD-EPI ed i valori di UACR <sup>43,678,745</sup> .	I	B
Nei pazienti con CKD, diabete e CAD stabile moderato-severa si raccomanda una terapia farmacologica intensiva o una strategia invasiva iniziale in considerazione dell'analogo outcome <sup>e740,746</sup> .	I	B
Per la gestione di elevati livelli di fosfato sierico, di altre evidenze di CKD-MBD e di anemia da malattia renale può essere preso in considerazione il consulto con un nefrologo.	IIb	C
La terapia combinata con ARB e ACE-I non è raccomandata <sup>710</sup> .	III	B

ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ASA, acido acetilsalicylico; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; CAD, malattia coronarica; CKD, malattia renale cronica; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CKD-MBD, malattia renale cronica associata ad alterazioni del metabolismo minerale; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; T2DM, diabete mellito di tipo 2; UACR, rapporto albumina/creatinina urinaria.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

<sup>c</sup>Esistono scarse evidenze a favore di un beneficio nei pazienti diabetici.

<sup>d</sup>Sotagliflozin si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio CV ma non il rischio di insufficienza renale.

<sup>e</sup>Nello studio ISCHEMIA-CKD, l'outcome primario ed i principali outcome secondari erano costituiti rispettivamente da un composito di "morte o infarto miocardico non fatale" e "morte, infarto miocardico non fatale o ospedalizzazione per angina instabile, scompenso cardiaco o arresto cardiaco rianimato".

## 10. PATOLOGIA AORTICA E ARTERIOPATIA PERIFERICA NEI PAZIENTI DIABETICI

### 10.1. Impatto del diabete sull'aterosclerosi periferica

Il diabete rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo e la progressione dell'aterosclerosi<sup>747-751</sup>. Il numero di pazienti con aterosclerosi associata a diabete è costantemente in aumento parallelamente al crescente numero di pazienti diabetici nel mondo. L'aterosclerosi periferica comprende la LEAD e l'aterosclerosi carotidea.

#### 10.1.1. Diabete e arteriopatía degli arti inferiori

Il diabete ha un impatto variabile sui diversi territori vascolari<sup>747</sup>, ma è ormai ampiamente riconosciuto che esiste una forte correlazione tra LEAD e diabete<sup>747-749</sup>. Il 30% di tutti i pazienti con claudicatio intermittens e circa il 50-70% dei pazienti con ischemia critica degli arti inferiori (CLTI) sono affetti da diabete<sup>750,752</sup>. I pazienti diabetici con LEAD mostrano specifiche caratteristiche anatomico-morfologiche, che sono rilevanti ai fini gestionali<sup>753</sup>. Inoltre, i pazienti diabetici, rispetto a quelli senza diabete, presentano più frequentemente occlusioni di arterie sotto il ginocchio, nonché è tipico il riscontro di calcificazioni severe, come la sclerosi calcifica mediale e lo sviluppo di circoli collaterali<sup>753</sup>.

I pazienti diabetici sviluppano LEAD in età più giovane rispetto ai soggetti senza diabete con una progressione più rapida della malattia e sono più frequentemente colpiti da CLTI. Una durata prolungata del diabete, un controllo glicemico non ottimale, i fattori di rischio CV coesistenti e altre manifestazioni di danno d'organo (es. proteinuria) aumentano la prevalenza di LEAD<sup>751</sup>. Inoltre, i pazienti con microangiopatia hanno un rischio più elevato di CLTI e di amputazione maggiore<sup>754,755</sup>. In uno studio di coorte con 125674 pazienti, la presenza di malattia microvascolare, quale retinopatia, nefropatia o neuropatia, è risultata associata in maniera indipendente ad un aumentato rischio di amputazione<sup>754</sup>.

Nei pazienti con ulcera del piede diabetico (malattia del piede diabetico), il rischio di morte a 5 anni è di 2.5 volte più elevato rispetto ai pazienti diabetici senza ulcera del piede<sup>752,756</sup>. Nei pazienti diabetici, la neuropatia periferica può mascherare il dolore a causa della ridotta percezione del dolore e, di conseguenza, l'aterosclerosi è spesso già in stadio avanzato al momento della diagnosi. La CLTI è la manifestazione clinica che denota uno stadio avanzato della malattia, caratterizzata da dolore ischemico a riposo, che tuttavia può essere assente in alcuni pazienti diabetici. Nelle linee guida ESC 2017 per la diagnosi e il trattamento delle arteriopatie periferiche e nelle Global Vascular Guidelines 2019 per la gestione della CLTI è stata suggerito il sistema di classificazione Wifl (Wound, Ischemia, foot Infection [Ferita, Ischemia, Infezione del piede]) per la stratificazione del rischio di amputazione e per determinare i potenziali benefici della rivascularizzazione (Tabella S17 del materiale supplementare online)<sup>747,757,758</sup>. I pazienti diabetici con ischemia critica degli arti sono ad altissimo rischio di amputazione degli arti inferiori e di ferite ricorrenti e l'insieme di tutti questi fattori comportano un aumentato rischio di infezione degli arti.

Il 20-30% dei pazienti con diabete è affetto da LEAD, ma in oltre la metà dei casi non si rilevano sintomi clinici<sup>760</sup>. Pertanto, lo screening e la diagnosi precoce sono importanti al fine di avviare tempestivamente il trattamento e prevenire

l'amputazione maggiore. La valutazione clinica comprende l'anamnesi, la valutazione dei sintomi, la palpazione dei polsi periferici e la valutazione del colore e della temperatura della cute. È altrettanto importante esaminare la neuropatia, anche se la valutazione clinica ha una sensibilità limitata<sup>761</sup>. Pertanto, nei pazienti diabetici con ulcere del piede è indicato lo screening della LEAD<sup>747,761</sup> e, sebbene non vi siano evidenze circa la frequenza con la quale debba essere eseguito, sembra comunque ragionevole effettuare una valutazione periodica della perfusione degli arti.

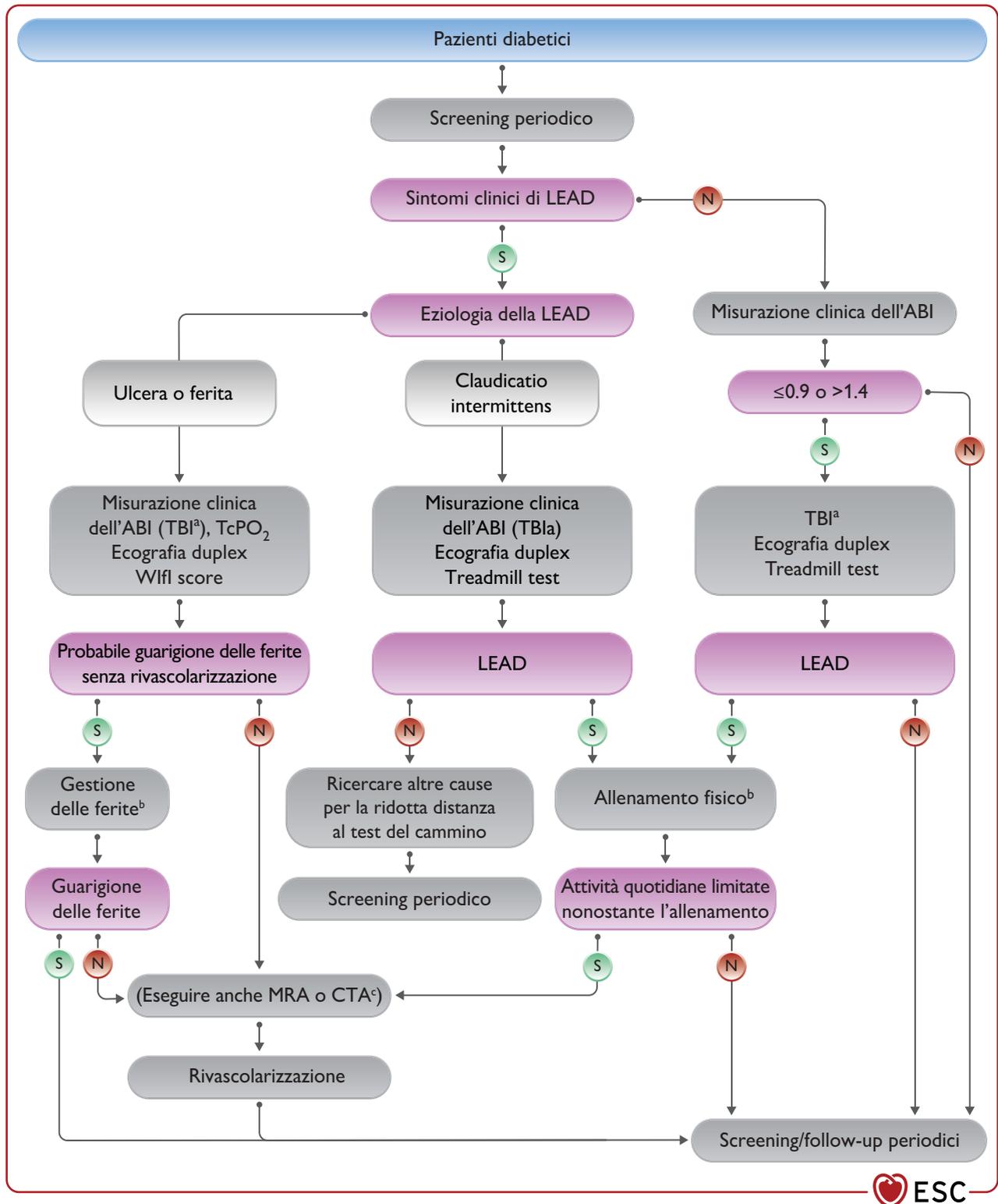
Un indice caviglia-braccio (ABI)  $\leq 0.90$  è indicativo della diagnosi di LEAD, con una sensibilità dell'80% e una specificità del 95% in tutte le popolazioni<sup>760,762</sup>, ma con un'accuratezza inferiore nei pazienti diabetici<sup>762,763</sup>. Oltre che alla LEAD, un ABI  $\leq 0.90$  (o  $>1.40$ ) si associa ad un aumentato rischio di morte ed eventi CV<sup>762,763</sup>. La misurazione dell'ABI può essere problematica a causa della calcinosi mediale (ABI  $>1.40$ ), nel qual caso per diagnosticare la LEAD ci si può avvalere di altri test come l'analisi della forma d'onda Doppler delle arterie della caviglia o l'indice alluce-braccio (TBI), che può rivelarsi utile in quanto le arterie digitali sono praticamente esenti da calcinosi mediale. Un TBI  $<0.70$  è considerato diagnostico per LEAD<sup>747,763</sup>.

Nei pazienti con claudicatio intermittens è utile eseguire un test al treadmill per valutare la distanza di cammino<sup>747</sup>. L'ecografia duplex è la metodica di imaging di prima scelta per confermare la diagnosi di LEAD e deve essere eseguita almeno quando via l'indicazione all'intervento di rivascularizzazione. Anche l'angio-risonanza magnetica o l'angio-CT possono essere d'aiuto nel pianificare ulteriori trattamenti (Figura 20).

A causa dell'elevato carico di comorbidità che presentano i pazienti diabetici, la collaborazione interdisciplinare è fondamentale. Il trattamento farmacologico della LEAD nei pazienti diabetici non si discosta da quello raccomandato in generale per i pazienti con ASCVD, compresi gli inibitori di SGLT2 ed i GLP-1 RA<sup>747,757,764,765</sup>. Tuttavia, occorre sottolineare che nello studio CANVAS il trattamento con l'inibitore di SGLT2 canagliflozin ha comportato un aumentato rischio di amputazione, un riscontro che non è stato confermato nello studio CREDENCE di confronto tra canagliflozin vs placebo in pazienti T2DM e CKD, né nei CVOT condotti con altri inibitori di SGLT2<sup>151</sup>. Ciononostante, secondo le direttive della Food and Drug Administration statunitense, il rischio di amputazione associato all'uso di canagliflozin è stato riportato nella sezione Avvertenze e Precauzioni delle informazioni prescrittive. C'è un certo dibattito sul fatto che nei pazienti con LEAD possa essere preferibile l'impiego dei GLP-1 RA e gli studi in corso potrebbero fornire ulteriori chiarimenti a riguardo.

Dati recenti hanno mostrato che la combinazione di ASA a basse dosi con rivaroxaban 2.5 mg bid, rispetto alla monoterapia con ASA e al placebo, è efficace nel ridurre i MACE e gli eventi avversi maggiori agli arti inferiori (MALE), incluso il rischio di amputazione, in particolare nei pazienti con PAD<sup>766</sup>. Un'analisi per sottogruppi di pazienti con LEAD ha evidenziato un'incidenza di MACE e MALE significativamente più elevata rispetto ai pazienti con CAD e un maggiore beneficio della terapia di combinazione<sup>767</sup>, con un analogo miglioramento della prognosi nei pazienti con (44%) e senza diabete. Il numero totale di sanguinamenti maggiori è risultato più elevato, ma non le emorragie fatali o in organi critici.

I pazienti con claudicatio intermittens dovrebbero prendere parte a programmi di allenamento fisico (30-45 min,



**Figura 20.** Screening e trattamento dell'arteriopatia degli arti inferiori nei pazienti diabetici.

ABI, indice caviglia-braccio; CTA, angio-tomografia computerizzata; LEAD, arteriopatia degli arti inferiori; MRA, angio-risonanza magnetica; TBI, indice alluce-braccio; TcPO<sub>2</sub>, pressione transcutanea di ossigeno; Wifl, Wound, Ischemia, foot Infection (Ferita, Ischemia, Infezione del piede).

<sup>a</sup>TBI se ABI >1.4.

<sup>b</sup>Per ulteriori informazioni sulla gestione delle ferite e l'allenamento fisico si rimanda alle linee guida ESC 2017 per la diagnosi e il trattamento dell'arteriopatia periferica<sup>747</sup>.

<sup>c</sup>MRA o CTA quando l'ecografia duplex non sia sufficiente per stabilire la necessità dell'intervento di rivascolarizzazione.

almeno tre volte a settimana), in quanto la pratica regolare di esercizio fisico intenso migliora la distanza di cammino<sup>747</sup>.

Nei pazienti con CLTI dovrebbe essere possibilmente tentata la rivascularizzazione prendendo in considerazione l'amputazione dell'arto solamente in caso di insuccesso delle opzioni di rivascularizzazione<sup>768</sup>. Per quanto riguarda la modalità di rivascularizzazione preferenziale, si rimanda alle specifiche linee guida. Non esistono trial che abbiano valutato le strategie di rivascularizzazione nei pazienti diabetici; tuttavia, in una revisione di 56 studi in cui erano stati inclusi pazienti affetti da diabete, i tassi di salvataggio dell'arto sono risultati più elevati dopo intervento di rivascularizzazione (78-85% a 1 anno) rispetto al trattamento conservativo<sup>768</sup>. Tenuto conto della progressione della malattia, nei pazienti diabetici con LEAD è estremamente importante il follow-up a lungo termine<sup>769</sup>.

### 10.1.2. Diabete e patologia carotidea

Secondo i risultati di un recente studio di comunità, la prevalenza del diabete ha una correlazione lineare con la presenza di placche carotee e i pazienti diabetici mostrano aterosclerosi carotidea più avanzata rispetto ai soggetti senza diabete<sup>770</sup>. Sulla base di uno studio prospettico di coorte con 300 pazienti nel quale è stata evidenziata un'elevata prevalenza di aterosclerosi carotidea particolarmente negli uomini, è stato suggerito di sottoporre a screening i pazienti diabetici di sesso maschile con storia di CAD o con ABI <0.85<sup>771</sup>. Tuttavia, esistono solamente poche evidenze a supporto dello screening delle arterie carotee quale strategia per favorire un miglioramento dell'outcome nei pazienti diabetici senza storia di malattia cerebrovascolare e, pertanto, l'esecuzione regolare dello screening non è raccomandata<sup>747,772</sup>. La patologia carotidea asintomatica viene spesso trattata in modo conservativo e il paziente viene sottoposto a follow-up con ecografia duplex.

La rivascularizzazione carotidea dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici che presentano uno o più indicatori di aumentato rischio di ictus (pregresso attacco ischemico transitorio/ictus, infarto silente ipsilaterale, progressione della stenosi o placche ad alto rischio) quando il rischio stimato di ictus o di mortalità perioperatoria è inferiore al 3% e l'aspettativa di vita del paziente è di oltre 5 anni. Nei pazienti sintomatici, la rivascularizzazione carotidea è indicata in presenza di stenosi >70% e dovrebbe essere presa in considerazione in quelli con stenosi >50%, quando il rischio stimato di ictus o di mortalità perioperatoria sia inferiore al 6%<sup>747</sup>.

Per quanto riguarda l'impatto del diabete sulla rivascularizzazione carotidea, in una metanalisi di 14 studi osservazionali per un totale di 16264 pazienti, i pazienti diabetici presentavano un rischio più elevato di ictus e morte perioperatori rispetto a quelli senza diabete<sup>773</sup>. Lo studio CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting) di confronto tra endarterectomia carotidea vs stenting carotideo è stato l'unico studio ad aver arruolato un numero sufficiente di pazienti diabetici (n=759) per l'analisi per sottogruppi<sup>774</sup>. Sebbene sia stata riportata una bassa incidenza di restenosi a 2 anni dall'intervento di stenting carotideo (6.0%) o di endarterectomia carotidea (6.3%), il diabete è risultato un fattore predittivo di restenosi con entrambe le tecniche.

Per i dettagli sulle strategie di rivascularizzazione si rimanda alle linee guida ESC 2017 per la diagnosi e il trattamento delle arteriopatie periferiche<sup>747</sup>.

## 10.2. Diabete e aneurisma dell'aorta

Le evidenze attuali mostrano che i pazienti diabetici hanno un rischio più basso di sviluppare aneurismi dell'aorta rispetto ai soggetti senza diabete<sup>759,775,776</sup>. Sono in discussione diversi meccanismi, quali gli effetti sul volume della matrice extracellulare, sulla glicazione della matrice extracellulare, sulla formazione di prodotti avanzati della glicazione, sull'infiammazione, sullo stress ossidativo e sui processi biologici dei trombi intraluminali<sup>777</sup>. Inoltre, alcuni farmaci, come la metformina utilizzata per il trattamento del diabete, sembrano esercitare effetti protettivi sullo sviluppo degli aneurismi dell'aorta addominale.

Tuttavia, la presenza di aneurisma dell'aorta è associata ad aterosclerosi e sono raccomandati interventi generali di prevenzione secondaria basati sul consenso degli esperti.

**Tabella 25 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per il trattamento dell'arteriopatia periferica e della patologia aortica nei pazienti diabetici**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Arteriopatia degli arti inferiori</b>		
Nei pazienti diabetici con LEAD sintomatica è raccomandata la terapia antiaggregante piastrinica <sup>325</sup> .	I	A
Nei pazienti diabetici con CLTI si raccomanda di valutare il rischio di amputazione; a tale scopo è utile il Wifl score <sup>747,758</sup> .	I	B
Tenuto conto che i pazienti diabetici con LEAD sono ad altissimo rischio CV si raccomanda di conseguire valori target di LDL-C <1.4 mmol/l (<55 mg/dl) e una riduzione dei livelli di LDL-C di almeno il 50% <sup>778,779</sup> .	I	B
Si raccomanda di eseguire periodicamente lo screening per LEAD unitamente alla valutazione clinica e/o alla misurazione dell'ABI.	I	C
Nei pazienti diabetici è raccomandata l'educazione alla cura dei piedi, in particolare in quelli con LEAD, anche se asintomatici. Il riconoscimento precoce della perdita di tessuto e/o di infezione e l'invio ad un team multidisciplinare è fondamentale ai fini del salvataggio dell'arto.	I	C
Un ABI ≤0.90 depone per la diagnosi di LEAD, indipendentemente dalla sintomatologia. Nei pazienti sintomatici si raccomanda un'ulteriore valutazione con ecografia duplex.	I	C
In presenza di un ABI elevato (>1.40) si raccomanda di eseguire ulteriori test non invasivi, come la determinazione del TBI o l'ecografia duplex.	I	C
L'ecografia duplex è raccomandata quale metodica di imaging di prima scelta per valutare l'anatomia e lo stato emodinamico delle arterie degli arti inferiori.	I	C
Nei pazienti con CLTI, quando fattibile si raccomanda di eseguire l'intervento di rivascularizzazione ai fini del salvataggio dell'arto <sup>747,758</sup> .	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti con LEAD cronica sintomatica che non presentano un elevato rischio emorragico dovrebbe essere presa in considerazione la terapia combinata con rivaroxaban a basse dosi (2.5 mg bid) e ASA (100 mg/die) <sup>766</sup> .	IIa	B
<b>Patologia carotidea</b>		
Nei pazienti diabetici con patologia carotidea si raccomanda di implementare lo stesso work-up diagnostico e le medesime strategie terapeutiche (mediche, chirurgiche o endovascolari) previste per i pazienti senza diabete.	I	C
<b>Aneurisma dell'aorta</b>		
Nei pazienti diabetici con aneurisma dell'aorta si raccomanda di implementare lo stesso work-up diagnostico e le medesime strategie terapeutiche (mediche, chirurgiche o endovascolari) previste per i pazienti senza diabete.	I	C

ABI, indice caviglia-braccio; ASA, acido acetilsalicilico; bid, due volte al giorno; CLTI, ischemia critica degli arti inferiori; CV, cardiovascolare; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; LEAD, arteriopatia periferica degli arti inferiori; TBI, indice alluce-braccio; Wlfi, Wound, Ischemia, foot Infection (Ferita, Ischemia, Infezione del piede).  
<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.  
<sup>b</sup>Livello di evidenza.

## 11. DIABETE DI TIPO 1 E MALATTIE CARDIOVASCOLARI

In questa sezione vengono riassunte le raccomandazioni basate sull'evidenza per gestire efficacemente i fattori di rischio CV nei pazienti con T1DM, ma non viene fatto riferimento al controllo glicemico che deve attenersi ai principi dell'autogestione da parte del paziente sotto la guida di un team diabetologico multidisciplinare secondo quanto raccomandato dall'EASD/ADA<sup>1</sup>.

I soggetti con T1DM presentano un rischio di mortalità tre volte più elevato rispetto alla popolazione generale, che si traduce in una riduzione dell'aspettativa di vita di 11 anni, e la mortalità CV rappresenta il 30-44% di tutti i decessi<sup>780-784</sup>.

Nello studio prospettico DCCT, che ha valutato in pazienti con T1DM non solo l'impatto sulle complicanze microvascolari di una strategia ipoglicemizzante intensiva ma anche l'incidenza di eventi macrovascolari ad un follow-up a lungo termine, la terapia insulinica intensiva di durata media di 6.5 anni rispetto al trattamento standard ha determinato una riduzione del 50% dell'incidenza e della progressione delle sequele microvascolari correlata ad una significativa diminuzione dei valori di HbA1c<sup>126</sup>. Ad un follow-up medio di 17 anni, in oltre il 90% dei pazienti arruolati è stata osservata anche una significativa riduzione del rischio CV del 42% nel gruppo randomizzato a trattamento intensivo e la riduzione dei valori di HbA1c riscontrata nei primi 6.5 anni è risultata associata ad una significativa riduzione del rischio CV<sup>785</sup>. Lo studio EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), con un follow-up di oltre 30 anni, è giunto alle seguenti conclusioni: a) l'iperglicemia rappresenta il principale mediatore modificabile di complicanze tardive nel T1DM; b) il controllo glicemico a livelli di glicemia quasi normali si accompagna ad una riduzione dell'incidenza e della progressione di complicanze microvascolari, quali retinopatia, nefropatia e neuropatia; e c) il trattamento ipoglicemizzante intensivo si associa ad una riduzione delle complicanze CV nel T1DM<sup>786</sup>.

Recentemente, in un'analisi di mediazione e in modelli di analisi multivariata dello studio EDIC è stato evidenziato che la qualità dell'aggiustamento per i classici fattori di rischio rappresenta solo il 50% circa dell'effetto cardioprotettivo derivante da un migliore controllo metabolico<sup>787</sup>, mentre il 40% circa dell'effetto cardioprotettivo è correlato di per sé ai valori di HbA1c o ai livelli elevati di glicemia. Sulla base di questa osservazione, recenti analisi dello Swedish National Diabetes Register hanno valutato il significato prognostico di 17 fattori di rischio per morte, MI acuto o ictus. Dei 32 611 pazienti con T1DM inclusi nel registro, il 5.5% è deceduto nel corso di 10.4 anni. I fattori predittivi più forti di morte e degli endpoint CV sono risultati i valori di HbA1c, la presenza di albuminuria, la durata del diabete, i valori di SBP ed i livelli di LDL-C<sup>788</sup>.

Pertanto, la riduzione del rischio CV nei pazienti con T1DM è correlata sia alla riduzione dei livelli di HbA1c sia al controllo degli altri fattori di rischio CV tradizionali, come BP e LDL-C. Pertanto, sulla base del report di consenso congiunto ADA/EASD, per la maggior parte dei soggetti adulti con T1DM vengono raccomandati i seguenti target glicemici: HbA1c <53 mmol/mol o <7.0%; glicemia pre-prandiale 4.4-7.2 mmol/l o 80-130 mg/dl; e glicemia post-prandiale <10.0 mmol/l o <180 mg/dl<sup>13</sup>. Devono essere evitati stati di ipoglicemia, soprattutto nei pazienti con complicanze CV.

I progressi compiuti nelle tecnologie per la valutazione dello stato diabetico hanno dato inizio a una nuova era nella pratica clinica e l'uso del CGM è ormai ampiamente diffuso. Il CGM migliora in maniera significativa il controllo glicemico nel T1DM, fornendo informazioni più dettagliate e introducendo nuove variabili di outcome come il tempo nel range terapeutico e la variabilità glicemica<sup>138</sup>.

Man mano che si rendono disponibili nuove terapie e tecnologie, le strategie gestionali dovrebbero essere adattate di conseguenza, tenendo conto dei desideri e delle preferenze del paziente affetto da diabete.

### 11.1. Valutazione del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 1

Riguardo ai target terapeutici e ai valori soglia per altri fattori di rischio CV, la stima del rischio CV nei pazienti con T1DM che non presentano CVD è un aspetto critico, in quanto la determinazione del rischio di ASVCD in questa categoria di pazienti è stata oggetto di un numero più limitato di studi rispetto alla popolazione affetta da T2DM.

Nel 2011, in uno studio osservazionale basato sui dati di 3661 pazienti inclusi nello Swedish National Diabetes Register è stato proposto un modello per la stima del rischio CV a 5 anni da utilizzare nei pazienti con T1DM<sup>789</sup>. Più recentemente, il sistema Steno Type 1 Risk Engine è stato validato esternamente a 5 anni, ma non ancora a 10 anni<sup>790</sup>. I due fattori su cui si basa la stima del rischio CV sono l'età di insorgenza del diabete e la sua durata; di conseguenza i pazienti con una diagnosi di T1DM in età precoce mostrano una maggiore incidenza di CVD. Inoltre, in uno studio svedese è stato riportato un eccesso di mortalità nei pazienti con meno di 10 anni di età al momento della diagnosi di T1DM rispetto a quelli di età 26-30 anni<sup>791</sup>. Questo aspetto è stato ulteriormente evidenziato dallo studio EDC (Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications), nel quale è stato dimostrato che la durata del diabete costituisce un fattore di rischio indipendente di MACE<sup>791,792</sup>. Nella gestione dei pazienti diabetici, occorre comunque tenere conto anche di altri fattori di rischio, come il controllo glicemico, il fabbisogno

di insulina, il fumo, la neuropatia autonoma cardiaca, un'alterata risposta immunitaria e l'insulino-resistenza<sup>788</sup>.

Per guidare la stima del rischio individuale può essere utilizzato lo strumento recentemente sviluppato sulla base dei dati dello Scottish/Swedish Diabetes Registry e validato nel Swedish National Database Register<sup>793</sup>, che può contribuire a stimare il rischio di ASCVD a 10 anni (<https://diabepi.shinyapps.io/cvdrisk/>) e facilitare la discussione con il paziente affetto da T1DM.

### 11.2. Gestione del rischio cardiovascolare

Le analogie con il T2DM nelle raccomandazioni per gli interventi sui fattori di rischio nei pazienti con T1DM derivano dal fatto che non esistono evidenze dirette sulla base delle quali ritenere che la riduzione del rischio CV mediante correzione dei fattori di rischio CV causativi, come elevati valori di LDL-C o BP, possa differire tra i pazienti con T1DM e T2DM. Tuttavia, le raccomandazioni sono state formulate riconoscendo che i pazienti con T1DM sono stati esclusi o arruolati in numero limitato nella maggior parte dei CVOT volti a valutare il profilo lipidico, la BP, gli agenti antiaggreganti o anticoagulanti. Qui di seguito per ciascuna sezione vengono riassunte le relative raccomandazioni con particolare attenzione ad aspetti specifici da tenere in considerazione nei pazienti con T1DM<sup>794</sup>.

#### 11.2.1. Esercizio fisico e stile di vita

I dati disponibili sugli effetti dell'esercizio fisico nei pazienti con T1DM non sono conclusivi. L'esercizio aerobico determina un miglioramento dei valori di HbA1c, ma non influisce sul BMI, né sui valori pressori o sul profilo lipidico<sup>795</sup>.

#### 11.2.2. Terapia ipolipemizzante

Le statine rimangono il caposaldo della terapia ipolipemizzante. Nei pazienti con T1DM diagnosticato in giovane età, l'instaurazione tempestiva del trattamento con statine potrebbe trovare indicazione in caso di diabete di lunga durata o in presenza di due fattori di rischio aggiuntivi o di microalbuminuria. Secondo i dati di una metanalisi della Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration che ha incluso anche 1466 pazienti con T1DM<sup>248</sup>, un aumentato assorbimento del colesterolo nel T1DM rispetto al T2DM sembrerebbe spiegare il perché l'ezetimibe, un inibitore selettivo dell'assorbimento del colesterolo, sia maggiormente efficace nel ridurre i livelli di LDL-C nei pazienti con T1DM rispetto a quelli con T2DM<sup>796,797</sup>.

#### 11.2.3. Pressione arteriosa

I soggetti con T1DM possono trarre beneficio da una strategia di stretto controllo dei valori pressori. In una recente analisi dello studio EDC su pazienti senza CAD nota, valori di BP 120/80 mmHg sono risultati i valori soglia ottimali associati a un minor rischio di CVD nei giovani adulti con T1DM ad esordio infantile<sup>798</sup>. Il monitoraggio ambulatorio di routine della BP è raccomandato per identificare i soggetti con ipertensione mascherata, come dimostrato in uno studio finlandese in cui un quarto dei pazienti con T1DM presentava ipertensione sottostante e un'aumentata rigidità arteriosa<sup>799</sup>.

#### 11.2.4. Terapia antiaggregante piastrinica

Gli agenti antiaggreganti piastrinici possono avere effetti favorevoli nei pazienti con T1DM senza ASCVD sintomatica che presentano almeno un fattore di rischio CV maggiore aggiuntivo<sup>800</sup>.

### 11.3. Agenti ipoglicemizzanti oltre all'insulina

Allo stato attuale, i GLP-1 RA e gli inibitori di SGLT2 non sono indicati nei pazienti con T1DM.

Sebbene ampi CVOT abbiano dimostrato l'efficacia dei GLP-1 RA e degli inibitori di SGLT2 nel ridurre il rischio CV nei pazienti con T2DM, non sono disponibili dati analoghi per i pazienti con T1DM. Per quanto riguarda i GLP-1 RA, nello studio ADJUNCT ONE (The Efficacy and Safety of Liraglutide as Adjunct Therapy to Insulin in the Treatment of Type 1 Diabetes) Treat-To-Target condotto in pazienti con T1DM, il trattamento con questi agenti è risultato associato ad una riduzione dei valori di HbA1c e del peso corporeo, ma sono state sollevate preoccupazioni circa una maggiore incidenza di ipoglicemia sintomatica e di iperglicemia con chetosi<sup>801</sup>. Anche in un altro RCT in pazienti con T1DM non è stata riportata alcuna riduzione complessiva significativa dei valori di HbA1c con liraglutide vs placebo<sup>802</sup>. L'aggiunta alla terapia insulinica di un inibitore di SGLT2 a basse dosi nel T1DM può verosimilmente contribuire a ridurre la variabilità glicemica e a migliorare il controllo della glicemia, riducendo di conseguenza le dosi di insulina e il rischio di ipoglicemia<sup>803</sup>. Tuttavia, la chetoacidosi che si verifica a livelli di glicemia più bassi, cosiddetta "chetoacidosi euglicemica", è stata riportata nel 2-3% dei pazienti con T1DM in trattamento con inibitori di SGLT2<sup>804</sup> e rappresenta una complicanza potenzialmente fatale.

**Tabella 26 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per i pazienti con diabete di tipo 1**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti con T1DM si raccomanda che gli aggiustamenti della terapia ipoglicemizzante seguano i principi dell'autogestione da parte del paziente sotto la guida di un team diabetologico multidisciplinare.	I	C
Si raccomanda di evitare episodi di ipoglicemia, soprattutto nei pazienti con CVD accertata <sup>780-782</sup> .	I	C
Nei pazienti di età >40 anni con T1DM senza storia di CVD dovrebbe essere presa in considerazione la terapia ipolipemizzante con statine per ridurre il rischio CV <sup>787</sup> .	IIa	B
Nei pazienti di età <40 anni con T1DM e altri fattori di rischio per CVD o danno d'organo microvascolare o un rischio di CVD a 10 anni ≥10% dovrebbe essere presa in considerazione la terapia con statine per ridurre il rischio di CVD <sup>787,788</sup> .	IIa	B
Nei pazienti con T1DM può essere preso in considerazione l'utilizzo del modello predittivo scozzese/svedese per la stima del rischio di CVD a 10 anni <sup>793</sup> .	IIb	B

CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; T1DM, diabete mellito di tipo 1.

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

### 11.4. Protezione renale nei pazienti con diabete di tipo 1

Analogamente ai pazienti con T2DM, i pazienti con T1DM devono essere sottoposti periodicamente a screening per patologia renale, valutando l'eGFR in base alla formula CKD-EPI ed i valori di UACR<sup>677</sup>. Nei pazienti con T1DM e nefropatia con-

clamata, l'inibizione del RAS con ACE-I previene lo sviluppo di insufficienza renale (Sezione 9)<sup>705,805</sup> e, pertanto, si raccomanda la somministrazione di inibitori del RAS non appena il danno renale sia clinicamente evidente.

## 12. ASSISTENZA INCENTRATA SULLA PERSONA

Si suggerisce di adottare un approccio incentrato sulla persona che incoraggi e favorisca l'empowerment del paziente, così che possa partecipare attivamente alle discussioni mirate a risolvere i suoi problemi<sup>806</sup>. L'assistenza incentrata sulla persona, compreso il processo decisionale condiviso, non si limita a coinvolgere attivamente il paziente nel consenso alle decisioni e nella programmazione del piano terapeutico, ma contribuisce a definire la gestione della malattia in funzione

del miglioramento della vita e della qualità di vita correlata alla salute di ciascun soggetto<sup>806,807</sup>. Inoltre, aiuta le persone a prendere le decisioni sanitarie più appropriate in base alle preferenze del paziente adeguatamente informato in collaborazione con gli operatori sanitari<sup>806</sup>. L'assistenza incentrata sulla persona necessita di quanto segue:

- Identificare e integrare i bisogni, il background e i valori culturali del paziente nelle decisioni che riguardano le pratiche sanitarie<sup>808-812</sup>.
- Coinvolgere attivamente la persona in quanto è fondamentale ai fini del successo dell'autogestione<sup>808</sup>, il che implica di dover tenere conto nello sviluppo del piano terapeutico di qualsiasi preferenza e delle esigenze fisiche, psicosociali, comportamentali ed economiche del paziente<sup>808,813</sup>. Ciò include anche la pianificazione dei pasti, la programmazione della PA, la gestione dei sintomi,

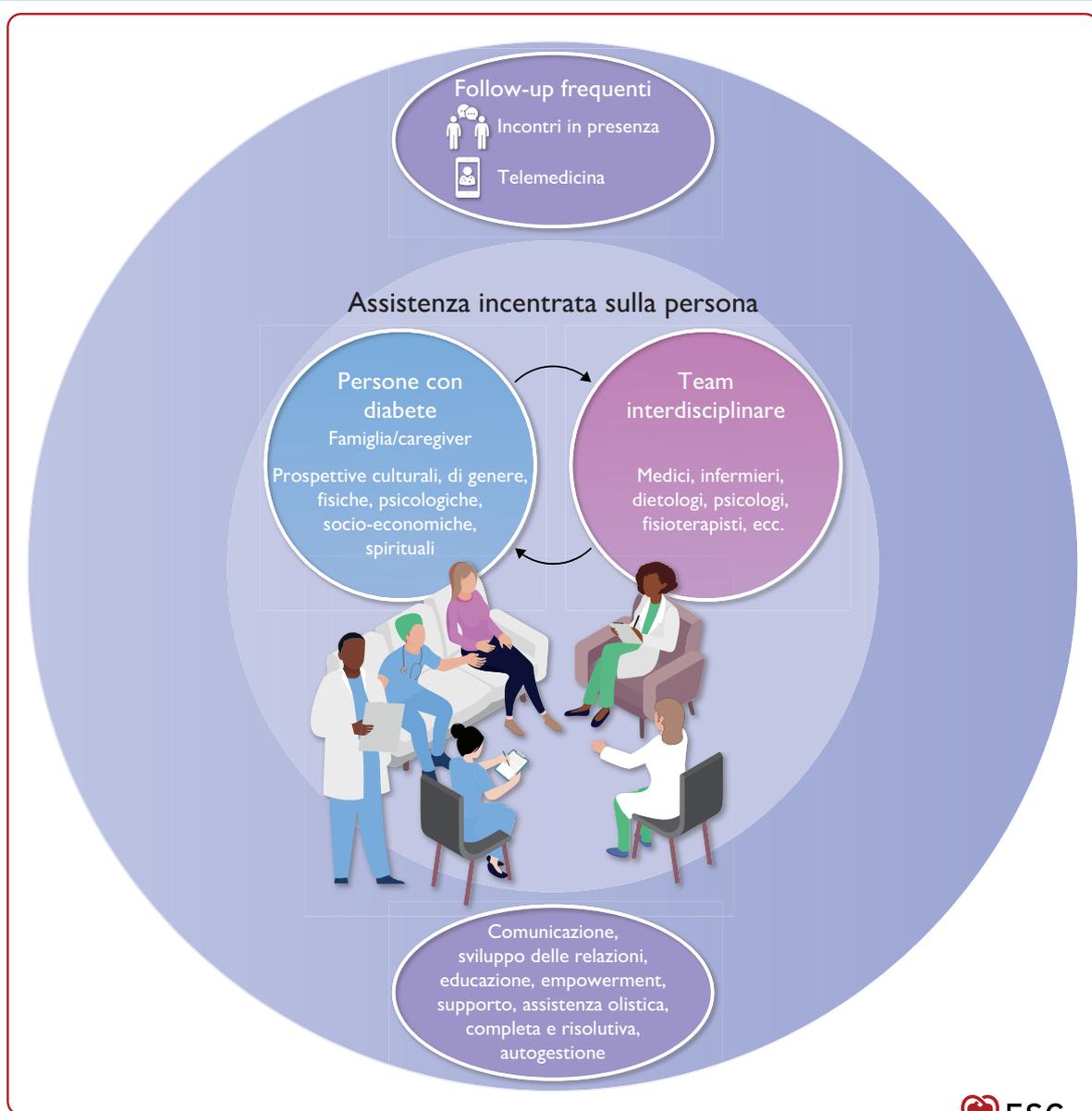


Figura 21. Approccio assistenziale incentrato sulla persona nei pazienti diabetici con o senza malattia cardiovascolare.

il monitoraggio della glicemia, la terapia farmacologica e la gestione degli episodi di malattia e di ipo- o iperglicemia, così come le ripercussioni psicosociali, culturali e spirituali delle condizioni di salute<sup>814-816</sup>.

- Motivare e supportare i soggetti affetti da diabete, ad esempio mediante il supporto per la cessazione del fumo; l'adozione di un'alimentazione salutare; la pratica regolare di PA ed allenamento fisico; la gestione di altre comorbidità, quali artrite, insufficienza renale, fragilità e decadimento cognitivo che aumentano il rischio di interazioni farmacologiche; e la gestione del peso corporeo, tenendo conto dei fattori psicosociali<sup>817-826</sup>.
- I team interdisciplinari con il coinvolgimento del paziente (e dei suoi familiari/caregiver) e con la partecipazione di medici, infermieri, assistenti sociali, fisioterapisti, terapisti occupazionali, dietologi, farmacisti, specialisti in PA e psicologi, sono efficaci nel favorire una comunicazione e una collaborazione efficace e nel prevenire le CVD<sup>827,828</sup>. I modelli più efficaci di assistenza preventiva sono quelli in cui viene adottato un approccio di gestione del rischio globale (nei quali cioè vengono presi in considerazione tutti i fattori di rischio che possono avere un impatto sulla salute CV) mediante counseling comportamentale con piani d'azione, percorsi educativi, la definizione completa degli obiettivi da conseguire con risoluzione dei problemi ed interventi terapeutici validati con frequente follow-up mediante incontri in presenza o contatto telefonico e/o tramite dispositivi digitali<sup>829,830</sup>.

La Figura 21 illustra il modello di approccio assistenziale incentrato sulla persona nei pazienti diabetici con o senza CVD, in base al sesso e ai fattori culturali e socio-economici.

**Tabella 27 delle raccomandazioni – Raccomandazioni per l'assistenza incentrata sulla persona nei pazienti diabetici**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Nei pazienti diabetici si raccomanda di implementare programmi educativi strutturati volti a migliorare la conoscenza della patologia diabetica, il controllo glicemico, la gestione della malattia e l'empowerment del paziente <sup>811,812,821</sup> .	I	A
Si raccomanda un'assistenza incentrata sulla persona nell'ottica di promuovere modalità di controllo e decisionali condivise che tengano conto delle priorità e degli obiettivi di ciascun paziente <sup>822-824</sup> .	I	C
Per migliorare l'auto-efficacia, l'auto-assistenza e la motivazione nei pazienti diabetici dovrebbero essere prese in considerazione strategie di empowerment personalizzate <sup>825,826,831-834</sup> .	Ila	B

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

### 13. INDICAZIONI PRATICHE

Le nuove linee guida e le raccomandazioni cliniche per il trattamento del T2DM sono incentrate sul paziente e sono basate sulle evidenze; il quadro clinico e il rischio di complicanze cardiorenali, piuttosto che i valori di HbA1c da soli, rappresentano gli elementi fondamentali nell'ottica di giungere a decisioni terapeutiche personalizzate. L'obiettivo primario del trattamento

dei pazienti diabetici con ASCVD o ad aumentato rischio di complicanze CV è quello di prevenire lo sviluppo di TOD e di migliorare la prognosi (Figura 1). Di conseguenza, queste linee guida ESC sulle CVD nei pazienti diabetici sono state basate su una mole di dati derivati da ampi CVOT condotti negli ultimi anni. Per i pazienti con T2DM e ASCVD esistono numerose evidenze, mentre in quelli senza ASCVD restano da definire più chiaramente le modalità per conseguire una riduzione del rischio CV. Pertanto, nell'ottica di poter fornire delle raccomandazioni sulle strategie di trattamento volte a ridurre il rischio CV nei pazienti con T2DM ma senza ASCVD o TOD severo, è estremamente importante che vi sia uno strumento appropriato da utilizzare per la stratificazione del rischio in tale categoria di pazienti. A questo scopo, è stata introdotta un'estensione del sistema SCORE2 per il T2DM, lo SCORE2-Diabetes, che consente di stimare il rischio di eventi CV fatali e non fatali (MI, ictus) a 10 anni, calibrato per quattro gruppi di paesi europei, nei pazienti senza ASCVD o TOD severo<sup>63</sup>.

L'implementazione di queste linee guida dovrebbe essere promossa non solo utilizzando i relativi strumenti educativi sviluppati dall'ESC, come Le Linee Guida ESC di Pratica Clinica, ma anche mediante la loro integrazione nei sistemi delle cartelle cliniche elettroniche e nelle soluzioni sanitarie digitali di ciascun paese.

I concetti di queste linee guida basati sull'evidenza, i relativi messaggi chiave e le lacune nelle evidenze da colmare con le future ricerche devono essere resi noti a tutte le parti interessate del settore sanitario, ai decisori pubblici, ai politici e al pubblico in generale, incrementando gli interventi di sensibilizzazione sia a livello nazionale ed europeo sia in seno al Parlamento dell'Unione Europea e alle commissioni competenti.

Dal nostro punto di vista, queste linee guida potrebbero fornire un modello per l'approccio ai pazienti multimorbosi con malattie comuni, croniche e non trasmissibili come ASCVD, HF, diabete e CKD. Le malattie non trasmissibili rappresentano uno dei maggiori oneri a carico dei sistemi sanitari e della società in Europa e in molte altre aree del mondo. Pertanto, la speranza è che queste linee guida possano contribuire a conseguire l'obiettivo ultimo di gestione delle CVD e del rischio CV nei pazienti diabetici, migliorando la loro prognosi e la qualità di vita correlata alla salute.

### 14. MESSAGGI CHIAVE

#### Diagnosi di diabete

- Il riscontro di elevati valori glicemici a digiuno o random, di elevati valori di HbA1c o di un OGTT alterato depone per la diagnosi di diabete; per porre diagnosi, in presenza di sintomi è sufficiente un singolo test, mentre in assenza di sintomi è necessario il riscontro di valori alterati in almeno due test.
- Il diabete non diagnosticato è frequente, in particolare nei pazienti con CVD. Pertanto, in tutti i soggetti con CVD, compresi quelli con HF, si raccomanda di eseguire lo screening del diabete mediante la determinazione dei valori di HbA1c e/o di glicemia a digiuno.

#### Valutazione del rischio cardiovascolare

- Tutti i pazienti diabetici devono essere sottoposti a valutazione per la presenza di ASCVD e TOD severo.
- Nei pazienti con T2DM senza ASCVD sintomatica o TOD severo deve essere stimato il rischio di CVD a 10 anni utilizzando il sistema SCORE2-Diabetes.

### Stile di vita

- Nei fumatori affetti da diabete e CVD, la cessazione del fumo costituisce un obiettivo primario dell'intervento sullo stile di vita.
- In tutti i pazienti con CVD e T2DM deve essere prescritto l'esercizio fisico, secondo il paradigma "ogni passo conta".
- Nei pazienti obesi con T2DM con o senza CVD, il calo ponderale congiuntamente ad un incremento della pratica quotidiana di PA con sessioni di esercizio fisico strutturato rappresentano la componente fondamentale delle modifiche dello stile di vita per migliorare il controllo metabolico, la capacità di esercizio e l'outcome clinico.
- Il modello alimentare della dieta mediterranea integrato con olio d'oliva e/o noci contribuisce a ridurre l'incidenza di eventi CV maggiori nei pazienti con CVD.

### Target glicemici

- Un controllo glicemico stringente determina una riduzione del rischio di CVD a breve e lungo termine.
- Uno controllo glicemico stringente determina una riduzione delle complicanze macrovascolari a lungo termine (oltre i 20 anni).
- L'ipoglicemia si associa ad outcome CV avverso e deve essere evitata.

### Terapia ipoglicemizante

- I pazienti con T2DM sviluppano frequentemente complicanze della ASCVD.
- Lo stato glicemico deve essere valutato sistematicamente in tutti i pazienti con o ad alto rischio di CVD, in quanto lo stato diabetico influisce su numerose decisioni cliniche.
- Indipendentemente dai valori di HbA1c al basale o dall'uso di altri agenti ipoglicemizanti, alcuni inibitori di SGLT2 e GLP-1 RA determinano una riduzione del rischio di eventi CV nei pazienti con T2DM e ASCVD e/o TOD severo.

### Pressione arteriosa

- Nei pazienti ipertesi devono essere individualizzati i target pressori.
- Un controllo ottimale dei valori pressori determina una riduzione del rischio di complicanze micro- e macrovascolari.
- Per conseguire il controllo pressorio spesso è necessaria la combinazione di più farmaci antipertensivi con un inibitore del RAS e un CCB o un diuretico. La duplice terapia è raccomandata come trattamento di prima scelta.
- Tutti i pazienti ipertesi affetti da diabete, indipendentemente dal trattamento antipertensivo prescritto, devono monitorare a domicilio i propri valori pressori.

### Profilo lipidico

- Le statine sono tuttora la terapia di prima scelta e il trattamento raccomandato per conseguire una riduzione dei livelli di LDL-C.
- L'ezetimibe e gli inibitori di PCSK9 in aggiunta alle statine (in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici) – o in monoterapia (in caso di intolleranza documentata alle statine) – determinano una significativa riduzione dei livelli LDL-C, con conseguente miglioramento dell'outcome CV.

### Terapia antitrombotica

- A seconda della presenza di ASCVD e del rischio CV individuale, gli agenti antiaggreganti piastrinici rappresentano un caposaldo nella prevenzione degli eventi CV nei pazienti diabetici.
- Nei pazienti diabetici che sono andati incontro ad ACS deve essere evitata la DAPT di breve durata o la "de-escalation" della DAPT a clopidogrel, in considerazione dell'elevato rischio CV sottostante, della mancanza di dati di efficacia e della scarsa bioattivazione del clopidogrel.
- La "de-escalation" guidata dai test di funzionalità piastrinica deve essere evitata in considerazione della mancanza di evidenze e della scarsa bioattivazione del clopidogrel.

### Approccio multifattoriale

- Per conseguire le modifiche a lungo termine dello stile di vita è necessario un counseling continuo e multidisciplinare.

### Trattamento della malattia coronarica

- Nei pazienti con CAD, gli inibitori di SGLT2 e/o i GLP-1 RA determinano una riduzione del rischio di eventi CV.
- Nei pazienti diabetici con CAD multivasale che presentano un'anatomia coronarica idonea alla rivascularizzazione e un basso rischio di mortalità operatoria, l'intervento di CABG è superiore alla PCI.

### Scompenso cardiaco

- I pazienti diabetici con HF hanno una prognosi più sfavorevole rispetto ai pazienti con HF senza diabete.
- I beta-bloccanti, gli ARNI/ACE-I, gli MRA e gli inibitori di SGLT2 sono raccomandati quali terapie fondamentali per i pazienti diabetici con HF.
- Empagliflozin e dapagliflozin determinano una riduzione del rischio dell'endpoint combinato di morte CV o ospedalizzazione per HF nei pazienti con HF e LVEF >40%.
- Il trattamento ipoglicemizante con inibitori di SGLT2 nei pazienti diabetici con HF determina una riduzione del rischio degli endpoint correlati all'HF.
- Saxagliptin e pioglitazone si associano ad un aumentato rischio di ospedalizzazione per HF nei pazienti diabetici con HF.

### Aritmie

- I pazienti diabetici sviluppano frequentemente AF che comporta un aumento della mortalità e del rischio di ictus e HF.
- Nei pazienti diabetici di età  $\geq 65$  anni è raccomandato lo screening opportunistico della AF mediante rilevazione del polso (o utilizzando dispositivi indossabili), mentre in quelli di età  $\geq 75$  anni è raccomandato lo screening sistematico mediante ECG. La AF deve comunque sempre essere confermata all'ECG.
- Nei pazienti diabetici di età <65 anni è raccomandato lo screening opportunistico della AF mediante rilevazione del polso o ECG in considerazione del rischio di AF e del possibile rischio associato di ictus ischemico.

### Malattia renale cronica

- Nei pazienti diabetici la presenza di CKD comporta un elevato rischio di sviluppare insufficienza renale e CVD.
- I pazienti diabetici devono essere sottoposti regolarmente a screening per CKD e, se affetti da CKD, deve essere definito lo stadio della malattia mediante valutazione dei valori di eGFR e UACR.

- Alcuni ACE-I/ARB, gli inibitori di SGLT2 e il finerenone determinano una riduzione del rischio di insufficienza renale e del rischio di CVD nei pazienti con T2DM e CKD.

#### Arteriopatia periferica e patologia aortica

- La LEAD è una complicanza comune nei pazienti diabetici e comporta una prognosi peggiore.
- I pazienti diabetici sono a più alto rischio di CLTI come prima manifestazione clinica della LEAD, il che depone a favore dello screening regolare con misurazione dell'ABI ai fini di una diagnosi precoce.
- La gestione dei pazienti con LEAD e le indicazioni per le diverse strategie di trattamento sono simili nei pazienti con o senza diabete, anche se nei pazienti diabetici le opzioni di rivascolarizzazione possono essere più limitate a causa della presenza di lesioni diffuse e distali.

#### Diabete di tipo 1

- La terapia ipoglicemizzante nel T1DM deve attenersi ai principi di autogestione da parte del paziente sotto la guida di un team diabetologico multidisciplinare.

#### Assistenza incentrata sulla persona

- Un approccio incentrato sulla persona è fondamentale ai fini del successo dell'autogestione, traducendosi in una maggiore soddisfazione del paziente, nell'aderenza al piano terapeutico e ad un migliore outcome di salute.
- L'educazione, la motivazione, l'empowerment e l'assistenza di supporto continuativa rappresentano fattori importanti per l'autogestione del diabete e delle comorbidità.

## 15. LE LACUNE NELLE EVIDENZE

#### Diagnosi di diabete

- Sono necessari programmi di screening globali del diabete, adattati ai dati demografici delle diverse aree geografiche e dei diversi gruppi etnici, per stabilire il test di screening più accurato e costo-efficace.

#### Stile di vita

- Sono necessari RCT sugli interventi di esercizio fisico a lungo termine in grado di ridurre il rischio di outcome CV avverso in diverse categorie di pazienti diabetici con CVD, come CAD, HFpEF, HFrEF, AF e PAD.
- Nei pazienti con T2DM e CVD sono necessari ampi RCT volti a valutare i benefici derivanti dall'implementazione di un team multidisciplinare nel migliorare l'aderenza agli interventi sullo stile di vita e alla terapia medica ottimale.
- Nei pazienti anziani e fragili con T2DM e CVD devono essere valutate l'applicabilità e le migliori pratiche dei sistemi di telemedicina.

#### Target glicemici

- Sono necessari ulteriori studi sul ruolo indipendente dell'ipoglicemia, della variabilità glicemica, del tempo in range terapeutico e dell'iperglicemia post-prandiale nelle CVD.
- Sono necessari studi su larga scala volti a valutare il ruolo delle moderne strategie di monitoraggio della glicemia (CGM) nel migliorare l'outcome macrovascolare e nel ridurre il rischio di HF.

#### Terapia ipoglicemizzante

- Resta da definire chiaramente se la terapia di combinazione con GLP-1 RA e inibitori di SGLT2 conferisca un beneficio complementare in termini di outcome cardio-renale nei pazienti con T2DM.
- Deve essere valutato se un controllo glicemico più intensivo, conseguito con l'impiego dei nuovi farmaci, possa avere un'efficacia CV incrementale.

#### Pressione arteriosa

- Mancano dati di elevata qualità sulla gestione dei valori pressori nel T1DM.
- Restano ancora da definire chiaramente i target ottimali di DBP (ipertensione diastolica isolata) nei pazienti ipertesi affetti da diabete.
- Sono necessari studi di intervento randomizzati volti a fornire ulteriori informazioni sull'ottimizzazione della protezione CV nei pazienti diabetici mediante la gestione dei valori pressori sulla base della PA misurata al di fuori dell'ambiente medico.

#### Profilo lipidico

- È necessario stabilire i livelli target ottimali di LDL-C nei pazienti diabetici; chiare evidenze scientifiche sono particolarmente limitate nei pazienti con T1DM.
- Sono necessari dati di efficacia sugli endpoint CV dei nuovi farmaci ipolipemizzanti, come l'inclisiran, sia nella popolazione generale che nei pazienti diabetici.

#### Terapia antitrombotica

- Sono necessari ulteriori dati sulla prevenzione CV primaria nei pazienti con T1DM.
- I futuri RCT di fase 3 volti a valutare i farmaci antitrombotici per la prevenzione CV dovrebbero condividere una classificazione omogenea degli eventi emorragici per rendere comparabile il profilo di rischio-beneficio della terapia singola o combinata tra i diversi studi.
- Sono necessari ulteriori RCT volti a valutare il profilo di rischio-beneficio dell'ASA nella prevenzione CV nei pazienti diabetici con lesioni aterosclerotiche significative accertate (periferiche o coronariche) o con un elevato CAC score ma senza storia pregressa di ictus o MI.
- Poiché la presenza di patologia renale e/o microvascolare retinica costituisce un fattore predittivo indipendente di eventi CV, è necessario valutare se i pazienti diabetici con malattia microvascolare e senza storia pregressa di MACE possano trarre beneficio dalla profilassi primaria precoce.
- Sono necessari RCT di superiorità ed efficacia dotati di adeguata potenza statistica volti a valutare se nei pazienti diabetici la durata della DAPT per 12 mesi post-ACS possa essere ridotta utilizzando la SAPT con ASA o con un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub>.
- Nei pazienti diabetici con AF resta da definire la durata ottimale della TAT post-ACS.

#### Approccio multifattoriale

- Resta da stabilire un protocollo di intervento ottimale per migliorare l'aderenza al trattamento, in particolare nei pazienti diabetici con comorbidità e nei soggetti anziani.
- Devono essere valutate le differenze di genere ed etnia in riferimento all'efficacia degli interventi multifattoriali.

## LINEE GUIDA ESC DIABETE

- Nei pazienti diabetici con CVD deve essere esaminato il ruolo delle applicazioni di telemedicina nel migliorare l'aderenza alle modifiche dello stile di vita e al trattamento farmacologico, valutando anche l'outcome clinico.

### **Trattamento della malattia coronarica**

- Restano da stabilire le strategie ipoglicemizzanti intraospedaliere e il controllo glicemico ottimale nei pazienti con ACS e CAD stabile, nonché dopo rivascolarizzazione coronarica.
- Nonostante i DES di nuova generazione abbiano determinato un miglioramento dell'outcome nei pazienti diabetici, sono necessari RCT volti a valutare se l'uso dei DES possa contribuire a ridurre il divario nell'outcome tra CABG e PCI.
- Non esistono RCT di confronto diretto sulle strategie di rivascolarizzazione nei pazienti diabetici con malattia del tronco comune.
- Mancano solide evidenze nei pazienti con CAD e T1DM.
- Sono necessari studi volti a valutare specificatamente l'effetto delle strategie antinfiammatorie nei pazienti diabetici.

### **Scompenso cardiaco**

- Sono necessari studi volti a valutare gli effetti del finerenone sugli endpoint cardio-renalni nei pazienti diabetici con HFrEF o HFpEF.
- Sono necessari ulteriori studi meccanicistici per comprendere meglio come gli inibitori di SGLT2 migliorino l'outcome dell'HF.
- Sono necessari studi per guidare l'OMT nei pazienti con HF e T1DM.
- Resta da definire il beneficio prognostico dello screening dell'HF con misurazione dei livelli di BNP/NT-proBNP nei pazienti diabetici asintomatici.

### **Aritmie**

- Sono necessarie migliori evidenze sul rischio di aritmie atriali e ventricolari associato al T1DM e sulla relativa gestione ottimale.
- Sono necessari RCT volti a valutare i metodi di screening e le strategie terapeutiche ottimali nei pazienti diabetici.
- Sono necessari CVOT volti a valutare il ruolo della AF nei pazienti diabetici.
- Resta da valutare con maggiore precisione se gli inibitori di SGLT2 determinano una riduzione della mortalità CV riducendo il rischio di tachiaritmie ventricolari.

### **Malattia renale cronica**

- Sono necessari studi volti ad indagare gli effetti CV e renali degli MRA non steroidei nei pazienti con CKD in trattamento con un regime combinato di ACE-I/ARB + inibitore di SGLT2.
- Resta da valutare il beneficio netto della terapia antiaggregante nei pazienti diabetici con CKD con e senza ASCVD.

### **Arteriopatia periferica e patologia aortica**

- Sono necessari studi volti a valutare la frequenza e le modalità dello screening vascolare nei pazienti diabetici.
- Sono necessari studi specifici che possano facilitare i medici nella scelta delle diverse strategie farmacologiche nei pazienti con PAD.

### **Diabete di tipo 1**

- Restano da valutare le strategie di cardioprotezione completa nei pazienti con T1DM ad esordio precoce.
- Resta da definire chiaramente se il miglioramento dell'insulino-resistenza e l'uso di terapie di combinazione possano ridurre il rischio CV.
- Sono necessari studi volti a valutare gli interventi sullo stile di vita nei pazienti con T1DM e CVD.

### **Assistenza incentrata sulla persona**

- È necessaria una migliore gestione delle CVD nelle donne affette da diabete.
- Sono necessari approcci interdisciplinari efficaci per ottimizzare il controllo glicemico e ridurre al minimo il rischio di complicanze.
- Sono necessari studi sui servizi personalizzati di tele salute (mHealth) che valutino in che modo i fattori individuali, come l'alfabetizzazione sanitaria, la cultura, lo stato socio-economico, l'invecchiamento, i comportamenti e il piano terapeutico, influiscono sull'utilizzo degli strumenti di mHealth da parte dei pazienti e sugli outcome clinici.

## **16. DIFFERENZE DI GENERE**

Gli studi epidemiologici indicano che il diabete rappresenta un fattore di rischio per CVD più forte nelle donne rispetto agli uomini. I dati derivati da ampi CVOT non evidenziano differenze di genere relativamente ai benefici conferiti dalle strategie di riduzione del rischio nei pazienti con T2DM, come il trattamento con inibitori di SGLT2 e GLP-1 RA. Sebbene le donne siano sottorappresentate nei trial clinici, non esistono evidenze a supporto di raccomandazioni genere-specifiche per la gestione delle CVD nei pazienti diabetici. Tuttavia, stando ai dati epidemiologici e del mondo reale, le donne ricevono meno frequentemente la terapia diretta dalle linee guida rispetto agli uomini<sup>835-837</sup>, un aspetto questo che dovrebbe essere esplorato nei prossimi studi. Pertanto, si raccomanda che nei futuri CVOT vengano implementate strategie di arruolamento bilanciate per genere. Inoltre, sono necessarie analisi predefinite che consentano di valutare le differenze di genere. Ancora più importante, deve essere compiuto ogni sforzo per garantire che le donne affette da diabete abbiano pari opportunità di assistenza sanitaria nella gestione delle CVD.

## 17. "COSA FARE" E "COSA NON FARE": I MESSAGGI DELLE LINEE GUIDA

Tabella 12. "Cosa fare" e "cosa non fare".

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Raccomandazioni per la diagnosi di diabete</b>		
In tutti i soggetti con CVD è raccomandato lo screening del diabete mediante la determinazione dei valori glicemici a digiuno e/o di HbA1c.	I	A
Si raccomanda di basare la diagnosi di diabete sui valori di HbA1c e/o di glicemia plasmatica a digiuno o, nei casi dubbi, sui risultati dell'OGTT.	I	B
<b>Raccomandazioni per la stima del rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo 2</b>		
Nei pazienti diabetici si raccomanda di eseguire lo screening per rilevare la presenza di TOD severo.	I	A
Nei pazienti diabetici si raccomanda di valutare l'anamnesi clinica e la presenza di sintomi indicativi di ASCVD.	I	B
Nei pazienti con T2DM che non presentano ASCVD sintomatica o TOD severo <sup>c</sup> si raccomanda di stimare il rischio di CVD a 10 anni mediante l'algoritmo SCORE2-Diabetes.	I	B
<b>Raccomandazioni per il calo ponderale nei pazienti diabetici</b>		
Nei soggetti in sovrappeso o obesi si raccomanda di conseguire un calo ponderale e di incrementare l'esercizio fisico allo scopo di migliorare il controllo metabolico e il profilo di rischio complessivo per CVD.	I	A
<b>Raccomandazioni per l'alimentazione nei pazienti diabetici</b>		
Per ridurre il rischio cardiovascolare si raccomanda di adottare una dieta mediterranea o vegetariana ad alto contenuto di grassi insaturi.	I	A
<b>Raccomandazioni per l'attività fisica/esercizio fisico nei pazienti diabetici</b>		
In tutti i pazienti con T2DM con o senza CVD si raccomanda di incrementare qualsiasi forma di attività fisica (es. 10 min di cammino al giorno), praticando possibilmente ogni settimana 150 min di attività fisica di moderata intensità o 75 min di attività fisica di intensità vigorosa.	I	A
Si raccomanda di adattare i programmi di esercizio fisico in base alle comorbidità associate al T2DM, quali fragilità, neuropatia o retinopatia.	I	B
Nei pazienti con T2DM e CVD accertata, come CAD, HFpEF, HFmrEF, HFrEF o AF, si raccomanda di prevedere un allenamento fisico strutturato allo scopo di migliorare il controllo metabolico, la capacità di esercizio e la qualità di vita e di ridurre gli eventi CV.	I	B
Oltre all'esercizio fisico di potenziamento muscolare si raccomanda di eseguire esercizio fisico di resistenza almeno due volte a settimana.	I	B
<b>Raccomandazioni per la cessazione del fumo nei pazienti diabetici</b>		
Per ridurre il rischio cardiovascolare si raccomanda di smettere di fumare.	I	A
<b>Raccomandazioni per i target glicemici nei pazienti diabetici</b>		
Per ridurre le complicanze microvascolari si raccomanda di perseguire un controllo glicemico stringente (HbA1c <7%).	I	A
Si raccomanda di evitare stati di ipoglicemia, soprattutto nei pazienti con CVD.	I	B
Si raccomanda di personalizzare i target di HbA1c in base alle comorbidità, la durata del diabete e l'aspettativa di vita.	I	C
<b>Raccomandazioni per il trattamento ipoglicemizzante nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica per ridurre il rischio cardiovascolare</b>		
Si raccomanda di preferire l'impiego di agenti ipoglicemizzanti dal comprovato beneficio CV, seguiti da quelli dalla comprovata sicurezza CV rispetto agli agenti senza comprovato beneficio CV o senza comprovata sicurezza CV.	I	C
<b>Inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2</b>		
Gli inibitori di SGLT2 dal comprovato beneficio CV sono raccomandati nei pazienti con T2DM e ASCVD per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante.	I	A
<b>Agonisti recettoriali del glucagon-like peptide-1</b>		
I GLP-1 RA dal comprovato beneficio CV sono raccomandati nei pazienti con T2DM e ASCVD per ridurre il rischio di eventi CV, indipendentemente dai valori basali o target di HbA1c e dalla concomitante terapia ipoglicemizzante.	I	A

(continua)

LINEE GUIDA ESC DIABETE

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Raccomandazioni per il controllo dei valori pressori nei pazienti diabetici</b>		
<b>Screening per l'ipertensione</b>		
In tutti i pazienti diabetici si raccomanda di eseguire misurazioni periodiche dei valori pressori <sup>c</sup> per identificare e trattare l'ipertensione così da ridurre il rischio cardiovascolare.	I	A
<b>Target terapeutici</b>		
Il trattamento farmacologico antipertensivo è raccomandato nei pazienti diabetici con valori di BP clinica $\geq 140/90$ mmHg.	I	A
Nei pazienti diabetici si raccomanda di personalizzare il trattamento dell'ipertensione, mirando a conseguire un target di SBP di 130 mmHg o $< 130$ mmHg se tollerato, ma non $< 120$ mmHg. Nei soggetti anziani ( $> 65$ anni) si raccomanda di conseguire valori di SBP nel range di 130-139 mmHg.	I	A
<b>Trattamento e valutazione</b>		
Nei pazienti diabetici e ipertesi sono raccomandate le modifiche dello stile di vita (calo ponderale se in sovrappeso, attività fisica, ridotto consumo di alcool, restrizione sodica, elevato consumo di verdura e consumo di latticini magri).	I	A
Si raccomanda di iniziare il trattamento con l'associazione di un inibitore del RAS con un CCB o un diuretico tiazidico/simil-tiazidico.	I	A
<b>Raccomandazioni per il profilo lipidico nei pazienti diabetici</b>		
<b>Target lipidici</b>		
Nei pazienti con T2DM a rischio CV moderato si raccomandano valori target di LDL-C $< 2.6$ mmol/l ( $< 100$ mg/dl).	I	A
Nei pazienti con T2DM ad alto rischio CV si raccomandano valori target di LDL-C $< 1.8$ mmol/l ( $< 70$ mg/dl) e una riduzione di LDL-C di almeno il 50%.	I	A
Nei pazienti con T2DM a rischio CV molto alto si raccomandano valori target di LDL-C $< 1.4$ mmol/l ( $< 55$ mg/dl) e una riduzione di LDL-C di almeno il 50%.	I	B
Nei pazienti con T2DM si raccomanda un target secondario di non-HDL-C $< 2.2$ mmol/l ( $< 85$ mg/dl) se a rischio CV molto alto e $< 2.6$ mmol/l ( $< 100$ mg/dl) se a rischio CV alto.	I	B
<b>Trattamento ipolipemizzante</b>		
Il trattamento con statine è raccomandato come terapia ipolipemizzante di prima scelta nei pazienti diabetici con elevati livelli di LDL-C, la cui somministrazione deve essere stabilita sulla base del profilo di rischio CV individuale e dei valori target di LDL-C (o di non-HDL-C) raccomandati.	I	A
Il trattamento con inibitori di PCSK9 è raccomandato nei pazienti a rischio CV molto alto che mostrano livelli di LDL-C persistentemente elevati nonostante terapia combinata con statine alle dosi massime tollerate ed ezetimibe o nei pazienti con intolleranza alle statine.	I	A
In caso di mancato raggiungimento dei valori target di LDL-C con le statine si raccomanda la terapia combinata con ezetimibe.	I	B
<b>Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta o cronica senza indicazione a terapia anticoagulante orale a lungo termine</b>		
Nei pazienti diabetici con pregresso MI o intervento di rivascolarizzazione (CABG o impianto di stent) è raccomandata la somministrazione di ASA alla dose di 75-100 mg/die.	I	A
Nei pazienti diabetici con ACS sottoposti a PCI, in aggiunta all'ASA (75-100 mg/die) è raccomandata la somministrazione per 12 mesi di un inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> (ticagrelor o prasugrel).	I	A
Nei pazienti con CCS sottoposti ad impianto di stent e a prescindere dal tipo di stent utilizzato, in aggiunta all'ASA è raccomandato il trattamento con clopidogrel 75 mg/die dopo appropriata dose di carico (es. 600 mg o dopo almeno 5 giorni di terapia di mantenimento) da somministrare per 6 mesi o per una durata inferiore in presenza di rischio emorragico o eventi emorragici potenzialmente fatali.	I	A
In caso di intolleranza all'ASA, in alternativa è raccomandata la somministrazione di clopidogrel.	I	B
Nei pazienti diabetici con ACS in trattamento con DAPT che devono essere sottoposti a CABG e non necessitano di OAC a lungo termine si raccomanda di riprendere la somministrazione per 12 mesi di un inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> nel postoperatorio non appena sia ritenuta sicura.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Raccomandazioni per la terapia antitrombotica nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta o cronica e/o post-procedura coronarica percutanea che necessitano di terapia anticoagulante orale a lungo termine</b>		
Nei pazienti con AF in terapia antiaggregante candidabili a OAC, in assenza di controindicazioni <sup>c</sup> è raccomandato il trattamento con NOAC piuttosto che con VKA.	I	A
Nei pazienti diabetici con ACS o CCS sottoposti ad impianto di stent e con indicazione a OAC è raccomandata la triplice terapia con ASA a basse dosi, clopidogrel e un anticoagulante orale per almeno 1 settimana, seguita da duplice terapia con un anticoagulante orale e un singolo agente antiaggregante piastrinico orale.	I	A
<b>Raccomandazioni per la gastroprotezione</b>		
Quando i farmaci antitrombotici sono utilizzati in combinazione, è raccomandata la somministrazione di inibitori di pompa protonica per prevenire l'occorrenza di sanguinamenti gastrointestinali.	I	A
Nei pazienti in trattamento con clopidogrel, l'omeprazolo e l'esomeprazolo non sono raccomandati come farmaci gastroprotettori.	III	B
<b>Raccomandazioni per un approccio multifattoriale nei pazienti diabetici</b>		
Si raccomanda di identificare e trattare tempestivamente i fattori di rischio e le comorbidità.	I	A
Si raccomanda di adottare un approccio multifattoriale nel definire i target terapeutici per la gestione del T2DM.	I	B
Si raccomanda di adottare un approccio comportamentale multidisciplinare che riunisca le conoscenze e le competenze di differenti caregiver.	I	C
<b>Raccomandazioni per la rivascularizzazione nei pazienti diabetici</b>		
Nei pazienti con e senza diabete si raccomanda di adottare le medesime tecniche di rivascularizzazione (es. utilizzo di DES e approccio radiale per la PCI e utilizzo dell'arteria mammaria interna sinistra come graft per il CABG).	I	A
L'intervento di rivascularizzazione miocardica è raccomandato nei pazienti con CCS che presentano angina persistente nonostante trattamento medico antianginoso o nei quali sia stata documentata un'estesa area ischemica (>10% del LV).	I	A
La rivascularizzazione completa è raccomandata nei pazienti con STEMI senza shock cardiogeno e con CAD multivasale.	I	A
Nei pazienti con MI e malattia multivasale in shock cardiogeno non è raccomandata l'esecuzione immediata di routine della rivascularizzazione delle lesioni "non culprit".	III	B
<b>Raccomandazioni per il controllo glicemico nei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta</b>		
In tutti i pazienti con ACS si raccomanda di determinare i valori di glicemia alla valutazione iniziale.	I	B
Nei pazienti con diabete accertato o iperglicemia (definita da valori di glicemia $\geq 11.1$ mmol/l o $\geq 200$ mg/dl) si raccomanda di monitorare frequentemente i livelli di glicemia.	I	C
<b>Raccomandazioni per lo screening e la diagnosi di scompenso cardiaco nei pazienti diabetici</b>		
<b>Valutazione per HF</b>		
In caso di sospetto HF si raccomanda di misurare i livelli plasmatici di BNP/NT-proBNP.	I	B
In tutti i pazienti diabetici ad ogni controllo clinico si raccomanda di indagare sistematicamente la presenza di sintomi e/o segni di HF.	I	C
<b>Test diagnostici in tutti i pazienti con sospetto HF</b>		
Si raccomanda un ECG a 12 derivazioni.	I	C
Si raccomanda una valutazione con ecocardiografia transtoracica.	I	C
Si raccomanda una radiografia del torace.	I	C
Si raccomandano i test ematici di routine per le comorbidità, comprensivi di emocromo completo, urea, creatinina ed elettroliti, funzione tiroidea, profilo lipidico e stato marziale (ferritina e TSAT).	I	C
<b>Raccomandazioni per il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti diabetici con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta</b>		
<b>Raccomandazioni per la terapia farmacologica nei pazienti diabetici con HFrEF (in classe NYHA II-IV)</b>		
Gli inibitori di SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin o sotagliflozin) sono raccomandati in tutti i pazienti con HFrEF e T2DM per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV.	I	A

(continua)

LINEE GUIDA ESC DIABETE

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
Sacubitril/valsartan o gli ACE-I sono raccomandati in tutti i pazienti diabetici con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità.	I	A
I beta-bloccanti sono raccomandati nei pazienti diabetici con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità.	I	A
Gli MRA sono raccomandati nei pazienti diabetici con HFrEF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità.	I	A
Per ridurre il rischio di riospedalizzazione e la mortalità si raccomanda una strategia intensiva che preveda l'instaurazione precoce di una terapia combinata con farmaci dal comprovato beneficio (inibitori di SGLT2, ARNI/ ACE-I, beta-bloccanti e MRA), con rapida titolazione alle dosi target indicate negli studi clinici, da iniziare prima della dimissione e con visite di follow-up frequenti nelle prime 6 settimane dopo un'ospedalizzazione per HF.	I	B
<b>Raccomandazioni per altri trattamenti in pazienti diabetici selezionati con HFrEF (in classe NYHA II-IV)</b>		
La terapia con dispositivi mediante ICD, CRT-P o CRT-D è raccomandata nei pazienti diabetici alla stregua di quanto previsto per la popolazione generale con HFrEF.	I	A
Gli ARB sono raccomandati nei pazienti diabetici sintomatici con HFrEF che sono intolleranti a sacubitril/valsartan o agli ACE-I per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV.	I	A
I diuretici sono raccomandati nei pazienti diabetici con HFrEF che presentano segni e/o sintomi di sovraccarico di liquidi per migliorare la sintomatologia e la capacità di esercizio e ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF.	I	C
<b>Raccomandazioni per il trattamento dello scompenso cardiaco nei pazienti diabetici con frazione di eiezione ventricolare sinistra &gt;40%</b>		
Empagliflozin e dapagliflozin sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV nei pazienti con T2DM e LVEF >40% (HFmrEF e HFpEF).	I	A
I diuretici sono raccomandati nei pazienti diabetici con HFmrEF o HFpEF che presentano segni e/o sintomi di sovraccarico di liquidi per migliorare la sintomatologia e la capacità di esercizio e ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF.	I	C
<b>Raccomandazioni per la terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici di tipo 2 con o senza scompenso cardiaco</b>		
<b>Raccomandazioni per la terapia ipoglicemizzante mirata a ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF nei pazienti con T2DM con o senza HF</b>		
Gli inibitori di SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin o sotagliflozin) sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF nei pazienti con T2DM con multipli fattori di rischio per ASCVD o con ASCVD accertata.	I	A
Gli inibitori di SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin o sotagliflozin) sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV nei pazienti con T2DM e HFrEF.	I	A
Empagliflozin e dapagliflozin sono raccomandati per ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF e la mortalità CV nei pazienti con T2DM e LVEF >40% (HFmrEF e HFpEF).	I	A
<b>Raccomandazioni per l'impiego di farmaci ipoglicemizzanti associati ad aumentato rischio di ospedalizzazione per HF nei pazienti con T2DM</b>		
Il pioglitazone comporta un aumentato rischio di HF nei pazienti diabetici e non è raccomandato per la terapia ipoglicemizzante nei pazienti a rischio di HF (o con pregresso HF).	III	A
L'inibitore di DPP-4 saxagliptin comporta un aumentato rischio di HF nei pazienti diabetici e non è raccomandato come ipoglicemizzante nei pazienti a rischio di HF (o con pregresso HF).	III	B
<b>Raccomandazione da tenere in particolare considerazione nei pazienti diabetici con HF</b>		
Si raccomanda lo switch dalla terapia ipoglicemizzante con agenti senza comprovato beneficio CV o senza comprovata sicurezza ad agenti dal comprovato beneficio CV.	I	C
<b>Raccomandazioni per la fibrillazione atriale nei pazienti diabetici</b>		
<b>Screening della fibrillazione atriale nei pazienti diabetici</b>		
Nei pazienti di età ≥65 anni è raccomandato lo screening opportunistico per AF mediante rilevazione del polso o ECG.	I	B
Nei pazienti diabetici di età <65 anni (in particolare se presentano ulteriori fattori di rischio) è raccomandato lo screening opportunistico per AF mediante rilevazione del polso o ECG in quanto i pazienti diabetici più frequentemente sviluppano AF in età più giovane.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Terapia anticoagulante per la fibrillazione atriale nei pazienti diabetici</b>		
La terapia anticoagulante orale è raccomandata per la prevenzione dell'ictus nei pazienti diabetici con AF che presentano almeno un fattore di rischio aggiuntivo per ictus (CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc).	I	A
Per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con AF sono raccomandati i NOAC piuttosto che i VKA, ad eccezione dei portatori di protesi valvolare meccanica o dei pazienti con stenosi mitralica moderato-severa.	I	A
<b>Raccomandazioni per i pazienti diabetici con malattia renale cronica</b>		
Si raccomanda una terapia ipolipemizzante intensiva con statine in monoterapia o in associazione ad ezetimibe.	I	A
Si raccomanda un target pressorio ≤130/80 mmHg per ridurre il rischio di CVD e di albuminuria.	I	A
Si raccomandano target personalizzati di HbA1c compresi tra 6.5-8.0% (48-64 mmol/mol), possibilmente <7.0% (<53 mmol/mol), per ridurre le complicanze microvascolari.	I	A
Si raccomanda la somministrazione di ACE-I o ARB alle dosi massime tollerate.	I	A
Nei pazienti con T2DM e CKD con eGFR ≥20 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> si raccomanda il trattamento con inibitori di SGLT2 (canagliflozin, empagliflozin o dapagliflozin) <sup>d</sup> per ridurre il rischio di CVD e di insufficienza renale.	I	A
Nei pazienti con T2DM ed eGFR >60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> con UACR ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g) o eGFR 25-60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> e UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) si raccomanda il trattamento con finerenone in aggiunta ad un ACE-I o ARB per ridurre il rischio di eventi CV e di insufficienza renale <sup>718-720</sup> .	I	A
Nei pazienti con eGFR >15 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> si raccomanda il trattamento con GLP-1 RA per conseguire un adeguato controllo glicemico in considerazione del basso rischio di ipoglicemia e degli effetti favorevoli in termini di peso corporeo, rischio CV e albuminuria.	I	A
Nei pazienti con CKD e ASCVD si raccomanda il trattamento con ASA a basse dosi (75-100 mg/die).	I	A
Si raccomanda di sottoporre di routine i pazienti diabetici a screening per patologia renale valutando l'eGFR in base alla formula CKD-EPI ed i valori di UACR.	I	B
Nei pazienti con CKD, diabete e CAD stabile moderato-severa si raccomanda una terapia farmacologica intensiva o una strategia invasiva iniziale in considerazione dell'analogo outcome.	I	B
La terapia combinata con ARB e ACE-I non è raccomandata.	III	B
<b>Raccomandazioni per il trattamento dell'arteriopatia periferica e della patologia aortica nei pazienti diabetici</b>		
<b>Arteriopatia degli arti inferiori nei pazienti diabetici</b>		
Nei pazienti diabetici con LEAD sintomatica è raccomandata la terapia antiaggregante piastrinica.	I	A
Nei pazienti diabetici con CLTI si raccomanda di valutare il rischio di amputazione; a tale scopo è utile il Wifl score.	I	B
Tenuto conto che i pazienti diabetici con LEAD sono ad altissimo rischio CV si raccomanda di conseguire valori target di LDL-C <1.4 mmol/l (<55 mg/dl) e una riduzione dei livelli di LDL-C di almeno il 50%.	I	B
Si raccomanda di eseguire periodicamente lo screening per LEAD unitamente alla valutazione clinica e/o alla misurazione dell'ABI.	I	C
Nei pazienti diabetici è raccomandata l'educazione alla cura dei piedi, in particolare in quelli con LEAD, anche se asintomatici. Il riconoscimento precoce della perdita di tessuto e/o di infezione e l'invio ad un team multidisciplinare è fondamentale ai fini del salvataggio dell'arto.	I	C
Un ABI ≤0.90 depone per la diagnosi di LEAD, indipendentemente dalla sintomatologia. Nei pazienti sintomatici si raccomanda un'ulteriore valutazione con ecografia duplex.	I	C
In presenza di un ABI elevato (>1.40) si raccomanda di eseguire ulteriori test non invasivi, come la determinazione del TBI o l'ecografia duplex.	I	C
L'ecografia duplex è raccomandata quale metodica di imaging di prima scelta per valutare l'anatomia e lo stato emodinamico delle arterie degli arti inferiori.	I	C
Nei pazienti con CLTI, quando fattibile si raccomanda di eseguire l'intervento di rivascolarizzazione ai fini del salvataggio dell'arto.	I	C
<b>Patologia carotidea nei pazienti diabetici</b>		
Nei pazienti diabetici con patologia carotidea si raccomanda di implementare lo stesso work-up diagnostico e le medesime strategie terapeutiche (mediche, chirurgiche o endovascolari) previste per i pazienti senza diabete.	I	C

(continua)

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>
<b>Aneurisma dell'aorta nei pazienti diabetici</b>		
Nei pazienti diabetici con aneurisma dell'aorta si raccomanda di implementare lo stesso work-up diagnostico e le medesime strategie terapeutiche (mediche, chirurgiche o endovascolari) previste per i pazienti senza diabete.	I	C
<b>Raccomandazioni per i pazienti con diabete di tipo 1 e malattia cardiovascolare</b>		
Nei pazienti con T1DM si raccomanda che gli aggiustamenti della terapia ipoglicemizzante seguano i principi dell'autogestione da parte del paziente sotto la guida di un team diabetologico multidisciplinare.	I	C
Si raccomanda di evitare episodi di ipoglicemia, soprattutto nei pazienti con CVD accertata.	I	C
<b>Raccomandazioni per l'assistenza incentrata sulla persona nei pazienti diabetici</b>		
Nei pazienti diabetici si raccomanda di implementare programmi educativi strutturati volti a migliorare la conoscenza della patologia diabetica, il controllo glicemico, la gestione della malattia e l'empowerment del paziente.	I	A
Si raccomanda un'assistenza incentrata sulla persona nell'ottica di promuovere modalità di controllo e decisionali condivise che tengano conto delle priorità e degli obiettivi di ciascun paziente.	I	C

ABI, indice caviglia-braccio; ACE-I, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ACS, sindrome coronarica acuta; AF, fibrillazione atriale; ARB, antagonista recettoriale dell'angiotensina; ARNI, inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina; ASA, acido acetilsalicilico; ASCVD, malattia cardiovascolare aterosclerotica; BNP, peptide natriuretico di tipo B; BP, pressione arteriosa; CABG, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; CCB, calcio-antagonista; CCS, sindrome coronarica cronica; CHA2DS2-VASc, scompensazione cardiaca congestizia, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus o attacco ischemico transitorio (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; CKD, malattia renale cronica; CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; CKD-MBD, malattia renale cronica associata ad alterazioni del metabolismo minerale; CLTI, ischemia critica degli arti inferiori; CRT-D, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore; CRT-P, terapia di resincronizzazione cardiaca con pacemaker; CV, cardiovascolare; CVD, malattia cardiovascolare; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; DPP-4, dipeptidil peptidasi-4; DES, stent medicato; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; GLP-1 RA, agonista recettoriale del glucagon-like peptide-1; HbA1c, emoglobina glicata; HDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità; HF, scompenso cardiaco; HFmrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; ICD, defibrillatore cardiaco impiantabile; LDL-C, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità; LEAD, arteriopatia periferica degli arti inferiori; LV, ventricolo sinistro; LVEF, frazione di eiezione ventricolare sinistra; MI, infarto miocardico; MRA, antagonista del recettore dei mineralcorticoidi; NOAC, anticoagulante orale non antagonista della vitamina K; NT-proBNP, frammento N-terminale del propeptide natriuretico di tipo B; NYHA, New York Heart Association; OAC, terapia anticoagulante orale; OGTT, test da carico orale di glucosio; PCI, procedura coronarica percutanea; PCSK9, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9; RAS, sistema renina-angiotensina; SBP, pressione arteriosa sistolica; SCORE2-Diabetes, score di rischio per CVD a 10 anni specifico per il diabete di tipo 2; SGLT2, cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST; T1DM, diabete mellito di tipo 1; T2DM, diabete mellito di tipo 2; TOD, danno d'organo; TBI, indice alluce-braccio; TSAT, saturazione della transferrina; UACR, rapporto albumina/creatinina urinaria; VKA, antagonista della vitamina K; Wifl, Wound, Ischemia, foot Infection (Ferita, Ischemia, Infezione del piede).

<sup>a</sup>Classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>Livello di evidenza.

## 18. INDICATORI DI QUALITÀ

Gli indicatori di qualità sono strumenti che possono essere utilizzati sia per valutare la qualità dell'assistenza, in termini di procedimenti strutturali, processi di cura ed outcome clinico<sup>838</sup>, sia per migliorare l'aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, mediante un controllo della qualità ed un approccio di benchmarking da parte degli erogatori dell'assistenza<sup>839,840</sup>. Come tali, il loro ruolo nel guidare il miglioramento delle cure e dell'outcome delle CVD è sempre più riconosciuto dalle autorità sanitarie, dalle organizzazioni professionali e dal settore pubblico e privato<sup>838</sup>.

L'ESC ritiene sia necessario misurare e riportare la qualità e gli outcome delle cure CV e, in quest'ottica, ha elaborato un metodo per sviluppare degli indicatori di qualità mirati a

quantificare le cure e gli outcome relativi alle CVD<sup>838</sup>. Ad oggi, parallelamente alla stesura delle linee guida ESC di pratica clinica, sono stati sviluppati una serie di indicatori di qualità per diverse CVD<sup>841-844</sup>.

L'ESC intende standardizzare tali indicatori di qualità per le diverse CVD, integrandoli nei registri clinici, allo scopo di fornire dati di mondo reale sui pattern e sugli outcome dell'assistenza per le CVD nei vari paesi europei<sup>845</sup>.

## 19. MATERIALE SUPPLEMENTARE

Il materiale supplementare è disponibile sul sito web dello *European Heart Journal*.

## BIBLIOGRAFIA

1. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2022;65:1925–1966. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05787-2>
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;183:109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
3. Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:150–160. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.001>
4. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334. <https://doi.org/10.2337/dc09-9033>
5. World Health Organization. Classification of Diabetes Mellitus 2019. Geneva, Switzerland, 1–36.
6. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Use of glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland, 2011.
7. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S15–S33. <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>
8. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:S5–S20. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.2007.s5>
9. Pareek M, Bhatt DL, Nielsen ML, Jagannathan R, Eriksson KF, Nilsson PM, et al. Enhanced predictive capability of a 1-hour oral glucose tolerance test: a prospective population-based cohort study. *Diabetes Care* 2018;41:171–177. <https://doi.org/10.2337/dc17-1351>
10. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, Gregg EW, Ford ES, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the US population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010;33:562–568. <https://doi.org/10.2337/dc09-1524>
11. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;41:2648–2668. <https://doi.org/10.2337/dci18-0052>
12. Krhač M, Lovrenčić MV. Update on biomarkers of glycemic control. *World J Diabetes* 2019;10:1–15. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v10.i1.1>
13. Holt RI, DeVries JH, Hess-Fischl A, Hirsch IB, Kirkman MS, Klupa T, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021;44:2589–2625. <https://doi.org/10.2337/dci21-0043>
14. Di Angelantonio E, Gao P, Khan H, Butterworth AS, Wormser D, Kaptoge S, et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 2014;311:1225–1233. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.1873>
15. Foteinopoulou E, Clarke CA, Pattenden RJ, Ritchie SA, McMurray EM, Reynolds RM, et al. Impact of routine clinic measurement of serum C-peptide in people with a clinician-diagnosis of type 1 diabetes. *Diabet Med* 2021;38:e14449. <https://doi.org/10.1111/dme.14449>
16. Kietsiriroje N, Pearson S, Campbell M, Ariens RA, Ajjan RA. Double diabetes: a distinct high-risk group? *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2609–2618. <https://doi.org/10.1111/dom.13848>
17. Riddle MC, Philipson LH, Rich SS, Carlsson A, Franks PW, Greeley SAW, et al. Monogenic diabetes: from genetic insights to population-based precision in care. Reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care* 2020;43:3117–3128. <https://doi.org/10.2337/dci20-0065>
18. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:16–38. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2098>
19. Bellis A, Mauro C, Barbato E, Ceriello A, Cittadini A, Morisco C. Stress-induced hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute coronary syndrome: from molecular mechanisms to new therapeutic perspectives. *Int J Mol Sci* 2021;22:775. <https://doi.org/10.3390/ijms22020775>
20. Norhammar A, Tenerz Å, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002;359:2140–2144. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)09089-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09089-X)
21. Bartnik M, Rydén L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe: the Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004;25:1880–1890. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.07.027>
22. International Association of Diabetes Pregnancy Study Groups Consensus Panel. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676–682. <https://doi.org/10.2337/dc09-1848>
23. Harreiter J, Fadl H, Kautzky-Willer A, Simmons D. Do women with diabetes need more intensive action for cardiovascular reduction than men with diabetes? *Curr Diab Rep* 2020;20:61. <https://doi.org/10.1007/s11892-020-01348-2>
24. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;369:m1361. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1361>
25. Lowe WL, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 2018;320:1005–1016. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11628>
26. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2019;62:905–914. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4840-2>
27. Tobias DK, Stuart JJ, Li S, Chavarro J, Rimm EB, Rich-Edwards J, et al. Association of history of gestational diabetes with long-term cardiovascular disease risk in a large prospective cohort of US women. *JAMA Intern Med* 2017;177:1735–1742. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.2790>
28. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2019;5:47. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>
29. Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, et al. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2018;15:e1002488. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002488>
30. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am College Cardiol* 2013;61:e78–e140. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.019>
31. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:267–315. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320>
32. Zhou M, Liu J, Hao Y, Liu J, Huo Y, Smith SC, et al. Prevalence and in-hospital outcomes of diabetes among patients with acute coronary syndrome in China: findings from the Improving Care for Cardiovascular Disease in China-Acute Coronary Syndrome Project. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:147. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0793-x>
33. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019;140:e294–e324. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000691>
34. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, Jennings C, Kotseva K, Mellbin L, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Diabetol* 2015;14:133. <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0296-y>
35. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007;167:1545–1551. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.14.1545>
36. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, et al. Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:145–150. <https://doi.org/10.2337/dc10-1206>
37. Preiss D, Sattar N. Diabetic microvascular complications as simple indicators of risk for cardiovascular outcomes and heart failure. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:555–556. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30097-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30097-3)
38. Tabák AG, Brunner EJ, Lindbohm JV, Singh-Manoux A, Shipley MJ, Sattar N, et al. Risk of macrovascular and microvascular disease in diabetes diagnosed using oral glucose tolerance test with and without confirmation by hemoglobin A1c: the Whitehall II cohort study. *Circulation* 2022;146:995–1005. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059430>
39. Mak K-H, Vidal-Petiot E, Young R, Sorbets E, Greenlaw N, Ford I, et al. Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1795–1806. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab011>
40. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215–2222. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60484-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9)
41. Chan JC, Lim L-L, Wareham NJ, Shaw JE, Orchard TJ, Zhang P, et al. The Lancet Commission on diabetes: using data to transform diabetes care and patient lives. *Lancet* 2020;396:2019–2082. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32374-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32374-6)
42. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, Willleit P, Butterworth AS, Bansal N, et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;314:52–60. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>
43. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, Bilal HJ, Chalmers J, Heerspink HJL, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662–1673. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61350-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61350-6)

## LINEE GUIDA ESC DIABETE

44. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, Holt PJ, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:588–597. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30057-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30057-2)
45. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2022;102(Suppl 5S):S1–S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
46. Kengne AP, Patel A, Marre M, Travert F, Lievev M, Zoungas S, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2011;18:393–398. <https://doi.org/10.1177/1741826710394270>
47. Berkemans GF, Gudbjörnsdóttir S, Visseren FL, Wild SH, Franzen S, Chalmers J, et al. Prediction of individual life-years gained without cardiovascular events from lipid, blood pressure, glucose, and aspirin treatment based on data of more than 500 000 patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur Heart J* 2019;40:2899–2906. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy839>
48. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
49. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021;42:2439–2454. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
50. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J* 2023;44:2544–2556. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
51. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J* 2021;42:2455–2467. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
52. Østergaard HB, Hageman SHJ, Read SH, Taylor O, Pennells L, Kaptoge S, et al. Estimating individual lifetime risk of incident cardiovascular events in adults with type 2 diabetes: an update and geographical calibration of the DIAbetes Lifetime perspective model (DIAL2). *Eur J Prev Cardiol* 2023;30:61–69. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac232>
53. Ling J, Koye D, Buizen L, Khunti K, Montvida O, Paul SK. Temporal trends in co-morbidities and cardiometabolic risk factors at the time of type 2 diabetes diagnosis in the UK. *Diabetes Obes Metab* 2021;23:1150–1161. <https://doi.org/10.1111/dom.14323>
54. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011; 171:404–410. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.2>
55. Nelson AJ, Peterson ED, Pagidipati NJ. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure: determinants of risk and outcomes in patients with diabetes. *Progr Cardiovasc Dis* 2019;62:306–314. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.07.001>
56. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–154. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>
57. Look AHEAD Research Group. Effect of a long-term behavioural weight loss intervention on nephropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: a secondary analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:801–809. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70156-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70156-1)
58. Look AHEAD Research Group. Effects of intensive lifestyle intervention on all-cause mortality in older adults with type 2 diabetes and overweight/obesity: results from the Look AHEAD Study. *Diabetes Care* 2022;45:1252–1259. <https://doi.org/10.2337/dc21-1805>
59. Patel KV, Bahnon JL, Gaussoin SA, Johnson KC, Pi-Sunyer X, White U, et al. Association of baseline and longitudinal changes in body composition measures with risk of heart failure and myocardial infarction in type 2 diabetes: findings from the Look AHEAD Trial. *Circulation* 2020;142:2420–2430. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050941>
60. Wills AC, Arreola EV, Olaiya MT, Curtis JM, Hellgren MI, Hanson RL, et al. Cardiorespiratory fitness, BMI, mortality, and cardiovascular disease in adults with overweight/obesity and type 2 diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2022;54:994–1001. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000002873>
61. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391:541–551. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)
62. Karjalainen JJ, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Piira O-P, Lepojärvi ES, Perkiömäki JS, et al. Effects of physical activity and exercise training on cardiovascular risk in coronary artery disease patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:706–715. <https://doi.org/10.2337/dc14-2216>
63. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020;41:255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
64. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447–1463. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.02.031>
65. Galaviz KI, Weber MB, Straus A, Haw JS, Narayan KV, Ali MK. Global diabetes prevention interventions: a systematic review and network meta-analysis of the real-world impact on incidence, weight, and glucose. *Diabetes Care* 2018;41:1526–1534. <https://doi.org/10.2337/dc17-2222>
66. Khera R, Pandey A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Neeland IJ, et al. Effects of weight-loss medications on cardiometabolic risk profiles: a systematic review and network meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1309–1319.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.12.024>
67. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4573>
68. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med* 2022;387:205–216. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
69. Lundgren JR, Janus C, Jensen SB, Juhl CR, Olsen LM, Christensen RM, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;384:1719–1730. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028198>
70. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
71. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
72. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834–1844. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
73. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, Thomas AJ, Connert JE, Bantle JP, et al. Lifestyle intervention and medical management with vs without Roux-en-Y gastric bypass and control of hemoglobin A1c, LDL cholesterol, and systolic blood pressure at 5 years in the diabetes surgery study. *JAMA* 2018;319:266–278. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.20813>
74. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial—a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273:219–234. <https://doi.org/10.1111/joim.12012>
75. Carlsson LM, Sjöholm K, Jacobson P, Andersson-Assarsson JC, Svensson P-A, Taube M, et al. Life expectancy after bariatric surgery in the Swedish obese subjects study. *N Engl J Med* 2020;383:1535–1543. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002449>
76. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, Lin DJ, Zhao JJ, Loh M, et al. Association of metabolic–bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174 772 participants. *Lancet* 2021;397:1830–1841. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00591-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00591-2)
77. Doumouras AG, Wong JA, Paterson JM, Lee Y, Sivapathasundaram B, Tarride J-E, et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes in patients with obesity and cardiovascular disease: a population-based retrospective cohort study. *Circulation* 2021;143:1468–1480. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052386>
78. Liakopoulos V, Franzén S, Svensson A-M, Miftaraj M, Ottosson J, Näslund I, et al. Pros and cons of gastric bypass surgery in individuals with obesity and type 2 diabetes: nationwide, matched, observational cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e023882. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023882>
79. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344–355. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30068-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30068-3)
80. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:491–500. <https://doi.org/10.7326/M16-0361>
81. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JH, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017;136:e1–e23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510>
82. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-J, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
83. Qian F, Liu G, Hu FB, Bhupathiraju SN, Sun Q. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1335–1344. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2195>
84. Willett W, Rockström J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy

- diets from sustainable food systems. *Lancet* 2019;393:447–492. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31788-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31788-4)
85. Delgado-Lista J, Alcalá-Díaz JF, Torres-Peña JD, Quintana-Navarro GM, Fuentes F, García-Ríos A, et al. Long-term secondary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet and a low-fat diet (CORDIOPREV): a randomised controlled trial. *Lancet* 2022;399:1876–1885. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00122-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00122-2)
86. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, Díaz R, Dyal L, Jung H, et al. n-3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:309–318. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203859>
87. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1540–1550. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804989>
88. Malik VS, Li Y, Pan A, De Koning L, Schernhammer E, Willett WC, et al. Long-term consumption of sugar-sweetened and artificially sweetened beverages and risk of mortality in US adults. *Circulation* 2019;139:2113–2125. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037401>
89. Mullee A, Romaguera D, Pearson-Stuttard J, Viallon V, Stepien M, Freisling H, et al. Association between soft drink consumption and mortality in 10 European countries. *JAMA Intern Med* 2019;179:1479–1490. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.2478>
90. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, Willeit P, Warnakula S, Bolton T, et al. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018;391:1513–1523. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X)
91. Millwood IY, Walters RG, Mei XW, Guo Y, Yang L, Bian Z, et al. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet* 2019;393:1831–1842. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31772-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31772-0)
92. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, Silverwood RJ, Guo Y, Ye Z, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. *BMJ* 2014;349:g4164. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4164>
93. Evangelista LS, Jose MM, Sallam H, Serag H, Golovko G, Khanipov K, et al. High-protein vs. standard-protein diets in overweight and obese patients with heart failure and diabetes mellitus: findings of the Pro-HEART trial. *ESC Heart Fail* 2021;8:1342–1348. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13213>
94. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S120–S143. <https://doi.org/10.2337/dc14-S120>
95. He FJ, Tan M, Ma Y, MacGregor GA. Salt reduction to prevent hypertension and cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. *J Am College Cardiol* 2020;75:632–647. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.055>
96. Neal B, Wu Y, Feng X, Zhang R, Zhang Y, Shi J, et al. Effect of salt substitution on cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2021;385:1067–1077. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105675>
97. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, Kaaks R, Teucher B, Tj A, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1285–1295. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3130>
98. Wahid A, Manek N, Nichols M, Kelly P, Foster C, Webster P, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002495. <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002495>
99. Arem H, Moore SC, Patel A, Hartge P, De Gonzalez AB, Viswanathan K, et al. Leisure time physical activity and mortality: a detailed pooled analysis of the dose-response relationship. *JAMA Intern Med* 2015;175:959–967. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.0533>
100. Hupin D, Roche F, Gremeaux V, Chatard J-C, Oriol M, Gaspoz J-M, et al. Even a low-dose of moderate-to-vigorous physical activity reduces mortality by 22% in adults aged ≥ 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2015;49:1262–1267. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-094306>
101. Church TS, Blair SN, Cocroham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253–2262. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1710>
102. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, Bäck M, Börjesson M, Caselli S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: the Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;42:17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
103. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065–2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
104. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, Davos CH, Hansen D, Frederix I, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: from knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:460–495. <https://doi.org/10.1177/2047487320913379>
105. Karstoft K, Winding K, Knudsen SH, Nielsen JS, Thomsen C, Pedersen BK, et al. The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:228–236. <https://doi.org/10.2337/dc12-0658>
106. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee I-M, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43:1334–1359. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e318213febf>
107. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:230–245. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab007>
108. Kemps H, Kränkel N, Dörr M, Moholdt T, Wilhelm M, Paneni F, et al. Exercise training for patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: what to pursue and how to do it. A Position Paper of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:709–727. <https://doi.org/10.1177/2047487318820420>
109. Scherr J, Wolfarth B, Christle JW, Pressler A, Wagenpfeil S, Halle M. Associations between Borg's rating of perceived exertion and physiological measures of exercise intensity. *Eur J Appl Physiol* 2013;113:147–155. <https://doi.org/10.1007/s00421-012-2421-x>
110. Kraus WE, Powell KE, Haskell WL, Janz KF, Campbell WW, Jakicic JM, et al. Physical activity, all-cause and cardiovascular mortality, and cardiovascular disease. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1270. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001939>
111. Jakicic JM, Kraus WE, Powell KE, Campbell WW, Janz KF, Troiano RP, et al. Association between bout duration of physical activity and health: systematic review. *Med Sci Sports Exerc* 2019;51:1213. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001933>
112. Cradock KA, ÓLaighin G, Finucane FM, Gainforth HL, Quinlan LR, Ginis KAM. Behaviour change techniques targeting both diet and physical activity in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2017;14:18. <https://doi.org/10.1186/s12966-016-0436-0>
113. Howlett N, Trivedi D, Troop NA, Chater AM. Are physical activity interventions for healthy inactive adults effective in promoting behavior change and maintenance, and which behavior change techniques are effective? A systematic review and meta-analysis. *Transl Behav Med* 2019;9:147–157. <https://doi.org/10.1093/tbm/ly010>
114. Brickwood K-J, Watson G, O'Brien J, Williams AD. Consumer-based wearable activity trackers increase physical activity participation: systematic review and meta-analysis. *JMIR mHealth uHealth* 2019;7:e11819. <https://doi.org/10.2196/11819>
115. Mannucci E, Bonifazi A, Monami M. Comparison between different types of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31:1985–1992. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.02.030>
116. Murray EM, Whellan DJ, Chen H, Bertoni AG, Duncan P, Pastva AM, et al. Physical rehabilitation in older patients hospitalized with acute heart failure and diabetes: insights from REHAB-HF. *Am J Med* 2022;135:82–90. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.08.001>
117. Yang Z, Scott CA, Mao C, Tang J, Farmer AJ. Resistance exercise versus aerobic exercise for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2014;44:487–499. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0128-8>
118. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA* 2003;290:86–97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>
119. Choi JW, Han E, Kim TH. Association of smoking cessation after new-onset type 2 diabetes with overall and cause-specific mortality among Korean men: a nationwide population-based cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001249. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-001249>
120. Kim MK, Han K, Kim B, Kim J, Kwon H-S. Effects of exercise initiation and smoking cessation after new-onset type 2 diabetes mellitus on risk of mortality and cardiovascular outcomes. *Sci Rep* 2022;12:1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14603-1>
121. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, de Velasco J, Brusaferro S, et al. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J* 2014;35:1411–1420. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu051>
122. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MJ, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and safety of smoking cessation interventions in patients with cardiovascular disease: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e002458. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002458>
123. Gotts JE, Jordt S-E, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ* 2019;366:l5275. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5980>
124. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Ioakeimidis N, Tsalamandris S, et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1219–1228. <https://doi.org/10.1177/2047487319832975>
125. Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Smoking cessation in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2018;121:1105–1111. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.01.017>
126. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression

LINEE GUIDA ESC DIABETE

of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986. <https://doi.org/10.1056/NEJM199309303291401>

**127.** UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)

**128.** Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>

**129.** Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, Basile J, Calles J, Cohen RM, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–430. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60576-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60576-4)

**130.** Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014;37:9–16. <https://doi.org/10.2337/dc13-2112>

**131.** Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Coprogression of cardiovascular risk factors in type 1 diabetes during 30 years of follow-up in the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2016;39:1621–1630. <https://doi.org/10.2337/dc16-0502>

**132.** Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>

**133.** Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:431–437. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30104-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30104-3)

**134.** Turnbull F, Abraira C, Anderson R, Byington R, Chalmers J, Duckworth W, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1470-0>

**135.** Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, et al. Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375:481–489. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61969-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61969-3)

**136.** Zoungas S, Chalmers J, Ninomiya T, Li Q, Cooper M, Colagiuri S, et al. Association of HbA1c levels with vascular complications and death in patients with type 2 diabetes: evidence of glycaemic thresholds. *Diabetologia* 2012;55:636–643. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2404-1>

**137.** International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:385–396. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30315-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30315-2)

**138.** Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>

**139.** Standl E, Stevens SR, Armstrong PW, Buse JB, Chan JC, Green JB, et al. Increased risk of severe hypoglycemic events before and after cardiovascular outcomes in TECOS suggests an at-risk type 2 diabetes frail patient phenotype. *Diabetes Care* 2018;41:596–603. <https://doi.org/10.2337/dc17-1778>

**140.** Standl E, Stevens SR, Lokhnygina Y, Bethel MA, Buse JB, Gustavson SM, et al. Confirming the bidirectional nature of the association between severe hypoglycemic and cardiovascular events in type 2 diabetes: insights from EXSCEL. *Diabetes Care* 2020;43:643–652. <https://doi.org/10.2337/dc19-1079>

**141.** Shahim B, De Bacquer D, De Backer G, Gyberg V, Kotsava K, Mellbin L, et al. The prognostic value of fasting plasma glucose, two-hour postload glucose, and HbA1c in patients with coronary artery disease: a report from EUROASPIRE IV: a survey from the European Society of Cardiology. *Diabetes Care* 2017;40:1233–1240. <https://doi.org/10.2337/dc17-0245>

**142.** Hanssen NM, Kraakman MJ, Flynn MC, Nagareddy PR, Schalkwijk CG, Murphy AJ. Postprandial glucose spikes, an important contributor to cardiovascular disease in diabetes? *Front Cardiovasc Med* 2020;7:570553. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.570553>

**143.** Raz I, Wilson PW, Strojek K, Kowalska I, Bozikov V, Gitt AK, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381–386. <https://doi.org/10.2337/dc08-1671>

**144.** Kosiborod M. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47:185–202. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2017.11.002>

**145.** Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenström A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1996;17:1337–1344. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015067>

**146.** Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650–661. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi199>

**147.** Caturano A, Galiero R, Pafundi PC, Cesaro A, Vetrano E, Palmiero G, et al. Does a strict glycemic control during acute coronary syndrome play a cardioprotective effect? Pathophysiology and clinical evidence. *Diabetes Res Clin Practice* 2021;178:108959. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108959>

**148.** Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Eliasson B, Svensson A-M, Miftaraj M, et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1407–1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>

**149.** Stancoven A, McGuire DK. Preventing macrovascular complications in type 2 diabetes mellitus: glucose control and beyond. *Am J Cardiol* 2007;99:55–511. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.04.005>

**150.** Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>

**151.** Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>

**152.** Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzoo O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>

**153.** Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJ, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>

**154.** Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425–1435. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004967>

**155.** McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZ, Dagogo-Jack S, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148–158. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>

**156.** Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Cefalu WT, Januzzi JL, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am College Cardiol* 2018;72:3200–3223. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.020>

**157.** American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care* 2022;45(Suppl 1):S144–S174. <https://doi.org/10.2337/dc22-S010>

**158.** Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509225>

**159.** Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>

**160.** Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D’Agostino RB Sr, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X)

**161.** Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–130. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)

**162.** Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841–851. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901118>

**163.** Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>

**164.** Sattar N, Lee MM, Kristensen SL, Branch KR, Del Prato S, Khurmi NS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:653–662. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)

**165.** Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67528-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67528-9)

**166.** Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180–1188. <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1180>

**167.** Zhou Y, Huang Y, Ji X, Wang X, Shen L, Wang Y. Pioglitazone for the primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:1670–1681. <https://doi.org/10.1210/clinem/dg2252>

**168.** de Jong M, van der Worp HB, van der Graaf Y, Visseren FL, Westerink J. Pioglitazone and the secondary prevention of cardiovascular disease. A meta-analysis of randomized-controlled trials. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:134. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0617-4>

**169.** Lin M-H, Yang H-Y, Yen C-L, Wu C-Y, Jenq C-C, Kuo G, et al. Pioglitazone is associated with lower major adverse cardiovascular and cerebrovascular

- events than DPP4-inhibitors in diabetic patients with end-stage renal disease: a Taiwan Nationwide Cohort Study, 2006–2016. *J Clin Med* 2020;9:3578. <https://doi.org/10.3390/jcm9113578>
- 170.** Rydén L, Thraínsdóttir I, Swedberg K. Adjudication of serious heart failure in patients from PROactive. *Lancet* 2007;369:189–190. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60106-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60106-8)
- 171.** McGuire DK, Abdullah SM, See R, Snell PG, McGavock J, Szczepaniak LS, et al. Randomized comparison of the effects of rosiglitazone vs. placebo on peak integrated cardiovascular performance, cardiac structure, and function. *Eur Heart J* 2010;31:2262–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq228>
- 172.** Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307684>
- 173.** White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305889>
- 174.** Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501352>
- 175.** Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69–79. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
- 176.** Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579–1588. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389>
- 177.** Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385:2067–2076. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62225-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62225-X)
- 178.** McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:126–135. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0103>
- 179.** McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2019; 139:351–361. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038352>
- 180.** Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, Zinman B, Espeland MA, Woerle HJ, et al. Effect of linagliptin vs glimepiride on major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: the CAROLINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1155–1166. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.13772>
- 181.** Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723–732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>
- 182.** Gore MO, McGuire DK. Resolving drug effects from class effects among drugs for type 2 diabetes mellitus: more support for cardiovascular outcome assessments. *Eur Heart J* 2011;32:1832–1834. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr019>
- 183.** UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07037-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07037-8)
- 184.** Griffin SJ, Leaver JK, Irving GJ. Impact of metformin on cardiovascular disease: a meta-analysis of randomised trials among people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2017;60:1620–1629. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4337-9>
- 185.** Han Y, Xie H, Liu Y, Gao P, Yang X, Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:1–16. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0900-7>
- 186.** Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011;32:1900–1908. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr077>
- 187.** Mellbin LG, Rydén L, Riddle MC, Probstfeld J, Rosenstock J, Díaz R, et al. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J* 2013;34:3137–3144. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs332>
- 188.** ORIGIN Trial Investigators. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes Care* 2015;38:22–28. <https://doi.org/10.2337/dc14-1329>
- 189.** Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:117–128. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030183>
- 190.** Tuttle KR, Brosius FC III, Cavender MA, Fioretto P, Fowler KJ, Heerspink HJ, et al. SGLT2 inhibition for CKD and cardiovascular disease in type 2 diabetes: report of a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation. *Diabetes* 2021;70:1–16. <https://doi.org/10.2337/dbi20-0040>
- 191.** Ferrannini G, De Bacquer D, Vynckier P, De Backer G, Gyberg V, Kotseva K, et al. Gender differences in screening for glucose perturbations, cardiovascular risk factor management and prognosis in patients with dysglycaemia and coronary artery disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE surveys. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01233-6>
- 192.** Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334–1357. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
- 193.** Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- 194.** Bangalore S, Kumar S, Lobbach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799–2810. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.016337>
- 195.** Grenet G, Le H, Bejan-Angoulvant T, Erpeldinger S, Boussageon R, Kasai B, et al. Association between difference in blood pressure reduction and risk of cardiovascular events in a type 2 diabetes population: a meta-regression analysis. *Diabetes Metab* 2019;45:550–556. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.05.003>
- 196.** Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.18574>
- 197.** Arima H, Anderson C, Omae T, Woodward M, MacMahon S, Mancia G, et al. Degree of blood pressure reduction and recurrent stroke: the PROG-RESS trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1284–1285. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307856>
- 198.** Redon J, Mancia G, Sleight P, Schumacher H, Gao P, Pogue J, et al. Safety and efficacy of low blood pressures among patients with diabetes: subgroup analyses from the ONTARGET (ONGOing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial). *J Am College Cardiol* 2012;59:74–83. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.09.040>
- 199.** Margolis KL, O'Connor PJ, Morgan TM, Buse JB, Cohen RM, Cushman WC, et al. Outcomes of combined cardiovascular risk factor management strategies in type 2 diabetes: the ACCORD randomized trial. *Diabetes Care* 2014;37:1721–1728. <https://doi.org/10.2337/dc13-2334>
- 200.** Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR III, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
- 201.** Böhm M, Schumacher H, Teo KK, Lonn EM, Mahfoud F, Emrich I, et al. Renal outcomes and blood pressure patterns in diabetic and nondiabetic individuals at high cardiovascular risk. *J Hypertension* 2021;39:766–774. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002697>
- 202.** Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10—should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertension* 2017;35:922–944. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001276>
- 203.** Ilkun OL, Greene T, Cheung AK, Whelton PK, Wei G, Boucher RE, et al. The influence of baseline diastolic blood pressure on the effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1878–1884. <https://doi.org/10.2337/dc19-2047>
- 204.** Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Age-stratified and blood-pressure-stratified effects of blood-pressure-lowering pharmacotherapy for the prevention of cardiovascular disease and death: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1053–1064. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01921-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01921-8)
- 205.** Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3–10. <https://doi.org/10.1056/NEJM200101043440101>
- 206.** Kastorini C-M, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299–1313. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.073>
- 207.** Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvado J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med* 2013;11:207. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-207>
- 208.** Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, Barna O, Neunhäuserer D, Stettler C, et al. Exercise prescription in patients with different combinations of cardiovascular disease risk factors: a consensus statement from the EXPERT Working Group. *Sports Med* 2018;48:1781–1797. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0930-4>
- 209.** Beamish AJ, Olbers T, Kelly AS, Inge TH. Cardiovascular effects of bariatric surgery. *Nat Rev Cardiol* 2016;13:730–743. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.162>
- 210.** Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG,

LINEE GUIDA ESC DIABETE

et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1481–1486. <https://doi.org/10.2337/dc10-2415>

**211.** Allhat Officers and Coordinators for the Allhat Collaborative Research Group, The Antihypertensive Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288:2981–2997. <https://doi.org/10.1001/jama.288.23.2981>

**212.** Wright JT, Harris-Haywood S, Pressel S, Barzilay J, Baimbridge C, Bareis CJ, et al. Clinical outcomes by race in hypertensive patients with and without the metabolic syndrome: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2008;168:207–217. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.66>

**213.** Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:1004–1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08090-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08090-X)

**214.** Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ $\beta$ -blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001;24:2091–2096. <https://doi.org/10.2337/di-care.24.12.2091>

**215.** Östergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertension* 2008;26:2103–2111. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328310e0d9>

**216.** Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, et al. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am College Cardiol* 2010;56:77–85. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.02.046>

**217.** Kunitamura A, Himuro N, Fujiyoshi A, Segawa H, Ohnishi H, Saitoh S. The effects of renin-angiotensin system inhibitors on mortality, cardiovascular events, and renal events in hypertensive patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension Res* 2019;42:669–680. <https://doi.org/10.1038/s41440-019-0234-6>

**218.** Wald DS, Law M, Morris JK, Bestwick JP, Wald NJ. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med* 2009;122:290–300. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2008.09.038>

**219.** Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD009868. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009868.pub3>

**220.** Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, Düngen H-D, Lam CS, Lefkowitz MP, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021;42:3741–3752. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab499>

**221.** Wang B, Zhong J, Lin H, Zhao Z, Yan Z, He H, et al. Blood pressure-lowering effects of GLP-1 receptor agonists exenatide and liraglutide: a meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:737–749. <https://doi.org/10.1111/dom.12085>

**222.** Liakos CI, Papadopoulos DP, Sanidas EA, Markou MI, Hatzigelaki EE, Grassos CA, et al. Blood pressure-lowering effect of newer antihyperglycemic agents (SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors). *Am J Cardiovasc Drugs* 2021;21:123–137. <https://doi.org/10.1007/s40256-020-00423-z>

**223.** Mazidi M, Rezaie P, Gao HK, Kengne AP. Effect of sodium-glucose cotransport-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004007. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004007>

**224.** Ye N, Jardine MJ, Oshima M, Hockham C, Heerspink HJ, Agarwal R, et al. Blood pressure effects of canagliflozin and clinical outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease: insights from the CRENDENCE trial. *Circulation* 2021;143:1735–1749. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048740>

**225.** Kario K, Okada K, Kato M, Nishizawa M, Yoshida T, Asano T, et al. 24-hour blood pressure-lowering effect of an SGLT-2 inhibitor in patients with diabetes and uncontrolled nocturnal hypertension: results from the randomized, placebo-controlled SACRA study. *Circulation* 2019;139:2089–2097. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037076>

**226.** Georgianos PI, Agarwal R. Ambulatory blood pressure reduction with SGLT-2 inhibitors: dose-response meta-analysis and comparative evaluation with low-dose hydrochlorothiazide. *Diabetes Care* 2019;42:693–700. <https://doi.org/10.2337/dc18-2207>

**227.** Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, Blomström-Lundqvist C, Cifkova R, De Bonis M, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the task force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:3165–3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>

**228.** Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis,

and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;72:24–43. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>

**229.** Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, et al. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;386:1781–1792. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201295>

**230.** Wright AK, Welsh P, Gill JM, Kontopantelis E, Emsley R, Buchan I, et al. Age-, sex- and ethnicity-related differences in body weight, blood pressure, HbA1c and lipid levels at the diagnosis of type 2 diabetes relative to people without diabetes. *Diabetologia* 2020; 63:1542–1553. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05169-6>

**231.** Gerds E, Sudano I, Brouwers S, Borghi C, Bruno RM, Ceconi C, et al. Sex differences in arterial hypertension: a scientific statement from the ESC Council on Hypertension, the European Association of Preventive Cardiology, Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions, the ESC Council for Cardiology Practice, and the ESC Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J* 2022;43:4777–4788. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac470>

**232.** Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013;310:959–968. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>

**233.** Lindholt JS, Søgaard R. Population screening and intervention for vascular disease in Danish men (VIVA): a randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2256–2265. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32250-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32250-X)

**234.** Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels—updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertension* 2016;34:613–622. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000881>

**235.** Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertension* 2014;32:2285–2295. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000378>

**236.** Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392–1406. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>

**237.** McBrien K, Rabi DM, Campbell N, Barnieh L, Clement F, Hemmelgarn BR, et al. Intensive and standard blood pressure targets in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1296–1303. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.3147>

**238.** Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435–443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00805-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00805-3)

**239.** Mancia G, Grassi G. Blood pressure targets in type 2 diabetes. Evidence against or in favour of an aggressive approach. *Diabetologia* 2018;61:517–525. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4537-3>

**240.** Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001286>

**241.** Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, Dahlöf B, Pitt B, Jamerson K, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2010;375:1173–1181. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62100-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62100-0)

**242.** McManus RJ, Mant J, Franssen M, Nickless A, Schwartz S, Hodgkinson J, et al. Efficacy of self-monitored blood pressure, with or without telemonitoring, for titration of antihypertensive medication (TASMINH4): an unmasked randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:949–959. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30309-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30309-X)

**243.** Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, Grassi G, Sega R. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47:846–853. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000215363.69793.bb>

**244.** Chiesa ST, Charakida M, McLoughlin E, Nguyen HC, Georgiopoulos G, Motran L, et al. Elevated high-density lipoprotein in adolescents with type 1 diabetes is associated with endothelial dysfunction in the presence of systemic inflammation. *Eur Heart J* 2019;40:3559–3566. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz114>

**245.** Chait A, Goldberg I. Treatment of dyslipidemia in diabetes: recent advances and remaining questions. *Curr Diab Rep* 2017;17:112. <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0942-8>

**246.** Fox CS, Golden SH, Anderson C, Bray GA, Burke LE, De Boer IH, et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2015;132:691–718. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000230>

**247.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)

**248.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Kearney P, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–125. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X)

**249.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety

- of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385:1397–1405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
- 250.** Jones P, Kafonek S, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). *Am J Cardiol* 1998;81:582–587. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(97\)00965-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(97)00965-X)
- 251.** Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6)
- 252.** Crandall JP, Mather K, Rajpathak SN, Goldberg RB, Watson K, Foo S, et al. Statin use and risk of developing diabetes: results from the Diabetes Prevention Program. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000438. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000438>
- 253.** Hero C, Rawshani A, Svensson A-M, Franzén S, Eliasson B, Eeg-Olofsson K, et al. Association between use of lipid-lowering therapy and cardiovascular diseases and death in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:996–1003. <https://doi.org/10.2337/dc15-2450>
- 254.** Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13636-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13636-7)
- 255.** Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, Daneman D, Dawson S, Donaghy KC, et al. ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:1733–1745. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703518>
- 256.** Moon J, Cohen Sedgh R, Jacevicus CA. Examining the nocebo effect of statins through statin adverse events reported in the food and drug administration adverse event reporting system. *Circ Cardiovasc Quality Outcomes* 2021;14:e007480. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.120.007480>
- 257.** Reston JT, Buel A, Donahue MP, Neubauer B, Vagichev E, McShea K. Interventions to improve statin tolerance and adherence in patients at risk for cardiovascular disease: a systematic review for the 2020 US Department of Veterans Affairs and US Department of Defense Guidelines for Management of Dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2020;173:806–812. <https://doi.org/10.7326/M20-4680>
- 258.** Ali AH, Younis N, Abdallah R, Shaer F, Dakroub A, Ayoub MA, et al. Lipid-lowering therapies for atherosclerosis: statins, fibrates, ezetimibe and PCSK9 monoclonal antibodies. *Curr Med Chem* 2021;28:7427–7445. <https://doi.org/10.2174/0929867328666210222092628>
- 259.** Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
- 260.** Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571–1582. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.117.030950>
- 261.** Semova I, Levenson AE, Krawczyk J, Bullock K, Williams KA, Wadwa RP, et al. Type 1 diabetes is associated with an increase in cholesterol absorption markers but a decrease in cholesterol synthesis markers in a young adult population. *J Clin Lipidol* 2019;13:940–946. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2019.09.008>
- 262.** Durairaj A, Sabates A, Nieves J, Moraes B, Baum S. Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and its inhibitors: a review of physiology, biology, and clinical data. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:58. <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0556-0>
- 263.** Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
- 264.** Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
- 265.** Rosenson RS, Daviglus ML, Handelsman Y, Pozzilli P, Bays H, Monsalvo ML, et al. Efficacy and safety of evolocumab in individuals with type 2 diabetes mellitus: primary results of the randomised controlled BANTING study. *Diabetologia* 2019;62:948–958. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-4856-7>
- 266.** Lorenzatti AJ, Monsalvo ML, López JAG, Wang H, Rosenson RS. Effects of evolocumab in individuals with type 2 diabetes with and without atherogenic dyslipidemia: an analysis from BANTING and BERSON. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:94. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01287-6>
- 267.** Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022–1032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
- 268.** Colhoun HM, Leiter LA, Müller-Wieland D, Cariou B, Ray KK, Tina-hones FJ, et al. Effect of alirocumab on individuals with type 2 diabetes, high triglycerides, and low high-density lipoprotein cholesterol. *Cardiovasc Diabetol* 2020;19:14. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-0991-1>
- 269.** Khan SU, Rahman H, Okunrintemi V, Riaz H, Khan MS, Sattar S, et al. Association of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering therapies and risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011581. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011581>
- 270.** Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, d'Emden M, Tse D, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493–498. <https://doi.org/10.2337/dc08-1543>
- 271.** Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul P-J, 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. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e318202709f>
- 272.** Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a new selective PPAR $\alpha$  modulator: drug concept and its clinical applications for dyslipidemia and metabolic diseases. *Curr Atheroscler Rep* 2020;22:5. <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0823-5>
- 273.** Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, Glynn RJ, Amarenco P, Elam M, et al. Rationale and design of the Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 2018;206:80–93. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.09.011>
- 274.** Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
- 275.** Olshansky B, Chung MK, Budoff MJ, Philip S, Jiao L, Doyle J, et al. Mineral oil: safety and use as placebo in REDUCE-IT and other clinical studies. *Eur Heart J Suppl* 2020;22(Suppl J):J34–J48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/uaa117>
- 276.** Steg PG, Bhatt DL. The reduction in cardiovascular risk in REDUCE-IT is due to icosapentaenoic acid in icosapent ethyl. *Eur Heart J* 2021;42:4865–4866. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab760>
- 277.** Warden BA, Duell PB. Inclisiran: a novel agent for lowering apolipoprotein B-containing lipoproteins. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021;78:e157–e174. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001053>
- 278.** Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–1519. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
- 279.** ClinicalTrials.gov. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes among People with Cardiovascular Disease (ORION-4). [https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234\(19 April 2022\)](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234(19%20April%2022))
- 280.** Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun* 2016;7:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
- 281.** Masson W, Lobo M, Lavalle-Cobo A, Masson G, Molinero G. Effect of bempedoic acid on new onset or worsening diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Practice* 2020; 168:108369. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108369>
- 282.** Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJ, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353–1364. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
- 283.** Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, et al. Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473–480. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2008.111401>
- 284.** Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000759. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000759>
- 285.** Johannesen CDL, Mortensen MB, Langsted A, Nordestgaard BG. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients. *J Am College Cardiol* 2021;77:1439–1450. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.027>
- 286.** Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618–628. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30158-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30158-5)
- 287.** Nissen SE, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Stroes E, Sattar N, Preiss D, et al. Comparison of PCSK9 inhibitor evolocumab with ezetimibe in statin-intolerant patients: design of the goal achievement after utilizing an anti-PCSK9 antibody in statin-intolerant subjects 3 (GAUSS-3) trial. *Clin Cardiol* 2016;39:137–144. <https://doi.org/10.1002/clc.22518>
- 288.** Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: the ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758–769. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.08.006>
- 289.** Kearney K, Tomlinson D, Smith K, Ajjan R. Hypofibrinolysis in diabetes: a therapeutic target for the reduction of cardiovascular risk. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:1–17. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0515-9>
- 290.** Rocca B, Patrono C. Aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a new perspective. *Diabetes Res Clin Practice* 2020;160:108008. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108008>
- 291.** Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60503-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60503-1)
- 292.** ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529–1539. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804988>

LINEE GUIDA ESC DIABETE

- 293.** Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1133–1146. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4)
- 294.** Parish S, Mafham M, Offer A, Barton J, Wallendszus K, Stevens W, et al. Effects of aspirin on dementia and cognitive function in diabetic patients: the ASCEND trial. *Eur Heart J* 2022;43:2010–2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac179>
- 295.** Cainzos-Achirica M, Miedema MD, McEvoy JW, Al Rifai M, Greenland P, Dardari Z, et al. Coronary artery calcium for personalized allocation of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease in 2019: the MESA Study (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Circulation* 2020;141:1541–1553. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.045010>
- 296.** Lindholt JS, Søgaard R, Rasmussen LM, Mejdal A, Lambrechtsen J, Steffensen FH, et al. Five-year outcomes of the Danish Cardiovascular Screening (DANCAVAS) trial. *N Engl J Med* 2022;387:1385–1394. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208681>
- 297.** Denissen SJ, Van Der Aalst CM, Vonder M, Gratama JWC, Adriaansen HJ, Kuijpers D, et al. Screening for coronary artery calcium in a high-risk population: the ROBINSCA trial. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1155–1159. <https://doi.org/10.1177/2047487320932263>
- 298.** Marwick TH, Whitmore K, Nicholls SJ, Stanton T, Mitchell G, Tonkin A, et al. Rationale and design of a trial to personalize risk assessment in familial coronary artery disease. *Am Heart J* 2018;199:22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2017.09.011>
- 299.** Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020;41:407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
- 300.** Jones WS, Mulder H, Wruck LM, Pencina MJ, Kripalani S, Muñoz D, et al. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;384:1981–1990. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102137>
- 301.** Current-Oasis 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–942. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909475>
- 302.** Steg PG, Bhatt DL, Simon T, Fox K, Mehta SR, Harrington RA, et al. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309–1320. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908077>
- 303.** Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, Leiter LA, Simon T, Fox K, et al. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019;394:1169–1180. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31887-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31887-2)
- 304.** Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;377:1319–1330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709118>
- 305.** Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, Steg PG, Anand SS, Verma S, et al. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial. *Circulation* 2020;141:1841–1854. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046448>
- 306.** Lu H, Guan W, Zhou Y, Tang Z, Bao H. Cangrelor or clopidogrel in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Ther* 2019;10:937–950. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0593-7>
- 307.** Abtan J, Steg PG, Stone GW, Mahaffey KW, Gibson CM, Hamm CW, et al. Efficacy and safety of cangrelor in preventing periprocedural complications in patients with stable angina and acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: the CHAMPION PHOENIX trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1905–1913. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.06.046>
- 308.** Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
- 309.** James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010;31:3006–3016. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq325>
- 310.** Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
- 311.** Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
- 312.** Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel—Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626–1636. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791061>
- 313.** Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524–1534. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908973>
- 314.** Lindholm D, Varenhorst C, Cannon CP, Harrington RA, Himmelmann A, Maya J, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014;35:2083–2093. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu160>
- 315.** Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, et al. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004;110:1202–1208. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140675.85342.1B>
- 316.** Vranckx P, Valgimigli M, Jüni P, Hamm C, Steg PG, Heg D, et al. Ticagrelor plus aspirin for 1 month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018;392:940–949. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31858-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0)
- 317.** Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500857>
- 318.** Khan SU, Singh M, Valavoor S, Khan MU, Lone AN, Khan MZ, et al. Dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents: a systematic review and network meta-analysis. *Circulation* 2020;142:1425–1436. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046308>
- 319.** Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, Angiolillo DJ, Cohen M, Storey RF, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS—TIMI 54. *J Am College Cardiol* 2016;67:2732–2740. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.529>
- 320.** Sibbing D, Aradi D, Jacobshagen C, Gross L, Trenk D, Geisler T, et al. Guided de-escalation of antiplatelet treatment in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention (TROPICAL-ACS): a randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2017;390:1747–1757. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32155-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32155-4)
- 321.** Hein R, Gross L, Aradi D, Rieber J, Hadamitzky M, Merkely B, et al. Diabetes and outcomes following guided de-escalation of antiplatelet treatment in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a pre-specified analysis from the randomised TROPICAL-ACS trial. *EuroIntervention* 2019;15:e513–e521. <https://doi.org/10.4244/EIJ-D-18-01077>
- 322.** Collet J-P, Cuisset T, Rangé G, Cayla G, Elhadad S, Pouillot C, et al. Bed-side monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. *N Engl J Med* 2012;367:2100–2109. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209979>
- 322a.** Cayla G, Cuisset T, Silvain J, Leclercq F, Manzo-Silberman S, Saint-Etienne C, et al.; ANTRACTIC investigators. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTRACTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *Lancet* 2016; 388:2015–2022. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31323-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31323-X)
- 323.** Erlinge D, Varenhorst C, Braun OO, James S, Winters KJ, Jakubowski JA, et al. Patients with poor responsiveness to thienopyridine treatment or with diabetes have lower levels of circulating active metabolite, but their platelets respond normally to active metabolite added ex vivo. *J Am College Cardiol* 2008;52:1968–1977. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.068>
- 324.** Wallentin L, Varenhorst C, James S, Erlinge D, Braun OO, Jakubowski JA, et al. Prasugrel achieves greater and faster P2Y<sub>12</sub> receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2008;29:21–30. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm545>
- 325.** Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86. <https://doi.org/10.1136/bmj.324.7329.71>
- 326.** Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy – I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 1994;308:81–106. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6943.1540>
- 327.** Gwon HC, Hahn JY, Park KW, Song YB, Chae IH, Lim DS, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505–513. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.059022>
- 328.** Valgimigli M, Campo G, Monti M, Vranckx P, Percoco G, Tumscitz C, et al. Short-versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015–2026. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.071589>
- 329.** Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, Neumann F-J, Han Y, Adriaenssens T, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252–1263. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu523>
- 330.** Han Y, Xu B, Xu K, Guan C, Jing Q, Zheng Q, et al. Six versus 12 months of dual antiplatelet therapy after implantation of biodegradable polymer sirolimus-eluting stent: randomized substudy of the I-LOVE-IT 2 trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2016;9:e003145. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003145>
- 331.** Hong S-J, Shin D-H, Kim J-S, Kim B-K, Ko Y-G, Choi D, et al. 6-month versus 12-month dual-antiplatelet therapy following long everolimus-eluting stent implantation: the IVUS-XPL randomized clinical trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:1438–1446. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.04.036>
- 332.** Byrne RA, Neumann F-J, Mehilli J, Piniček S, Wolff B, Tiroch K, et al. Paclitaxel-eluting balloons, paclitaxel-eluting stents, and balloon angioplasty

- in patients with restenosis after implantation of a drug-eluting stent (ISAR-DESIRE 3): a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;381:461–467. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61964-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61964-3)
- 333.** CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–1339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)09457-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)09457-3)
- 334.** Zhao Q, Zhu Y, Xu Z, Cheng Z, Mei J, Chen X, et al. Effect of ticagrelor plus aspirin, ticagrelor alone, or aspirin alone on saphenous vein graft patency 1 year after coronary artery bypass grafting: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1677–1686. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.3197>
- 335.** Held C, Åsenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am College Cardiol* 2011;57:672–684. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.029>
- 336.** Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014; 371:2155–2166. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409312>
- 337.** Hallas J, Dall M, Andries A, Andersen BS, Aalykke C, Hansen JM, et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006;333:726. <https://doi.org/10.1136/bmj.38947.697558.AE>
- 338.** Han Y, Liao Z, Li Y, Zhao X, Ma S, Bao D, et al. Magnetically controlled capsule endoscopy for assessment of antiplatelet therapy-induced gastrointestinal injury. *J Am College Cardiol* 2022;79:116–128. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.028>
- 339.** Lopes RD, Heizer G, Aronson R, Vora AN, Massaro T, Mehran R, et al. Antithrombotic therapy after acute coronary syndrome or PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380:1509–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817083>
- 340.** Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, et al. Prevention of bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423–2434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611594>
- 341.** Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, Tijssen J, Lewalter T, Gargiulo G, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335–1343. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31872-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31872-0)
- 342.** Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, Lip GY, Ellis SG, Kimura T, et al. Dual antithrombotic therapy with dabigatran after PCI in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2017;377:1513–1524. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708454>
- 343.** Potpara TS, Mujovic N, Proietti M, Dagnes N, Hindricks G, Collet J-P, et al. Revisiting the effects of omitting aspirin in combined antithrombotic therapies for atrial fibrillation and acute coronary syndromes or percutaneous coronary interventions: meta-analysis of pooled data from the PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, and AUGUSTUS trials. *Europace* 2020;22:33–46. <https://doi.org/10.1093/europace/euz259>
- 344.** Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, Eckardt L, Lewalter T, Vranckx P, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2019;40:3757–3767. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz732>
- 345.** Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman J-P, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013;381:1107–1115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62177-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62177-1)
- 346.** Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, Denison H, Easton JD, Evans SR, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2016;375:35–43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603060>
- 347.** Soriano LC, Fowkes FGR, Allum AM, Johansson S, Rodriguez LAG. Predictors of bleeding in patients with symptomatic peripheral artery disease: a cohort study using the health improvement network in the United Kingdom. *Thromb Haemostasis* 2018;118:1101–1112. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1646923>
- 348.** Lanas A, García-Rodríguez L-A, Arroyo M-T, Gomollón F, Feu F, González-Pérez A, et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731–1738. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>
- 349.** Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494–502. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010746>
- 350.** Gaist D, Rodríguez LAG, Hellfritzsch M, Poulsen FR, Halle B, Hallas J, et al. Association of antithrombotic drug use with subdural hematoma risk. *JAMA* 2017;317:836–846. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.0639>
- 351.** Scally B, Emberson JR, Spata E, Reith C, Davies K, Halls H, et al. Effects of gastroprotectant drugs for the prevention and treatment of peptic ulcer disease and its complications: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:231–241. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30037-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30037-2)
- 352.** Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2019;157:403–412. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.041>
- 353.** Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of proton pump inhibitors with reduced risk of warfarin-related serious upper gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2016;151:1105–1112.e10. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.054>
- 354.** Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology* 2019;157:682–691.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.05.056>
- 355.** Ray WA, Chung CP, Murray KT, Smalley WE, Daugherty JR, Dupont WD, et al. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding. *JAMA* 2018;320:2221–2230. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.17242>
- 356.** Niu Q, Wang Z, Zhang Y, Wang J, Zhang P, Wang C, et al. Combination use of clopidogrel and proton pump inhibitors increases major adverse cardiovascular events in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Therap* 2017;22:142–152. <https://doi.org/10.1177/1074248416663647>
- 357.** Yang R, Xu H, Pedersen NL, Li X, Yu J, Bao C, et al. A healthy lifestyle mitigates the risk of heart disease related to type 2 diabetes: a prospective nested case-control study in a nationwide Swedish twin cohort. *Diabetologia* 2021;64:530–539. <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05324-z>
- 358.** Mancini GJ, Maron DJ, Hartigan PM, Spertus JA, Kostuk WJ, Berman DS, et al. Lifestyle, glycosylated hemoglobin A1c, and survival among patients with stable ischemic heart disease and diabetes. *J Am College Cardiol* 2019;73:2049–2058. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.067>
- 359.** Magliano DJ, Chen L, Carstensen B, Gregg EW, Pavkov ME, Salim A, et al. Trends in all-cause mortality among people with diagnosed diabetes in high-income settings: a multicountry analysis of aggregate data. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:112–119. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00327-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00327-2)
- 360.** Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson A-M, et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2018;379:633–644. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256>
- 361.** Gæde P, Lund-Andersen H, Parving H-H, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706245>
- 362.** Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Rørth R, Køber L, Parving H-H, et al. Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 2018;61:1724–1733. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4642-y>
- 363.** Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia* 2016;59:2298–2307. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>
- 364.** Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, Khunti K, Rutten GE, Sandbaek A, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60698-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60698-3)
- 365.** Griffin SJ, Rutten GE, Khunti K, Witte DR, Lauritzen T, Sharp SJ, et al. Long-term effects of intensive multifactorial therapy in individuals with screen-detected type 2 diabetes in primary care: 10-year follow-up of the ADDITION-Europe cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:925–937. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30349-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30349-3)
- 366.** Ueki K, Sasaki T, Okazaki Y, Kato M, Okahata S, Katsuyama H, et al. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DIT3): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:951–964. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30327-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30327-3)
- 367.** Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, Wood D, et al. Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease – a persistent challenge in need of substantial improvement: a report from ESC EORP EUROASPIRE V. *Diabetes Care* 2020;43:726–733. <https://doi.org/10.2337/dc19-2165>
- 368.** Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967–977. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208275>
- 369.** Cersosimo E, Johnson EL, Chovanec C, Skolnik N. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: combination therapy vs a stepwise approach. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:497–507. <https://doi.org/10.1111/dom.13108>
- 370.** Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DH. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:30–37. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70090-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70090-1)
- 371.** Balducci S, D'Errico V, Haxhi J, Sacchetti M, Orlando G, Cardelli P, et al. Effect of a behavioral intervention strategy on sustained change in physical activity and sedentary behavior in patients with type 2 diabetes: the IDE5\_2 randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321:880–890. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0922>
- 372.** Astin F, Lucock M, Jennings CS. Heart and mind: behavioural cardiology

LINEE GUIDA ESC DIABETE

demystified for the clinician. *Heart* 2019;105:881–888. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310750>

- 373.** Zulman DM, Haverfield MC, Shaw JG, Brown-Johnson CG, Schwartz R, Tierney AA, et al. Practices to foster physician presence and connection with patients in the clinical encounter. *JAMA* 2020;323:70–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19003>
- 374.** Miller WR, Rose GS. Toward a theory of motivational interviewing. *Am Psychol* 2009;64:527. <https://doi.org/10.1037/a0016830>
- 375.** Kim J, Hur M-H. The effects of dietary education interventions on individuals with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:8439. <https://doi.org/10.3390/ijerph18168439>
- 376.** Hennein R, Hwang SJ, Au R, Levy D, Muntner P, Fox CS, et al. Barriers to medication adherence and links to cardiovascular disease risk factor control: the Framingham Heart Study. *Intern Med J* 2018;48:414–421. <https://doi.org/10.1111/imj.13687>
- 377.** Goldstein CM, Gathright EC, Garcia S. Relationship between depression and medication adherence in cardiovascular disease: the perfect challenge for the integrated care team. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:547–559. <https://doi.org/10.2147/PPA.S127277>
- 378.** Palmer MJ, Machiyama K, Woodd S, Gubijev A, Barnard S, Russell S, et al. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;3:CD012675. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012675.pub3>
- 379.** Dobson R, Whittaker R, Jiang Y, Maddison R, Shepherd M, McNamara C, et al. Effectiveness of text message based, diabetes self management support programme (SMS4BG): two arm, parallel randomised controlled trial. *BMJ* 2018;361:k1959. <https://doi.org/10.1136/bmj.k1959>
- 380.** Wändell PE, de Waard A-KM, Holzmann MJ, Gornitzki C, Lionis C, de Wit N, et al. Barriers and facilitators among health professionals in primary care to prevention of cardiometabolic diseases: a systematic review. *Family Practice* 2018;35:383–398. <https://doi.org/10.1093/fampra/cmz137>
- 381.** Krempf M, Parhofer KG, Steg PG, Bhatt DL, Ohman EM, Röther J, et al. Cardiovascular event rates in diabetic and nondiabetic individuals with and without established atherothrombosis (from the REDuction of Atherothrombosis for Continued Health [REACH] Registry). *Am J Cardiol* 2010;105:667–671. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.048>
- 382.** BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796>
- 383.** Krishnaswami A, Hardison R, Nesto RW, Sobel B, BARI 2D Investigators. Presentation in patients with angiographically documented coronary artery disease and type II diabetes mellitus (from the BARI 2D Clinical Trial). *Am J Cardiol* 2012;109:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.08.004>
- 384.** Anand DV, Lim E, Hopkins D, Corder R, Shaw LJ, Sharp P, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi808>
- 385.** Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeifer EA, et al. Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population-based autopsy study. *J Am College Cardiol* 2002;40:946–953. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02065-x](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02065-x)
- 386.** Lièvre MM, Moulin P, Thivolet C, Rodier M, Rigalleau V, Penfornis A, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011;12:23. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-12-23>
- 387.** Muhlestein JB, Lappé DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, et al. Effect of screening for coronary artery disease using CT angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: the FACTOR-64 randomized clinical trial. *JAMA* 2014;312:2234–2243. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15825>
- 388.** Young LH, Frans JT, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, Taillefer R, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–1555. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.476>
- 389.** Clerc OF, Fuchs TA, Stehli J, Benz DC, Gräni C, Messerli M, et al. Non-invasive screening for coronary artery disease in asymptomatic diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018;19:838–846. <https://doi.org/10.1093/ehjci/ey014>
- 390.** Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227–2236. <https://doi.org/10.1001/jama.292.18.2227>
- 391.** Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Drug Invest* 2007;27:841–849. <https://doi.org/10.2165/00044011-200727120-00006>
- 392.** Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254–1262. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.05.057>
- 393.** Arnold SV, McGuire DK, Spertus JA, Li Y, Yue P, Ben-Yehuda O, et al. Effectiveness of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina according to baseline hemoglobin A1c. *Am Heart J* 2014;168:457–465. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.06.020>
- 394.** Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1c in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J* 2006;27:42–48. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi495>
- 395.** Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–1183. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61242-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61242-8)
- 396.** Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438. <https://doi.org/10.1136/bmj.i438>
- 397.** Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, Beatty AL, Deedwania PC, Inzucchi SE, et al. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e779–e806. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000766>
- 398.** Taggart DP, Audisio K, Gerry S, Robinson NB, Rahouma M, Soletti G Jr, et al. Single versus multiple arterial grafting in diabetic patients at 10 years: the Arterial Revascularization Trial. *Eur Heart J* 2022;43:4644–4652. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac199>
- 399.** Nyström T, Sartipy U, Franzén S, Eliasson B, Gudbjörnsdóttir S, Miftaraj M, et al. PCI versus CABG in patients with type 1 diabetes and multivessel disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1441–1451. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.744>
- 400.** Navarese EP, Lansky AJ, Kereiakes DJ, Kubica J, Gurbel PA, Gorog DA, et al. Cardiac mortality in patients randomised to elective coronary revascularisation plus medical therapy or medical therapy alone: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2021;42:4638–4651. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab246>
- 401.** Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607–1616. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1100356>
- 402.** Pursnani S, Korley F, Gopaul R, Kanade P, Chandra N, Shaw RE, et al. Percutaneous coronary intervention versus optimal medical therapy in stable coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:476–490. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.970954>
- 402a.** Newman JD, Anthonopolos R, Mancini GJ, Bangalore S, Reynolds HR, Kunichoff DF, et al. Outcomes of participants with diabetes in the ISCHEMIA trials. *Circulation* 2021;144:1380–1395. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATION-AHA.121.054439>
- 403.** Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am College Cardiol* 2015;65:963–972. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.12.038>
- 404.** Engström T, Kelbæk H, Helqvist S, Høfsten DE, Kløvgaard L, Holmvang L, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:665–671. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00648-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00648-1)
- 405.** Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann F-J, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2017;376:1234–1244. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701067>
- 406.** Rathod KS, Koganti S, Jain AK, Astroulakis Z, Lim P, Rakhit R, et al. Complete versus culprit-only lesion intervention in patients with acute coronary syndromes. *J Am College Cardiol* 2018;72:1989–1999. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.089>
- 407.** Sardella G, Lucisano L, Garbo R, Pennacchi M, Cavallo E, Stio RE, et al. Single-staged compared with multi-staged PCI in multivessel NSTEMI patients: the SMILE trial. *J Am College Cardiol* 2016;67:264–272. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.10.082>
- 408.** Thiele H, Akin I, Sandri M, Fuernau G, de Waha S, Meyer-Saraei R, et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2017;377:2419–2432. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1710261>
- 409.** Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:83. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
- 410.** Aggarwal B, Shah GK, Randhawa M, Ellis SG, Lincoff AM, Menon V. Utility of glycated hemoglobin for assessment of glucose metabolism in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2016;117:749–753. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.11.060>
- 411.** ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* 1998;97:2202–2212. <https://doi.org/10.1161/01.cir.97.22.2202>
- 412.** Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, Mori H, Romero ME, Finn AV, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017;37:191–204. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.306256>
- 413.** Henriksen EJ. A radical concept on caveolae and endothelial dysfunction

- in coronary microvascular disease in diabetes. *Diabetes* 2014;63:1200–1202. <https://doi.org/10.2337/db14-0057>
- 414.** Alabas O, Hall M, Dondo T, Rutherford MJ, Timmis A, Batin P, et al. Long-term excess mortality associated with diabetes following acute myocardial infarction: a population-based cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2017;71:25–32. <https://doi.org/10.1136/jech-2016-207402>
- 415.** Niedziela JT, Hiczkiewicz J, Kleinrok A, Pączek P, Leszek P, Lelonek M, et al. Prevalence, characteristics, and prognostic implications of type 2 diabetes in patients with myocardial infarction: the Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS) annual 2018 report. *Kardiol Pol* 2020;78:243–246. <https://doi.org/10.33963/KP.15189>
- 416.** Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90:248–253. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02463-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02463-3)
- 417.** O'Donoghue ML, Vaidya A, Afsal R, Alfredsson J, Boden WE, Braunwald E, et al. An invasive or conservative strategy in patients with diabetes mellitus and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *J Am College Cardiol* 2012;60:106–111. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.059>
- 418.** Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Pinto MD, Repaci S, et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2010;6:102–110. <https://doi.org/10.2174/157339910790909413>
- 419.** Goyal A, Mehta SR, Gerstein HC, Díaz R, Afzal R, Xavier D, et al. Glucose levels compared with diabetes history in the risk assessment of patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2009;157:763–770. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.12.007>
- 420.** Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation* 2008;117:1018–1027. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.740498>
- 421.** Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am College Cardiol* 1995;26:57–65. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00126-K](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00126-K)
- 422.** Zhao Y-T, Weng C-L, Chen M-L, Li K-B, Ge Y-G, Lin X-M, et al. Comparison of glucose-insulin-potassium and insulin-glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2010; 96:1622–1626. <https://doi.org/10.1136/hrt.2010.194563>
- 423.** Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am College Cardiol* 2005;46:178–180. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.052>
- 424.** Svensson A-M, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005;26:1255–1261. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi230>
- 425.** The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–1297. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810625>
- 426.** Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2021;42:1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>
- 427.** Malcolm J, Halperin I, Miller DB, Moore S, Nerenberg KA, Woo V, et al. In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes* 2018;42:S115–S123. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.014>
- 428.** Aijan RA, Heller SR, Everett CC, Vargas-Palacios A, Higham R, Sharples L, et al. Multicenter randomized trial of intermittently scanned continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in individuals with type 2 diabetes and recent-onset acute myocardial infarction: results of the LIBERATES trial. *Diabetes Care* 2023;46:441–449. <https://doi.org/10.2337/dc22-1219>
- 429.** von Lewinski D, Kolesnik E, Tripoli NJ, Pferschy PN, Benedikt M, Wallner M, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J* 2022;43:4421–4432. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac494>
- 430.** Ritsinger V, Tanoglid E, Malmberg K, Näsman P, Rydén L, Tenerz Å, et al. Sustained prognostic implications of newly detected glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction: long-term follow-up of the Glucose Tolerance in Patients with Acute Myocardial Infarction cohort. *Diabetes Vasc Dis Res* 2015;12:23–32. <https://doi.org/10.1177/1479164114551746>
- 431.** Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer M-J, Boersma E, Grines CL, Westerhout CM, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the primary coronary angioplasty vs thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1353–1359. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.13.1353>
- 432.** Megaly M, Schmidt CW, Dworak MW, Garberich R, Stanberry L, Sharkey S, et al. Diabetic patients who present with ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med* 2022;38:89–93. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2021.08.003>
- 433.** Burgess S, Juergens CP, Yang W, Shugman IM, Idris H, Nguyen T, et al. Cardiac mortality, diabetes mellitus, and multivessel disease in ST elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2021;323:13–18. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.08.021>
- 434.** Burgess SN, Juergens CP, Nguyen T, Leung M, Robledo KP, Thomas L, et al. Diabetes and incomplete revascularisation in ST elevation myocardial infarction. *Heart Lung Circ* 2021;30:471–480. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.09.928>
- 435.** Ullah W, Saleem S, Zahid S, Sattar Y, Mukhtar M, Younas S, et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute ST-elevation myocardial infarction following fibrinolytic therapy: a nationwide inpatient sample (NIS) database analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2021;19:357–362. <https://doi.org/10.1080/14779072.2021.1888716>
- 436.** Rakowski T, De Luca G, Siudak Z, Plens K, Dziewierz A, Kleczyński P, et al. Characteristics of patients presenting with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA) in Poland: data from the ORPKI national registry. *J Thromb Thrombol* 2019;47:462–466. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1794-z>
- 437.** Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119–177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
- 438.** Tardif J-C, L'Allier PL, Fitchett DH. Management of acute coronary syndromes. *Can J Diabetes* 2018;42:S190–S195. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.029>
- 439.** Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand J-P, Faxon DP, et al. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165–2175. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0807986>
- 440.** Kofoed KF, Kølbaek H, Hansen PR, Torp-Pedersen C, Høfsten D, Kløvgård L, et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: VERDICT randomized controlled trial. *Circulation* 2018;138:2741–2750. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152>
- 441.** Bonello L, Laine M, Puymirat E, Lemesle G, Thuny F, Paganelli F, et al. Timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes and clinical outcomes: an updated meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2016;9:2267–2276. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2016.09.017>
- 442.** Martínón-Martínez J, Alvarez Alvarez B, Gonzalez Ferrero T, Garcia-Rodeja Arias F, Otero Garcia O, Cacho Antonio C, et al. Prognostic benefit from an early invasive strategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEACS): evaluation of the new risk stratification in the NSTEACS European guidelines. *Clin Res Cardiol* 2021;110:1464–1472. <https://doi.org/10.1007/s00392-021-01829-8>
- 443.** Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaire E, Van't Hof AW, Badings EA, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2017;390:737–746. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31490-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31490-3)
- 444.** Li Y, Wang C, Nan Y, Zhao H, Cao Z, Du X, et al. Early invasive strategy for non-ST elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Int Med Res* 2020;48:300060520966500. <https://doi.org/10.1177/0300060520966500>
- 445.** McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
- 446.** Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0)
- 447.** Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36:1718–1727. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>
- 448.** Sattar N, McGuire DK. Pathways to cardiorenal complications in type 2 diabetes mellitus: a need to rethink. *Circulation* 2018;138:7–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035083>
- 449.** Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614–1619. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1614>
- 450.** Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–419. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.412>
- 451.** Bertoni AG, Hundley 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. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>
- 452.** Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlöf B, Ibsen H, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. *Am J Cardiol* 2005;96:1530–1536. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.061>
- 453.** Maaack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot J-S, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018;39:4243–4254. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy596>

LINEE GUIDA ESC DIABETE

- 454.** Pham I, Cosson E, Nguyen MT, Banu I, Genevois I, Poignard P, et al. Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2015;2015:743503. <https://doi.org/10.1155/2015/743503>
- 455.** Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:1186–1190. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.7.1186>
- 456.** Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 2007;9:1146–1155. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.09.009>
- 457.** Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am College Cardiol* 2008;52:1793–1799. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.062>
- 458.** Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 2011;124:444–453. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.014506>
- 459.** Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;28:612–616. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.612>
- 460.** Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 1979;241:2035–2038. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290450033020>
- 461.** Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am College Cardiol* 2000;35:1628–1637. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00582-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00582-9)
- 462.** van Melle JP, Bot M, De Jonge P, De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care* 2010;33:2084–2089. <https://doi.org/10.2337/dc10-0286>
- 463.** Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004;27:1879–1884. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1879>
- 464.** Boonman-de Winter L, Rutten F, Cramer M, Landman M, Liem A, Rutten G, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:2154–2162. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0>
- 465.** Zareini B, Rorh R, Holt A, Mogensen UM, Selmer C, Gislasen G, et al. Heart failure and the prognostic impact and incidence of new-onset of diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:79. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0883-4>
- 466.** Centers for Disease Control and Prevention. Incidence of Newly Diagnosed Diabetes. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/newly-diagnosed-diabetes.html> (21 April 2022)
- 467.** Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA heart failure long-term registry. *Diabetes Care* 2017;40:671–678. <https://doi.org/10.2337/dc16-2016>
- 468.** Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:54–65. <https://doi.org/10.1002/ehf.679>
- 469.** Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574–1585. <https://doi.org/10.1002/ehf.813>
- 470.** Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 2018;15:494–503. <https://doi.org/10.1177/1479164118794619>
- 471.** McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>
- 472.** Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation* 2015;132:923–931. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>
- 473.** Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am College Cardiol* 2016;68:1404–1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.061>
- 474.** Kristensen SL, Jhund PS, Lee MM, Køber L, Solomon SD, Granger CB, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31:545–549. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6754-x>
- 475.** MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Östergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377–1385. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>
- 476.** Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation* 2017;135:724–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593>
- 477.** Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7)
- 478.** Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 2016;18:613–625. <https://doi.org/10.1002/ehf.566>
- 479.** Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352–380. <https://doi.org/10.1002/ehf.2115>
- 480.** Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, McGuire DK, Butler J, Fonarow GC, et al. Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: the WATCH-DM risk score. *Diabetes Care* 2019;42:2298–2306. <https://doi.org/10.2337/dc19-0587>
- 481.** Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, Ayers C, Ballantyne CM, Kosiborod MN, et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *Heart Fail* 2021;9:215–223. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.013>
- 482.** Seferović P, Farmakis D, Bayes-Genis A, Gal TB, Böhm M, Chioncel O, et al. Biomarkers for the prediction of heart failure and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022;24:1162–1170. <https://doi.org/10.1002/ehf.2575>
- 483.** Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824–839. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.07.014>
- 484.** Hildebrandt P, Collinson PO. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing to assist the diagnostic evaluation of heart failure in symptomatic primary care patients. *Am J Cardiol* 2008;101:S25–S28. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.11.016>
- 485.** Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, Mendez G, Fox K, McDonagh T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NT-proBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:537–541. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.01.022>
- 486.** Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176:611–617. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.007>
- 487.** Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JG, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail* 2019;21:715–731. <https://doi.org/10.1002/ehf.1494>
- 488.** Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910. <https://doi.org/10.1136/bmj.h910>
- 489.** Mant J, Doust J, Roalfe A, Barton P, Cowie M, Glasziou P, et al. Systematic review and individual patient data meta-analysis of diagnosis of heart failure, with modelling of implications of different diagnostic strategies in primary care. *Health Technol Assess* 2009; 13:1–207. <https://doi.org/10.3310/hta13320>
- 490.** Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022;400:1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1)
- 491.** McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>
- 492.** Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020;141:90–99. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044138>
- 493.** Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin in DAPA-HF according to background glucose-lowering therapy. *Diabetes Care* 2020;43:2878–2881. <https://doi.org/10.2337/dc20-1402>
- 494.** Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Car-

- diovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>
- 495.** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Khan MS, Marx N, Lam CS, et al. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status: results from the EMPEROR-reduced trial. *Circulation* 2021;143:337–349. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824>
- 496.** Butler J, Anker SD, Filippatos G, Khan MS, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin and health-related quality of life outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Eur Heart J* 2021;42:1203–1212. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1007>
- 497.** Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020;396:819–829. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
- 498.** Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TD, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020;22:713–722. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1713>
- 499.** Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosiborod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;28:568–574. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01659-1>
- 500.** Garg R, Yusuf S, Bussmann W, Sleight P, Uprichard A, Massie B, et al. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450–1456. <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520420066040>
- 501.** Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Køber L, Gustafsson F, Hildebrandt P, Group TS. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *J Am College Cardiol* 1999;34:83–89. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00146-1](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00146-1)
- 502.** Moya L, Pfeffer M, Wun C, Davis B, Geltman E, Hayes D, et al. Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. *Eur Heart J* 1994;15(Suppl B):2–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/15.suppl.B.2>
- 503.** Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CSW, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am College Cardiol* 2003;41:1529–1538. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00262-6](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00262-6)
- 504.** Vijayakumar S, Butler J, Bakris GL. Barriers to guideline mandated renin-angiotensin inhibitor use: focus on hyperkalaemia. *Eur Heart J Suppl* 2019;21(Suppl A):A20–A27. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suy030>
- 505.** Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, Voors AA, van der Meer P, Rossignol P, et al. Renin-angiotensin system inhibition, worsening renal function, and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction: a meta-analysis of published study data. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003588. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003588>
- 506.** Mullens W, Damman K, Testani JM, Martens P, Mueller C, Lassus J, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020;22:584–603. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1697>
- 507.** Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709–717. <https://doi.org/10.1056/NEJM199909023411001>
- 508.** Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Shi H, et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) study. *J Am College Cardiol* 2012;59:1598–1603. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.063>
- 509.** Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, Porcu M, Lucci D, Scherillo M, et al. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. *J Cardiac Fail* 2003;9:192–202. <https://doi.org/10.1054/jcaf.2003.31>
- 510.** Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005;149:159–167. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.05.056>
- 511.** Erdmann E, Philippe L, Patricia V, Hermann W. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:469–479. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(01\)00174-X](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(01)00174-X)
- 512.** Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–2199. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000035653.72855.BF>
- 513.** Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003;362:772–776. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12484-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12484-5)
- 514.** Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al. Effects of high-dose versus low-dose losartan on clinical outcomes in patients with heart failure (HEAAL study): a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;374:1840–1848. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61913-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61913-9)
- 515.** Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN, et al. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am College Cardiol* 2002;40:1414–1421. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02304-5](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02304-5)
- 516.** Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Böhm M, Borer JS, Ford I, et al. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1294–1301. <https://doi.org/10.1002/ejhf.347>
- 517.** Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004;351:2049–2057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa042934>
- 518.** Taylor AL, Ziesche S, Yancy CW, Carson P, Ferdinand K, Taylor M, et al. Early and sustained benefit on event-free survival and heart failure hospitalization from fixed-dose combination of isosorbide dinitrate/hydralazine: consistency across subgroups in the African-American Heart Failure Trial. *Circulation* 2007;115:1747–1753. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.644013>
- 519.** Abdul-Rahim AH, Maclsaac RL, Jhund PS, Petrie MC, Lees KR, McMurray JJ, et al. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: an analysis of the Digital Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol* 2016;209:310–316. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.02.074>
- 520.** Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00600-3](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00600-3)
- 521.** Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137–155. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1369>
- 522.** Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032423>
- 523.** Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, Saxon LA, Demarco T, Carson P, et al. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Cardiac Fail* 2007;13:769–773. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2007.06.723>
- 524.** Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, et al. Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608029>
- 525.** Rørth R, Thune JJ, Nielsen JC, Haarbø J, Videbæk L, Korup E, et al. The effect of implantable cardioverter-defibrillator in patients with diabetes and non-ischaemic systolic heart failure. *Europace* 2019;21:1203–1210. <https://doi.org/10.1093/europace/euz114>
- 526.** Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, et al. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg* 2012;93:699–704. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.09.037>
- 527.** Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002560. <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560>
- 528.** Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, et al. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am College Cardiol* 2003;42:914–922. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00856-8](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00856-8)
- 529.** Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009492>
- 530.** Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
- 531.** Filippatos G, Butler J, Farmakis D, Zannad F, Pernille Ofstad A, Pedro Ferreira J, et al. Empagliflozin for heart failure with preserved left ventricular ejection fraction with and without diabetes. *Circulation* 2022;146:676–686. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059785>
- 532.** Solomon SD, McMurray JJ, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089–1098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
- 533.** Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400:757–767. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5)
- 534.** Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, Ge J, Lam CS, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609–1620. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>
- 535.** Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313731>

## LINEE GUIDA ESC DIABETE

536. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *Eur J Heart Fail* 1999;1:211–217. [https://doi.org/10.1016/S1388-9842\(99\)00039-2](https://doi.org/10.1016/S1388-9842(99)00039-2)
537. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456–2467. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805450>
538. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.628347>
539. Butler J, Anker SD, Filippatos G, Usman MS, Ferreira JP, Zannad F, et al. Sodium glucose co-transporter inhibitors and heart failure outcomes across different patient populations. *Eur Heart J* 2021;42:4887–4890. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab704>
540. Kato ET, Silverman MG, Mosenzou O, Zelniker TA, Cahn A, Furtado RH, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019; 139:2528–2536. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040130>
541. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZ, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV Trial. *Circulation* 2020;142:2205–2215. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050255>
542. Heerspink HJ, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou F-F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
543. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023;388:117–127. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2204233>
544. Marso SP, Baeres FM, Bain SC, Goldman B, Husain M, Nauck MA, et al. Effects of liraglutide on cardiovascular outcomes in patients with diabetes with or without heart failure. *J Am College Cardiol* 2020;75:1128–1141. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.063>
545. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:189. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01366-8>
546. Lam CS, Ramasundarahettige C, Branch KR, Sattar N, Rosenstock J, Pratley R, et al. Efglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose co-transporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. *Circulation* 2021;145:565–574. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934>
547. Khan MS, Fonarow GC, McGuire DK, Hernandez AF, Vaduganathan M, Rosenstock J, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists and heart failure: the need for further evidence generation and practice guidelines optimization. *Circulation* 2020;142:1205–1218. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045888>
548. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)—a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69–77. <https://doi.org/10.1002/ehfj.657>
549. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500–508. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.10260>
550. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, Haws T, Fang Z, Barbour AM, et al. Effects of the novel long-acting GLP-1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:559–566. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.01.008>
551. McMurray JJ, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, et al. Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail* 2018;6:8–17. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.08.004>
552. Smooke S, Horwich TB, Fonarow GC. Insulin-treated diabetes is associated with a marked increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2005;149:168–174. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.005>
553. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycaemia. *N Engl J Med* 2012;367:319–328. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>
554. Pratley RE, Husain M, Lingvay I, Pieber TR, Mark T, Saevereid HA, et al. Heart failure with insulin degludec versus glargine U100 in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular disease: DEVOTE 14. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:156. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0960-8>
555. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345–2351. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2345>
556. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation* 2005;111:583–590. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000154542.13412.B1>
557. Ekström N, Schiöler L, Svensson A-M, Eeg-Olofsson K, Jonasson JM, Zethelius B, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open* 2012;2:e001076. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001076>
558. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34000 patients. *Circ Heart Fail* 2013;6:395–402. <https://doi.org/10.1161/CIR-CHERTFAILURE.112.000162>
559. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668–2675. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.15298>
560. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulphonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 2009;46:145–154. <https://doi.org/10.1007/s00592-008-0090-3>
561. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009;339:b4731. <https://doi.org/10.1136/bmj.b4731>
562. Viberti G, Kahn SE, Greene DA, Herman WH, Zinman B, Holman RR, et al. A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). An international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1737–1743. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1737>
563. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, Bethel MA, Holzhauer B, Hua TA, et al. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362:1463–1476. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001122>
564. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7160.703>
565. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–1105. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69420-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69420-8)
566. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011;11:115–128. <https://doi.org/10.2165/11587580-000000000-00000>
567. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125–2135. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60953-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60953-3)
568. Fitchett D, Inzucchi SE, Wanner C, Mattheus M, George JT, Vedin O, et al. Relationship between hypoglycaemia, cardiovascular outcomes, and empagliflozin treatment in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2020;41:209–217. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz621>
569. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014–1019. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.9.1014>
570. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Im K, et al. Prognostic implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:989–998. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.3030>
571. Tse G, Lai ETH, Tse V, Yeo JM. Molecular and electrophysiological mechanisms underlying cardiac arrhythmogenesis in diabetes mellitus. *J Diabetes Res* 2016;2016:2848759. <https://doi.org/10.1155/2016/2848759>
572. Koektuerk B, Aksoy M, Horlitz M, Bozdag-Turan I, Turan RG. Role of diabetes in heart rhythm disorders. *World J Diabetes* 2016;7:45. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v7.i3.45>
573. Fox CS, Coady S, Sorlie PD, Levy D, Meigs JB, D'Agostino RB, et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes. *JAMA* 2004;292:2495–2499. <https://doi.org/10.1001/jama.292.20.2495>
574. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am College Cardiol* 2002;40:954–960. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(02\)02044-2](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(02)02044-2)
575. Balkau B, Jouven X, Ducimetière P, Eschwege E. Diabetes as a risk factor for sudden death. *Lancet* 1999;354:1968–1969. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)04383-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)04383-4)
576. Gorenek B, Boriani G, Dan G-A, Fauchier L, Fenelon G, Huang H, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) position paper on arrhythmia management and device therapies in endocrine disorders, endorsed by Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2018;20:895–896. <https://doi.org/10.1093/europace/euy051>
577. Fauchier L, Boriani G, de Groot JR, Kreutz R, Rossing P, Camm AJ. Medical therapies for prevention of cardiovascular and renal events in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Europace* 2021;23:1873–1891. <https://doi.org/10.1093/europace/euab184>
578. Rautio E, Gadler F, Gudbjörnsdóttir S, Franzén S, Rydén L, Svensson

- A-M, et al. Patients with type 2 diabetes have an increased demand for pacemaker treatment: a comparison with age- and sex-matched control subjects from the general population. *Diabetes Care* 2020;43:2853–2858. <https://doi.org/10.2337/dc20-0084>
- 579.** Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: developed by the Task Force on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J* 2022;24:71–164. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>
- 580.** Jansen HJ, Bohne LJ, Gillis AM, Rose RA. Atrial remodeling and atrial fibrillation in acquired forms of cardiovascular disease. *Heart Rhythm O2* 2020;1:147–159. <https://doi.org/10.1016/j.hroo.2020.05.002>
- 581.** Reuter H, Grönke S, Adam C, Ribati M, Brabender J, Zobel C, et al. Sarco-plasmic Ca<sup>2+</sup> release is prolonged in nonfailing myocardium of diabetic patients. *Mol Cell Biochem* 2008;308:141–149. <https://doi.org/10.1007/s11010-007-9622-3>
- 582.** Lamberts RR, Lingam SJ, Wang HY, Bollen IA, Hughes G, Galvin IF, et al. Impaired relaxation despite upregulated calcium-handling protein atrial myocardium from type 2 diabetic patients with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:72. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-72>
- 583.** Sedgwick B, Riches K, Bageghni SA, O'Regan DJ, Porter KE, Turner NA. Investigating inherent functional differences between human cardiac fibroblasts cultured from nondiabetic and type 2 diabetic donors. *Cardiovasc Pathol* 2014;23:204–210. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2014.03.004>
- 584.** Chamberlain AM, Agarwal SK, Folsom AR, Soliman EZ, Chambless LE, Crow R, et al. A clinical risk score for atrial fibrillation in a biracial prospective cohort (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol* 2011;107:85–91. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.08.049>
- 585.** Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 1998;82:2N–9N. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00583-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00583-9)
- 586.** Dahlqvist S, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, Kosiborod M, et al. Risk of atrial fibrillation in people with type 1 diabetes compared with matched controls from the general population: a prospective case-control study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:799–807. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30262-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30262-0)
- 587.** Lee Y-B, Han K, Kim B, Lee S-E, Jun JE, Ahn J, et al. Risk of early mortality and cardiovascular disease in type 1 diabetes: a comparison with type 2 diabetes, a nationwide study. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:157. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0953-7>
- 588.** Bisson A, Bodin A, Fauchier G, Herbert J, Angoulvant D, Ducluzeau PH, et al. Sex, age, type of diabetes and incidence of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a nationwide analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2021;20:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01216-7>
- 589.** Dublin S, Glazer NL, Smith NL, Psaty BM, Lumley T, Wiggins KL, et al. Diabetes mellitus, glycemic control, and risk of atrial fibrillation. *J Gen Intern Med* 2010;25:853–858. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1340-y>
- 590.** Huxley RR, Filion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2011;108:56–62. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.004>
- 591.** Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–988. <https://doi.org/10.1161/01.str.22.8.983>
- 592.** Mahmoodi BK, Yatsuya H, Matsushita K, Sang Y, Gottesman RF, Astor BC, et al. Association of kidney disease measures with ischemic versus hemorrhagic strokes: pooled analyses of 4 prospective community-based cohorts. *Stroke* 2014;45:1925–1931. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004900>
- 593.** Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res* 2017;120:472–495. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308398>
- 594.** Patlolla SH, Lee H-C, Noseworthy PA, Wysokinski WE, Hodge DO, Greene EL, et al. Impact of diabetes mellitus on stroke and survival in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2020;131:33–39. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.06.049>
- 595.** Melduni RM, Lee H-C, Bailey KR, Miller FA Jr, Hodge DO, Seward JB, et al. Real-time physiologic biomarker for prediction of atrial fibrillation recurrence, stroke, and mortality after electrical cardioversion: a prospective observational study. *Am Heart J* 2015;170:914–922. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.07.027>
- 596.** Karayiannides S, Norhammar A, Landstedt-Hallin L, Friberg L, Lundman P. Prognostic impact of type 1 and type 2 diabetes mellitus in atrial fibrillation and the effect of severe hypoglycaemia: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1759–1769. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac093>
- 597.** Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study. *Am J Med* 1995;98:476–484. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)80348-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(99)80348-9)
- 598.** Watanabe H, Tanabe N, Watanabe T, Darbar D, Roden DM, Sasaki S, et al. Metabolic syndrome and risk of development of atrial fibrillation: the Niigata preventive medicine study. *Circulation* 2008;117:1255–1260. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.744466>
- 599.** Schoen T, Pradhan AD, Albert CM, Conen D. Type 2 diabetes mellitus and risk of incident atrial fibrillation in women. *J Am College Cardiol* 2012;60:1421–1428. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.030>
- 600.** Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- 601.** Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, Tschris D, Morgan T, Basile J, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;114:1217–1222. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.045>
- 602.** Liou Y-S, Yang F-Y, Chen H-Y, Jong G-P. Antihyperglycemic drugs use and new-onset atrial fibrillation: a population-based nested case control study. *PLoS One* 2018;13:e0197245. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197245>
- 603.** Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RH, Mosenzón O, Kuder JF, Murphy SA, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* 2020;141:1227–1234. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044183>
- 604.** Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, Mattheus M, George JT, Ofstad AP, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:126–135. <https://doi.org/10.1002/ehf.1663>
- 605.** Filippatos G, Bakris GL, Pitt B, Agarwal R, Rossing P, Ruilope LM, et al. Finerenone reduces new-onset atrial fibrillation in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *J Am College Cardiol* 2021;78:142–152. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.079>
- 606.** Neefs J, Van den Berg N, Limpens J, Berger W, Boekholdt S, Sanders P, et al. Aldosterone pathway blockade to prevent atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;231:155–161. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.029>
- 607.** Du X, Ninomiya T, De Galan B, Abadir E, Chalmers J, Pillai A, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128–1135. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp055>
- 608.** Aksnes TA, Schmieder RE, Kjeldsen SE, Ghani S, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial). *Am J Cardiol* 2008;101:634–638. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.10.025>
- 609.** Gallagher C, Hendriks JM, Mahajan R, Middeldorp ME, Elliott AD, Pathak RK, et al. Lifestyle management to prevent and treat atrial fibrillation. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14:799–809. <https://doi.org/10.1080/14779072.2016.1179581>
- 610.** Olesen JB, Lip GY, Hansen ML, Hansen PR, Tolstrup JS, Lindhardsen J, et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study. *BMJ* 2011;342:d124. <https://doi.org/10.1136/bmj.d124>
- 611.** Nichols GA, Reinier K, Chugh SS. Independent contribution of diabetes to increased prevalence and incidence of atrial fibrillation. *Diabetes Care* 2009;32:1851–1856. <https://doi.org/10.2337/dc09-0939>
- 612.** Freedman B, Camm J, Calkins H, Healey JS, Rosenqvist M, Wang J, et al. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;135:1851–1867. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026693>
- 613.** Svennberg E, Tjong F, Goette A, Akoum N, Di Biase L, Bordachar P, et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *Europace* 2022;24:979–1005. <https://doi.org/10.1093/europace/euac038>
- 614.** Mairesse GH, Moran P, Van Gelder IC, Elsner C, Rosenqvist M, Mant J, et al. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLAECE). *Europace* 2017;19:1589–1623. <https://doi.org/10.1093/europace/eux177>
- 615.** Forleo GB, Mantica M, De Luca L, Leo R, Santini L, Panigada S, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus type 2: results from a randomized study comparing pulmonary vein isolation versus antiarrhythmic drug therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:22–28. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2008.01275.x>
- 616.** Anselmino M, Matta M, D'ascenzo F, Pappone C, Santinelli V, Bunch TJ, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2015;17:1518–1525. <https://doi.org/10.1093/europace/euv214>
- 617.** Bogossian H, Frommeyer G, Brachmann J, Lewalter T, Hoffmann E, Kuck KH, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation and atrial flutter in patients with diabetes mellitus: who benefits and who does not? Data from the German ablation registry. *Int J Cardiol* 2016;214:25–30. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.03.069>
- 618.** Lip GY, Nieuwlaar R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010;137:263–272. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1584>
- 619.** Hughes M, Lip GY. Guideline Development Group for the NICE National Clinical Guideline for Management of Atrial Fibrillation in Primary Secondary Care. Stroke and thromboembolism in atrial fibrillation: a systematic review of

- stroke risk factors, risk stratification schema and cost effectiveness data. *Thromb Haemost* 2008;99:295–304. <https://doi.org/10.1160/TH07-08-0508>
- 620.** Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Gutstein H. Risk factors for new thromboembolic stroke in patients  $\geq 62$  years of age with chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 82:A9. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00247-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00247-1)
- 621.** Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546–554. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000267275.68538.8d>
- 622.** Wang A, Green JB, Halperin JL, Piccini JP. Atrial fibrillation and diabetes mellitus: JACC review topic of the week. *J Am College Cardiol* 2019;74:1107–1115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.020>
- 623.** Proietti M, Lane DA, Boriani G, Lip GY. Stroke prevention, evaluation of bleeding risk, and anticoagulant treatment management in atrial fibrillation contemporary international guidelines. *Can J Cardiol* 2019;35:619–633. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.02.009>
- 624.** Fauchier L, Bodin A, Bisson A. Editorial commentary: the CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and its black and white items. *Trends Cardiovasc Med* 2019;29:392–393. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2018.11.012>
- 625.** Fangel MV, Nielsen PB, Kristensen JK, Larsen TB, Overvad TF, Lip GY, et al. Glycemic status and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation and type 2 diabetes mellitus: a Danish cohort study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e007030. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.118.007030>
- 626.** Lip GY, Clementy N, Pierre B, Boyer M, Fauchier L. The impact of associated diabetic retinopathy on stroke and severe bleeding risk in diabetic patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Chest* 2015;147:1103–1110. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2096>
- 627.** Itzhaki Ben Zadok O, Eisen A. Use of non-vitamin K oral anticoagulants in people with atrial fibrillation and diabetes mellitus. *Diabet Med* 2018;35:548–556. <https://doi.org/10.1111/dme.13600>
- 628.** Plitt A, McGuire DK, Giugliano RP. Atrial fibrillation, type 2 diabetes, and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: a review. *JAMA Cardiol* 2017;2:442–448. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.5224>
- 629.** Plitt A, Zelniker TA, Park J-G, McGuire DK, Ruff CT, Antman EM, et al. Patients with diabetes mellitus and atrial fibrillation treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: meta-analysis of eight outcomes in 58634 patients across four randomized controlled trials. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7:f40–f49. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvaaa120>
- 630.** Fitzmaurice DA, Hobbs FR, Jowett S, Mant J, Murray ET, Holder R, et al. Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:383. <https://doi.org/10.1136/bmj.39280.660567.55>
- 631.** Pallisgaard JL, Schjerning A-M, Lindhardt TB, Procidia K, Hansen ML, Torp-Pedersen C, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:621–627. <https://doi.org/10.1177/2047487315599892>
- 632.** Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D’Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort: the Framingham Heart Study. *JAMA* 1994;271:840–844. <https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510350050036>
- 633.** Lowres N, Neuback L, Redfern J, Freedman SB. Screening to identify unknown atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2013;110:213–222. <https://doi.org/10.1160/TH13-02-0165>
- 634.** Engdahl J, Andersson L, Mirskaya M, Rosenqvist M. Stepwise screening of atrial fibrillation in a 75-year-old population: implications for stroke prevention. *Circulation* 2013; 127:930–937. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.126656>
- 635.** Svennberg E, Friberg L, Frykman V, Al-Khalili F, Engdahl J, Rosenqvist M. Clinical outcomes in systematic screening for atrial fibrillation (STROKESTOP): a multicentre, parallel group, unmasked, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;398:1498–1506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01637-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01637-8)
- 636.** Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146:857–867. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>
- 637.** Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014;383:955–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62343-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62343-0)
- 638.** Nielsen PB, Larsen TB, Skjøth F, Overvad TF, Lip GY. Stroke and thromboembolic event rates in atrial fibrillation according to different guideline treatment thresholds: a nationwide cohort study. *Sci Rep* 2016;6:27410. <https://doi.org/10.1038/srep27410>
- 639.** Fauchier L, Clementy N, Bisson A, Ivanov F, Angoulvant D, Babuty D, et al. Should atrial fibrillation patients with only 1 nongender-related CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke* 2016;47:1831–1836. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013253>
- 640.** Shin SY, Han S-J, Kim J-S, Im SJ, Shim J, Ahn J, et al. Identification of markers associated with development of stroke in “clinically low-risk” atrial fibrillation patients. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>
- 641.** Pisters R, Lane DA, Nieuwlaart R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel patient-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–1100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>
- 642.** Borre ED, Goode A, Raitz G, Shah B, Lowenstern A, Chatterjee R, et al. Predicting thromboembolic and bleeding event risk in patients with non-valvular atrial fibrillation: a systematic review. *Thromb Haemost* 2018;118:2171–2187. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1675400>
- 643.** Chang G, Xie Q, Ma L, Hu K, Zhang Z, Mu G, et al. Accuracy of HAS-BLED and other bleeding risk assessment tools in predicting major bleeding events in atrial fibrillation: a network meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2020;18:791–801. <https://doi.org/10.1111/jth.14692>
- 644.** Jouven X, Lemaître RN, Rea TD, Sotoodehnia N, Empana J-P, Siscovick DS. Diabetes, glucose level, and risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26:2142–2147. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi376>
- 645.** Kucharska-Newton AM, Couper DJ, Pankow JS, Prineas RJ, Rea TD, Sotoodehnia N, et al. Diabetes and the risk of sudden cardiac death, the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Acta Diabetol* 2010;47:161–168. <https://doi.org/10.1007/s00592-009-0157-9>
- 646.** Eranti A, Kerola T, Aro AL, Tikkanen JT, Rissanen HA, Anttonen O, et al. Diabetes, glucose tolerance, and the risk of sudden cardiac death. *BMC Cardiovasc Disord* 2016;16:51. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0231-5>
- 647.** Zaccardi F, Khan H, Laukkanen JA. Diabetes mellitus and risk of sudden cardiac death: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2014;177:535–537. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.08.105>
- 648.** Kannel WB, Wilson PW, D’Agostino RB, Cobb J. Sudden coronary death in women. *Am Heart J* 1998;136:205–212. <https://doi.org/10.1053/hj.1998.v136.90226>
- 649.** Chen-Scarabelli C, Scarabelli TM. Suboptimal glycemic control, independently of QT interval duration, is associated with increased risk of ventricular arrhythmias in a high-risk population. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006;29:9–14. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00298.x>
- 650.** Secrest A, Becker D, Kelsey S, Laporte R, Orchard T. Characterizing sudden death and dead-in-bed syndrome in type 1 diabetes: analysis from two childhood-onset type 1 diabetes registries. *Diabet Med* 2011;28:293–300. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03154.x>
- 651.** Tanenberg RJ, Newton CA, Drake AJ III. Confirmation of hypoglycemia in the “dead-in-bed” syndrome, as captured by a retrospective continuous glucose monitoring system. *Endocr Pract* 2010;16:244–248. <https://doi.org/10.4158/EP09260.CR>
- 652.** NICE-Sugar Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012;367:1108–1118. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204942>
- 653.** Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011;364:818–828. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006524>
- 654.** Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545–2559. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- 655.** Laurita KR, Khan S, McMahon T, Dennis AT, Li V, Gaivin R, et al. Ventricular arrhythmias in mouse models of diabetic kidney disease. *Sci Rep* 2021;11:20570. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99891-9>
- 656.** Chow E, Bernjak A, Williams S, Fawdry RA, Hibbert S, Freeman J, et al. Risk of cardiac arrhythmias during hypoglycemia in patients with type 2 diabetes and cardiovascular risk. *Diabetes* 2014;63:1738–1747. <https://doi.org/10.2337/db13-0468>
- 657.** Hay L, Wilmschurst E, Fulcher G. Unrecognized hypo- and hyperglycemia in well-controlled patients with type 2 diabetes mellitus: the results of continuous glucose monitoring. *Diab Technol Therap* 2003;5:19–26. <https://doi.org/10.1089/152091503763816427>
- 658.** Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Europace* 2015;17:1601–1687. <https://doi.org/10.1093/europace/euv319>
- 659.** Ruwald MH, Zareba W, Jons C, Zhang C, Ruwald A-CH, Olshansky B, et al. Influence of diabetes mellitus on inappropriate and appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy and mortality in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Reduce Inappropriate Therapy (MADIT-RIT) Trial. *Circulation* 2013;128:694–701. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002472>
- 660.** Cardoso CR, Salles GF, Deccache W. Prognostic value of QT interval parameters in type 2 diabetes mellitus: results of a long-term follow-up prospective study. *J Diabetes Complications* 2003;17:169–178. [https://doi.org/10.1016/S1056-8727\(02\)00206-4](https://doi.org/10.1016/S1056-8727(02)00206-4)
- 661.** Kobayashi S, Nagao M, Asai A, Fukuda I, Oikawa S, Sugihara H. Severity and multiplicity of microvascular complications are associated with QT interval prolongation in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Invest* 2018;9:946–951. <https://doi.org/10.1111/jdi.12772>
- 662.** Molon G, Costa A, Bertolini L, Zenari L, Arcaro G, Barbieri E, et al. Relationship between abnormal microvolt T-wave alternans and poor glycemic control in type 2 diabetic patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1267–1272. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00849.x>
- 663.** O’Brien I, O’Hare J, Lewin I, Corral R. The prevalence of autonomic neuropathy in insulin-dependent diabetes mellitus: a controlled study based on

- heart rate variability. *Q J Med* 1986;61:957–967. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a068054>
- 664.** Tsuji H, Venditti Jr FJ, Manders ES, Evans JC, Larson MG, Feldman CL, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:878–883. <https://doi.org/10.1161/01.cir.90.2.878>
- 665.** Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation* 2007; 115:387–397. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.634949>
- 666.** Cherney DZ, Perkins BA, Soleymannlou N, Har R, Fagan N, Johansen OE, et al. The effect of empagliflozin on arterial stiffness and heart rate variability in subjects with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:28. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-13-28>
- 667.** Balcioglu S, Arslan U, Türkoğlu S, Özdemir M, Çengel A. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with type 2 diabetes mellitus with versus without cardiac autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 2007;100:890–893. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2007.03.106>
- 668.** Bissinger A, Ruxer J, Ahmed RB, Lubinski A. Heart rate turbulence in patients with poorly controlled diabetes mellitus type 2. *Arch Med Sci* 2014;10:1073–1077. <https://doi.org/10.5114/aoms.2014.47819>
- 669.** Kuppermann N, Park J, Glatter K, Marcin JP, Glaser NS. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:544–549. <https://doi.org/10.1001/archpedi.162.6.544>
- 670.** Murphy N, Ford-Adams M, Ong K, Harris N, Keane S, Davies C, et al. Prolonged cardiac repolarisation during spontaneous nocturnal hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004;47:1940–1947. <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1552-y>
- 671.** Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, Stanojevic D, Babic M, Giga V, et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2016;53:737–744. <https://doi.org/10.1007/s00592-016-0864-y>
- 672.** Marfella R, Rossi F, Giugliano D. Hyperglycemia and QT interval: time for re-evaluation. *Diabetes Nutr Metab* 2001;14:63–65.
- 673.** Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J* 2021;42:3727–3738. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab560>
- 674.** Light PE. Decoding the effects of SGLT2 inhibitors on cardiac arrhythmias in heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3739–3740. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab563>
- 675.** Sfairopoulos D, Zhang N, Wang Y, Chen Z, Letsas KP, Tse G, et al. Association between sodium–glucose cotransporter-2 inhibitors and risk of sudden cardiac death or ventricular arrhythmias: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace* 2022;24:20–30. <https://doi.org/10.1093/europace/euab177>
- 676.** GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020;395:709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- 677.** Kidney Disease: Improving Global Outcomes, CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013;3:1–150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
- 678.** Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, Tighiouart H, Wang D, Sang Y, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med* 2021;385:1737–1749. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2102953>
- 679.** Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet* 2012;380:807–814. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60572-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60572-8)
- 680.** Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C-Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>
- 681.** Levey AS, Eckardt K-U, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int* 2020;97:1117–1129. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.02.010>
- 682.** Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073–2081. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60674-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5)
- 683.** Park Ji, Baek H, Kim BR, Jung HH. Comparison of urine dipstick and albumin: creatinine ratio for chronic kidney disease screening: a population-based study. *PLoS One* 2017; 12:e0171106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171106>
- 684.** Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, Grams ME, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020; 75:84–104. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.06.009>
- 685.** Levin A, Agarwal R, Herrington WG, Heerspink HL, Mann JF, Shahinfar S, et al. International consensus definitions of clinical trial outcomes for kidney failure: 2020. *Kidney Int* 2020;98:849–859. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.07.013>
- 686.** Park M, Hsu C-Y, Li Y, Mishra RK, Keane M, Rosas SE, et al. Associations between kidney function and subclinical cardiac abnormalities in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1725–1734. <https://doi.org/10.1681/ASN.2012020145>
- 687.** Foley RN, Parfrey PS, Kent GM, Harnett JD, Murray DC, Barre PE. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998;54:1720–1725. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1998.00154.x>
- 688.** Suzuki T, Agarwal SK, Deo R, Sotoodehnia N, Grams ME, Selvin E, et al. Kidney function and sudden cardiac death in the community: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 2016;180:46–53. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2016.07.004>
- 689.** Kono K, Fujii H, Nakai K, Goto S, Shite J, Hirata K-I, et al. Composition and plaque patterns of coronary culprit lesions and clinical characteristics of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012;82:344–351. <https://doi.org/10.1038/ki.2012.118>
- 690.** London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1731–1740. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg414>
- 691.** Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1–59. <https://doi.org/10.1016/j.kisu.2017.04.001>
- 692.** Schiffrin EL, Lipman ML, Mann JF. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007;116:85–97. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342>
- 693.** Ninomiya T, Perkovic V, Turnbull F, Neal B, Barzi F, Cass A, et al. Blood pressure lowering and major cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2013;347:f5680. <https://doi.org/10.1136/bmj.f5680>
- 694.** Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;305:1119–1127. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.308>
- 695.** Zhu P, Herrington WG, Haynes R, Emberson J, Landray MJ, Sudlow CL, et al. Conventional and genetic evidence on the association between adiposity and CKD. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:127–137. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020050679>
- 696.** Herrington WG, Smith M, Bankhead C, Matsushita K, Stevens S, Holt T, et al. Body-mass index and risk of advanced chronic kidney disease: prospective analyses from a primary care cohort of 1.4 million adults in England. *PLoS One* 2017;12:e0173515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173515>
- 697.** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials. *Lancet Diab Endocrinol* 2016;4:829–839. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30156-5)
- 698.** Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181–2192. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)
- 699.** Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park J-G, Pineda AL, et al. Efficacy and safety of evolocumab in chronic kidney disease in the FOURIER trial. *J Am College Cardiol* 2019;73:2961–2970. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513>
- 700.** Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badier L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140–205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
- 701.** Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009;360:1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810177>
- 702.** Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Asmus H-G, Krämer W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Pressure Res* 2004;27:259–266. <https://doi.org/10.1159/000080241>
- 703.** Reith C, Staplin N, Herrington W, Stevens W, Emberson J, Haynes R, et al. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. *BMC Nephrol* 2017; 18:147. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0545-2>
- 704.** Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, Holme I, Nyberg G, Fauchald P, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024–2031. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)13638-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)13638-0)
- 705.** Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462. <https://doi.org/10.1056/NEJM199311133292004>
- 706.** Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
- 707.** Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients

LINEE GUIDA ESC DIABETE

with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>

**708.** Parving H-H, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011489>

**709.** Makino H, Haneda M, Babazono T, Moriya T, Ito S, Iwamoto Y, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1577–1578. <https://doi.org/10.2337/dc06-1998>

**710.** Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, Brophy M, Conner TA, Duckworth W, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303154>

**711.** Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021;9:22–31. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30369-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7)

**712.** Cherney DZ, Cooper ME, Tikkanen I, Pfarr E, Johansen OE, Woerle HJ, et al. Pooled analysis of Phase III trials indicate contrasting influences of renal function on blood pressure, body weight, and HbA1c reductions with empagliflozin. *Kidney Int* 2018;93:231–244. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.06.017>

**713.** Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, Matthews DR, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Relative and absolute risk reductions in cardiovascular and kidney outcomes with canagliflozin across KDIGO risk categories: findings from the CANVAS program. *Am J Kidney Dis* 2021;77:23–34.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.06.018>

**714.** The Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group, SGLT2 Inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022;400:1788–1801. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02074-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02074-8)

**715.** Staplin N, Roddick AJ, Emberson J, Reith C, Riding A, Wonnacott A, et al. Net effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials. *EclinicalMedicine* 2021;41:101163. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101163>

**716.** Garg SK, Henry RR, Banks P, Buse JB, Davies MJ, Fulcher GR, et al. Effects of sotagliflozin added to insulin in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:2337–2348. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708337>

**717.** Currie G, Taylor AH, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, et al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2016;17:127. <https://doi.org/10.1186/s12882-016-0337-0>

**718.** Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>

**719.** Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Bakris GL, Rossing P, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–2263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>

**720.** Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–484. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>

**721.** Wheeler DC, Stefánsson BV, Batiushin M, Bilchenko O, Cherney DZ, Chertow GM, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1700–1711. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa234>

**722.** Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020;41:2379–2392. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa183>

**723.** Ferreira JP, Zannad F, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Interplay of mineralocorticoid receptor antagonists and empagliflozin in heart failure: EMPEROR-Reduced. *J Am College Cardiol* 2021;77:1397–1407. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.044>

**724.** Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, Böhm M, de Boer RA, Docherty KF, et al. Dapagliflozin in HFrEF patients treated with mineralocorticoid receptor antagonists: an analysis of DAPA-HF. *Heart Fail* 2021;9:254–264. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.11.009>

**725.** Rossing P, Filippatos G, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, et al. Finerenone in predominantly advanced CKD and type 2 diabetes with or without sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor therapy. *Kidney Int Rep* 2022;7:36–45. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.10.008>

**726.** Rossing P, Anker SD, Filippatos G, Pitt B, Ruilope LM, Birkenfeld AL, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: the FIDELITY analysis. *Diabetes Care* 2022;45:2991–2998. <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>

**727.** Weir MR, Slee A, Sun T, Balis D, Oh R, de Zeeuw D, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study (CANVAS) Program. *Clin Kidney J* 2021;14:1396–1402. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa133>

**728.** Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Khunti K. Benefits and harms of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2-I) and renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAAS-I) versus SGLT2-Is alone in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab* 2022;5:e00303. <https://doi.org/10.1002/edm2.303>

**729.** Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Bennett DA, Dehghan A, et al. Blood pressure-lowering treatment for prevention of major cardiovascular diseases in people with and without type 2 diabetes: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:645–654. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00172-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00172-3)

**730.** Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, Woodward M, Li Q, Cooper ME, et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016;39:694–700. <https://doi.org/10.2337/dc15-2322>

**731.** Graham GG, Punt J, Arora M, Day RO, Doogue MP, Duong J, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:81–98. <https://doi.org/10.2165/11534750-000000000-00000>

**732.** Duong JK, Kumar SS, Kirkpatrick CM, Greenup LC, Arora M, Lee TC, et al. Population pharmacokinetics of metformin in healthy subjects and patients with type 2 diabetes mellitus: simulation of doses according to renal function. *Clin Pharmacokinet* 2013;52:373–384. <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0046-9>

**733.** Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:605–617. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30104-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9)

**734.** ClinicalTrials.gov. FLOW: A Research Study to See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease (FLOW). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153> (4 March 2023)

**735.** Natale P, Palmer SC, Saglimbene VM, Ruospo M, Razavian M, Craig JC, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2022;2:CD008834. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008834.pub4>

**736.** Molnar AO, Bota SE, Garg AX, Harel Z, Lam N, McArthur E, et al. The risk of major hemorrhage with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:2825–2832. <https://doi.org/10.1681/ASN.2015050535>

**737.** ClinicalTrials.gov. Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease (ATTACK). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796156> (19 April 2022)

**738.** ClinicalTrials.gov. Treatment of Cardiovascular Disease with Low Dose Rivaroxaban in Advanced Chronic Kidney Disease (TRACK). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03969953> (19 April 2022)

**739.** Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of coronary disease in patients with advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382:1608–1618. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915925>

**740.** Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395–1407. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922>

**741.** Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R, Drüeke TB, Floege J, Goodman WG, et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482–2494. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205624>

**742.** Jamal SA, Vandermeer B, Raggi P, Mendelsohn DC, Chatterley T, Dorgan M, et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2013;382:1268–1277. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60897-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60897-1)

**743.** Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2009;54:619–637. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.06.004>

**744.** Pfeffer MA, Burdman EA, Chen C-Y, Cooper ME, De Zeeuw D, Eckardt K-U, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009;361:2019–2032. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907845>

**745.** George C, Echouffo-Tcheugui JB, Jaar BG, Okpechi IG, Kengne AP. The need for screening, early diagnosis, and prediction of chronic kidney disease in people with diabetes in low-and middle-income countries – a review of the current literature. *BMC Med* 2022;20:1–12. <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02438-6>

**746.** Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, Mark DB, O'Brien SM, Fleg JL, et al. Health status after invasive or conservative care in coronary and advanced kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382:1619–1628. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916374>

**747.** Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2017;39:763–816. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095>

**748.** Keller K, Schmitt VH, Vosseler M, Brochhausen C, Münzel T, Hohmann L, et al. Diabetes mellitus and its impact on patient-profile and in-hospital outcomes in peripheral artery disease. *J Clin Med* 2021;10:5033. <https://doi.org/10.3390/jcm10215033>

**749.** Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet* 2013;382:1329–1340. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61249-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61249-0)

**750.** Malyar NM, Freisinger E, Meyborg M, Lüders F, Gebauer K, Reinecke H, et al. Amputations and mortality in in-hospital treated patients with pe-

- ipheral artery disease and diabetic foot syndrome. *J Diabetes Complications* 2016;30:1117–1122. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.03.033>
- 751.** American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333–3341. <https://doi.org/10.2337/diacare.26.12.3333>
- 752.** Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *N Engl J Med* 2017;376:2367–2375. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1615439>
- 753.** Buso G, Aboyans V, Mazzolai L. Lower extremity artery disease in patients with type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(2 Suppl):114–124. <https://doi.org/10.1177/2047487319880044>
- 754.** Beckman JA, Duncan MS, Damrauer SM, Wells QS, Barnett JV, Wasserman DH, et al. Microvascular disease, peripheral artery disease, and amputation. *Circulation* 2019;140:449–458. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040672>
- 755.** Behroozian A, Beckman JA. Microvascular disease increases amputation in patients with peripheral artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2020;40:534–540. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.312859>
- 756.** Walsh J, Hoffstad O, Sullivan M, Margolis D. Association of diabetic foot ulcer and death in a population-based cohort from the United Kingdom. *Diabet Med* 2016;33:1493–1498. <https://doi.org/10.1111/dme.13054>
- 757.** Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitrudge R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58:S1–S109.e33. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2019.05.006>
- 758.** Mills JL Sr, Conte MS, Armstrong DG, Pomposelli FB, Schanzer A, Sidawy AN, et al. The society for vascular surgery lower extremity threatened limb classification system: risk stratification based on wound, ischemia, and foot infection (WIFI). *J Vasc Surg* 2014; 59:220–234. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2013.08.003>
- 759.** Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2873–2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
- 760.** Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015;116:1509–1526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>
- 761.** Hinchliffe RJ, Forsythe RO, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitrudge R, Hong JP, et al. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metab Res Rev* 2020;36:e3276. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3276>
- 762.** Tehan PE, Barwick AL, Sebastian M, Chuter VH. Diagnostic accuracy of the postexercise ankle-brachial index for detecting peripheral artery disease in suspected claudicants with and without diabetes. *Vasc Med* 2018;23:116–125. <https://doi.org/10.1177/1358863X17751259>
- 763.** Aboyans V, Criqui MH, Abraham P, Allison MA, Creager MA, Diehm C, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012;126:2890–2909. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318276fbc8>
- 764.** Verma S, Al-Omran M, Leiter LA, Mazer CD, Rasmussen S, Saeveireid HA, et al. Cardiovascular efficacy of liraglutide and semaglutide in individuals with diabetes and peripheral artery disease. *Diabetes Obes Metab* 2022;24:1288–1299. <https://doi.org/10.1111/dom.14700>
- 765.** Verma S, Mazer CD, Al-Omran M, Inzucchi SE, Fitchett D, Hehne U, et al. Cardiovascular outcomes and safety of empagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and peripheral artery disease: a subanalysis of EMPA-REG OUTCOME. *Circulation* 2018;137:405–407. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032031>
- 766.** Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, Connolly SJ, Diaz R, Widimsky P, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:219–229. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32409-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32409-1)
- 767.** Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, Bosch J, Dyal L, Aboyans V, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial. *J Am College Cardiol* 2018;71:2306–2315. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.008>
- 768.** Hinchliffe RJ, Brownrigg J, Andros G, Apelqvist J, Boyko EJ, Fitrudge R, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32:136–144. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2705>
- 769.** Venermo M, Sprynger M, Desormais I, Björck M, Brodmann M, Cohnert T, et al. Follow-up of patients after revascularisation for peripheral arterial diseases: a consensus document from the European Society of Cardiology Working Group on Aorta and Peripheral Vascular Diseases and the European Society for Vascular Surgery. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:1971–1984. <https://doi.org/10.1177/2047487319846999>
- 770.** Wu T-W, Chou C-L, Cheng C-F, Lu S-X, Wang L-Y. Prevalences of diabetes mellitus and carotid atherosclerosis and their relationships in middle-aged adults and elders: a community-based study. *J Formosan Med Assoc* 2021;121:1133–1140. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.10.005>
- 771.** Lacroix P, Aboyans V, Criqui M, Bertin F, Bouhamed T, Archambeaud F, et al. Type-2 diabetes and carotid stenosis: a proposal for a screening strategy in asymptomatic patients. *Vasc Med* 2006;11:93–99. [https://doi.org/10.1191/1358863\(06\)vm677oa](https://doi.org/10.1191/1358863(06)vm677oa)
- 772.** Weyer GW, Davis AM. Screening for asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA* 2015;313:192–194. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.16804>
- 773.** Hussain MA, Bin-Ayeed SA, Saeed OQ, Verma S, Al-Omran M. Impact of diabetes on carotid artery revascularization. *J Vasc Surg* 2016;63:1099–1107. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2015.12.041>
- 774.** Lal BK, Beach KW, Roubin GS, Lutsep HL, Moore WS, Malas MB, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy: a secondary analysis of CREST, a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:755–763. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70159-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70159-X)
- 775.** Pafili K, Gouni-Berthold I, Papanas N, Mikhailidis DP. Abdominal aortic aneurysms and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2015;29:1330–1336. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.08.011>
- 776.** Nikol S, Mathias K, Olinic DM, Blinc A, Espinola-Klein C. Aneurysms and dissections – what is new in the literature of 2019/2020 – a European Society of Vascular Medicine annual review. *Vasa* 2020;49:1–36. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000865>
- 777.** Dattani N, Sayers RD, Bown MJ. Diabetes mellitus and abdominal aortic aneurysms: a review of the mechanisms underlying the negative relationship. *Diab Vasc Dis Res* 2018; 15:367–374. <https://doi.org/10.1177/1479164118780799>
- 778.** Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation* 2018;137:338–350. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235>
- 779.** Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, de Silva HA, Bhatt DL, Bittner VA, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. *J Am College Cardiol* 2019;74:1167–1176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.013>
- 780.** Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. Hypoglycemia and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in insulin-treated people with type 1 and type 2 diabetes: a cohort study. *Diabetes Care* 2015;38:316–322. <https://doi.org/10.2337/dc14-0920>
- 781.** Vergés B. Cardiovascular disease in type 1 diabetes: a review of epidemiological data and underlying mechanisms. *Diabetes Metab* 2020;46:442–449. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.09.001>
- 782.** Jørgensen ME, Almdal TP, Carstensen B. Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011. *Diabetologia* 2013;56:2401–2404. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-3025-7>
- 783.** Livingstone SJ, Looker HC, Hothersall EJ, Wild SH, Lindsay RS, Chalmers J, et al. Risk of cardiovascular disease and total mortality in adults with type 1 diabetes: Scottish registry linkage study. *PLoS One* 2012;9:e1001321. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001321>
- 784.** Lind M, Svensson A-M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:880–881. <https://doi.org/10.1056/nejmc1415677>
- 785.** Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052187>
- 786.** Zinman B, Genuth S, Nathan DM. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study: 30th anniversary presentations. *Diabetes Care* 2014;37:8. <https://doi.org/10.2337/dc13-2111>
- 787.** Bebu I, Braffett BH, Orchard TJ, Lorenzi GM, Lachin JM, DCCT/EDIC Research Group. Mediation of the effect of glycaemia on the risk of CVD outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2019;42:1284–1289. <https://doi.org/10.2337/dc18-1613>
- 788.** Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzén S, McGuire DK, Eliasson B, et al. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:1900–1912. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037454>
- 789.** Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S; Swedish National Diabetes Register. A new model for 5-year risk of cardiovascular disease in Type 1 diabetes; from the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Diabet Med* 2011;28:1213–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03342.x>
- 790.** Vistisen D, Andersen GS, Hansen CS, Hulman A, Henriksen JE, Bech-Nielsen H, et al. Prediction of first cardiovascular disease event in type 1 diabetes mellitus: the Steno Type 1 Risk Engine. *Circulation* 2016;133:1058–1066. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018844>
- 791.** Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson A-M, et al. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet* 2018;392:477–486. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X)
- 792.** Miller RG, Costacou T, Orchard TJ. Risk factor modeling for cardiovascular disease in type 1 diabetes in the Pittsburgh epidemiology of diabetes complications (EDC) study: a comparison with the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study (DCCT/EDIC). *Diabetes* 2019;68:409–419. <https://doi.org/10.2337/db18-0515>
- 793.** McGurnaghan SJ, McKeigue PM, Read SH, Franzen S, Svensson A-M, Colombo M, et al. Development and validation of a cardiovascular risk prediction model in type 1 diabetes. *Diabetologia* 2021;64:2001–2011. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05478-4>
- 794.** Teoh I, Elisaus P, Schofield J. Cardiovascular risk management in type 1

LINEE GUIDA ESC DIABETE

diabetes. *Curr Diabetes Rep* 2021;21:29. <https://doi.org/10.1007/s11892-021-01400-9>

**795.** Wu N, Bredin SS, Guan Y, Dickinson K, Kim DD, Chua Z, et al. Cardiovascular health benefits of exercise training in persons living with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019;8:253. <https://doi.org/10.3390/jcm8020253>

**796.** Ciriacks K, Coly G, Krishnaswami S, Patel SB, Kidambi S. Effects of simvastatin and ezetimibe in lowering low-density lipoprotein cholesterol in subjects with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Metab Syndr Relat Disord* 2015;13:84–90. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0114>

**797.** Tell S, Nadeau KJ, Eckel RH. Lipid management for cardiovascular risk reduction in type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2020;27:207. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000551>

**798.** Guo J, Brooks MM, Muldoon MF, Naimi AI, Orchard TJ, Costacou T. Optimal blood pressure thresholds for minimal coronary artery disease risk in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1692–1699. <https://doi.org/10.2337/dc19-0480>

**799.** Lithovius R, Gordin D, Forsblom C, Saraheimo M, Harjutsalo V, Groop P-H; FinnDiane Study Group. Ambulatory blood pressure and arterial stiffness in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2018;61:1935–1945. <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4648-5>

**800.** Kalyani RR, Cannon CP, Cherrington AL, Coustan DR, De Boer IH, Feldman H, et al. Professional practice committee: standards of medical care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41:S3. <https://doi.org/10.2337/dc18-SPPC01>

**801.** Mathieu C, Zinman B, Hemmingsson JU, Woo V, Colman P, Christiansen E, et al. Efficacy and safety of liraglutide added to insulin treatment in type 1 diabetes: the ADJUNCT ONE treat-to-target randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:1702–1710. <https://doi.org/10.2337/dc16-0691>

**802.** Frandsen CS, Dejgaard TF, Holst JJ, Andersen HU, Thorsteinsson B, Madsbad S. Twelve-week treatment with liraglutide as add-on to insulin in normal-weight patients with poorly controlled type 1 diabetes: a randomized, placebo-controlled, double-blind parallel study. *Diabetes Care* 2015;38:2250–2257. <https://doi.org/10.2337/dc15-1037>

**803.** Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1755–1761. <https://doi.org/10.1111/dom.13260>

**804.** Fattah H, Vallon V. The potential role of SGLT2 inhibitors in the treatment of type 1 diabetes mellitus. *Drugs* 2018;78:717–726. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0901-y>

**805.** ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001;134:370–379. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-134-5-200103060-00009>

**806.** Lambrinou E, Hansen TB, Beulens JW. Lifestyle factors, self-management and patient empowerment in diabetes care. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(2 Suppl):55–63. <https://doi.org/10.1177/2047487319885455>

**807.** Lambrinou E, Kyriakou M, Lakatamitou I, Angus N, Khatib R, Vellone E, et al. An integrative review on facilitators and barriers in delivering and managing injectable therapies in chronic conditions: a part of the ACNAP project 'injectable medicines among patients with cardiovascular conditions'. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2020;19:663–680. <https://doi.org/10.1177/1474515120939007>

**808.** Jennings C, Astin F. A multidisciplinary approach to prevention. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24(3 Suppl):77–87. <https://doi.org/10.1177/2047487317709118>

**809.** Chen Y, Tian Y, Sun X, Wang B, Huang X. Effectiveness of empowerment-based intervention on HbA1c and self-efficacy among cases with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2021;100:e27353. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000027353>

**810.** Galati G, Sabouret P, Germanova O, Bhatt DL. Women and diabetes: preventing heart disease in a new era of therapies. *Eur Cardiol* 2021;16:e40. <https://doi.org/10.15420/ecr.2021.22>

**811.** Deakin TA, McShane CE, Cade JE, Williams R. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD003417. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003417.pub2>

**812.** Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Services Res* 2012;12:213. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-213>

**813.** Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD011798. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011798.pub2>

**814.** Tan SM, Han E, Quek RYC, Singh SR, Gea-Sánchez M, Legido-Quigley H. A systematic review of community nursing interventions focusing on improving outcomes for individuals exhibiting risk factors of cardiovascular disease. *J Adv Nurs* 2020;76:47–61. <https://doi.org/10.1111/jan.14218>

**815.** Snatser M, Dobber J, Jepma P, Peters RJ, Ter Riet G, Boekholdt SM, et al. Effective components of nurse-coordinated care to prevent recurrent coronary events: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2016;102:50–56. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308050>

**816.** Carrington MJ, Zimmet PZ. Nurse co-ordinated health and lifestyle modification for reducing multiple cardio-metabolic risk factors in regional adults: outcomes from the MODERN randomized controlled trial. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2022;21:26–35. <https://doi.org/10.1093/eurjcn/zvab042>

**817.** Seidu S, Cos X, Brunton S, Harris S, Jansson SP, Mata-Cases M, et al. A disease state approach to the pharmacological management of type 2 diabetes in primary care: a position statement by Primary Care Diabetes Europe. *Primary Care Diabetes* 2021; 15:31–51. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2020.05.004>

**818.** Goldwater D, Wenger NK. Patient-centered care in geriatric cardiology. *Trends Cardiovasc Med* 2023;33:13–20. doi:10.1016/j.tcm.2021.11.001

**819.** Ekman I, Wolf A, Olsson L-E, Taft C, Dudas K, Schaufelberger M, et al. Effects of person-centred care in patients with chronic heart failure: the PCC-HF study. *Eur Heart J* 2012;33:1112–1119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr306>

**820.** Elissen AM, Herttroijs DF, Schaper NC, Bosma H, Dagnelie PC, Henry RM, et al. Differences in biopsychosocial profiles of diabetes patients by level of glycaemic control and health-related quality of life: the Maastricht Study. *PLoS One* 2017;12:e0182053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182053>

**821.** Odgers-Jewell K, Ball L, Kelly J, Isering E, Reidlinger D, Thomas R. Effectiveness of group-based self-management education for individuals with type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regression. *Diabet Med* 2017;34:1027–1039. <https://doi.org/10.1111/dme.13340>

**822.** Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, Ryan S, Shepperd S, Perera R. Personalised care planning for adults with chronic or long-term health conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2015:CD010523. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010523.pub2>

**823.** Lewin S, Skea Z, Entwistle VA, Zwarenstein M, Dick J. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD003267. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003267>

**824.** Ekman I, Swedberg K, Taft C, Lindseth A, Norberg A, Brink E, et al. Person-centered care – ready for prime time. *Eur J Cardiovasc Nursing* 2011;10:248–251. <https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2011.06.008>

**825.** Aquino JA, Baldoni NR, Flór CR, Sanches C, Oliveira CDL, Alves GCS, et al. Effectiveness of individual strategies for the empowerment of patients with diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Primary Care Diabetes* 2018;12:97–110. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2017.10.004>

**826.** Cox DJ, Taylor AG, Singh H, Moncrief M, Diamond A, Yancy WS Jr, et al. Glycemic load, exercise, and monitoring blood glucose (GEM): a paradigm shift in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;111:28–35. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2015.10.021>

**827.** Schulman-Green D, Jaser SS, Park C, Whittemore R. A metasynthesis of factors affecting self-management of chronic illness. *J Adv Nursing* 2016;72:1469–1489. <https://doi.org/10.1111/jan.12902>

**828.** Dunn JA, Chokron Garneau H, Filipowicz H, Mahoney M, Seay-Morrison T, Dent K, et al. What are patient preferences for integrated behavioral health in primary care? *J Primary Care Community Health* 2021;12:21501327211049053. <https://doi.org/10.1177/21501327211049053>

**829.** Piepoli MF, Villani GQ. Lifestyle modification in secondary prevention. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24(3 Suppl):101–107. <https://doi.org/10.1177/2047487317703828>

**830.** Kyriakou M, Samara A, Philippou K, Lakatamitou I, Lambrinou E. A qualitative meta-synthesis of patients with heart failure perceived needs. *Rev Cardiovasc Med* 2021; 22:853–864. <https://doi.org/10.31083/j.rcm2203091>

**831.** Greenwood DA, Blozis SA, Young HM, Nesbitt TS, Quinn CC. Overcoming clinical inertia: a randomized clinical trial of a telehealth remote monitoring intervention using paired glucose testing in adults with type 2 diabetes. *J Med Internet Res* 2015;17:e4112. <https://doi.org/10.2196/jmir.4112>

**832.** McCarrier KP, Ralston JD, Hirsch IB, Lewis G, Martin DP, Zimmerman FJ, et al. Web-based collaborative care for type 1 diabetes: a pilot randomized trial. *Diabetes Technol Ther* 2009;11:211–217. <https://doi.org/10.1089/dia.2008.0063>

**833.** Sigurdardottir AK, Benediktsson R, Jonsdottir H. Instruments to tailor care of people with type 2 diabetes. *J Adv Nursing* 2009;65:2118–2130. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2009.05040.x>

**834.** Wu H-C, Tan S, Yeh C, Wu S. A study on efficacy of empowerment training among diabetes patients. *Life Sci J* 2011;8:215–219. <https://doi.org/10.7537/marslsj080311.39>

**835.** Clayton JA, Gaugh MD. Sex as a biological variable in cardiovascular diseases: JACC focus seminar 1/7. *J Am College Cardiol* 2022;79:1388–1397. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.050>

**836.** Nussbaum SS, Henry S, Yong CM, Daugherty SL, Mehran R, Poppas A. Sex-specific considerations in the presentation, diagnosis, and management of ischemic heart disease: JACC focus seminar 2/7. *J Am College Cardiol* 2022;79:1398–1406. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.065>

**837.** Gaudino M, Di Franco A, Cao D, Giustino G, Bairey Merz CN, Fremes SE, et al. Sex-related outcomes of medical, percutaneous, and surgical interventions for coronary artery disease: JACC focus seminar 3/7. *J Am College Cardiol* 2022;79:1407–1425. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.066>

**838.** Aktaa S, Batra G, Wallentin L, Baigent C, Erlinge D, James S, et al. European Society of Cardiology methodology for the development of quality indicators for the quantification of cardiovascular care and outcomes. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022;8:4–13. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa069>

**839.** Minchin M, Roland M, Richardson J, Rowark S, Guthrie B. Quality of care in the United Kingdom after removal of financial incentives. *N Engl J Med* 2018;379:948–957. <https://doi.org/10.1056/NEJMs1801495>

**840.** Song Z, Ji Y, Safran DG, Chernew ME. Health care spending, utilization,

and quality 8 years into global payment. *N Engl J Med* 2019;381:252–263. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1813621>

**841.** Arbelo EC, Aktaa S, Bollmann A, D'Avila A, Drossart I, Dwight J, et al. Quality indicators for the care and outcomes of adults with atrial fibrillation: Task Force for the development of quality indicators in atrial fibrillation of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the European Society of Cardiology (ESC): developed in collaboration with the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and the Latin-American Heart Rhythm Society (LAHRS). *Europace* 2021;23:494–495. <https://doi.org/10.1093/europace/euaa253>

**842.** Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MJ, Collet JP, et al. 2020 update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTEMI-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:224–233. <https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuaa037>

**843.** Aktaa S, Abdin A, Arbelo E, Burri H, Vernooij K, Blomström-Lundqvist C, et al. European Society of Cardiology Quality Indicators for the care and outcomes of cardiac pacing: developed by the Working Group for Cardiac Pacing Quality Indicators in collaboration with the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Europace* 2022;24:165–172. <https://doi.org/10.1093/europace/euab193>

**844.** Aktaa S, Gencer B, Arbelo E, Davos CH, Désormais I, Hollander M, et al. European Society of Cardiology Quality Indicators for cardiovascular disease prevention: developed by the working group for cardiovascular disease prevention quality indicators in collaboration with the European Association for Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1060–1071. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab160>

**845.** Aktaa S, Yadegarfar ME, Wu J, Rashid M, de Belder M, Deanfield J, et al. Quality of acute myocardial infarction care in England and Wales during the COVID-19 pandemic: linked nationwide cohort study. *BMJ Qual Saf* 2022;31:116–122. <https://doi.org/10.1136/bmjqs-2021-013040>