

Σύνοψη των νεότερων κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για το σακχαρώδη διαβήτη

Στυλιανή Παπαντωνίου¹, Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου¹, Ηλίας Γεωργόπουλος¹, Ελένη-Μαργαρίτα Τζουγανάτου¹, Ανδρέας Μελιδώνης², Αλέξανδρος Καμαράτος¹

¹ Α' Παθολογικό Τμήμα και Διαβητολογικό Κέντρο, ΓΝ Πειραιά «Τζάνειο», ² Διαβητολογικό & Καρδιομεταβολικό Κέντρο, Νοσοκομείο Metropolitan, Πειραιάς

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρόσφατα, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία δημοσίευσε τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και την διαχείριση της καρδιαγγειακής νόσου, της υπέρτασης, της στεφανιαίας νόσου και της δυσλιπιδαιμίας ειδικά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτές παρατηρούνται αρκετές μεταβολές σε σχέση με τις παλαιότερες κατευθυντήριες οδηγίες, με κύριο χαρακτηριστικό τους αυστηρότερους στόχους σε ό,τι αφορά την διαχείριση της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας καθώς και την επικράτηση των νεότερων αντιδιαβητικών αγωγών ως πρώτο θεραπευτικό βήμα σε διαβητικούς ασθενείς με πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Πρόκειται για την τρίτη σειρά κατευθυντήριων οδηγιών που παρουσιάζονται σε συνεργασία των ESC-EASD και στόχο έχουν να καθοδηγήσουν τη διαχείριση και πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη είτε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη.



Λέξεις ευρετηρίου: καρδιαγγειακή νόσος, στεφανιαία νόσος, καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης



Παραπομπή

Σ. Παπαντωνίου, Α. Κ. Παπαζαφειροπούλου, Η. Γεωργόπουλος, Ε.-Μ. Τζουγανάτου, Α. Μελιδώνης, Α. Καμαράτος. Σύνοψη των νεότερων κατευθυντήριων οδηγιών της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας για το σακχαρώδη διαβήτη. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019; 24(4): 580-600

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πρόσφατα, η Ευρωπαϊκή Καρδιολογική Εταιρεία δημοσίευσε τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και την διαχείριση της καρδιαγγειακής νόσου, της υπέρτασης, της στεφανιαίας νόσου και της δυσλιπιδαιμίας ειδικά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Σε αυτές παρατηρούνται αρκετές μεταβολές σε σχέση με τις παλαιότερες κατευθυντήριες οδηγίες, με κύριο χαρακτηριστικό τους αυστηρότερους στόχους σε ό,τι αφορά την διαχείριση της υπέρτασης και της δυσλιπιδαιμίας καθώς και την επικράτηση των νεότερων αντιδιαβητικών αγωγών ως πρώτο θεραπευτικό βήμα σε διαβητικούς ασθενείς με πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ) [1-3]. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τα δεδομένα των καρδιαγγειακών μελετών των αντιδιαβητικών αγωγών, υπολογίζεται πως το 4-30% των συμμετεχόντων εμφάνιζε ΚΑ [4-13]. Επίσης, η μη διαγνωσμένη ΚΑ είναι αρκετά συχνή στους διαβητικούς ασθενείς: δεδομένα από τις μελέτες παρατήρησης δείχνουν πως η ΚΑ ανευρίσκεται στο 28% των διαβητικών (25% ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης-75% ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης) [14]. Οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν πιθανότητα ανάπτυξης ΚΑ κατά 2-5 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό [15,16]. Σημειώνεται πως ο κίνδυνος

εμφάνισης ΚΑ είναι αυξημένος σε άτομα με τιμές HbA1c σε επίπεδα προδιαβήτη (5,5-6,4%), οι οποίοι εμφανίζουν κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ 20-40 φορές συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό [17]. Η ΚΑ συσχετίζεται με μεγαλύτερο επιπολασμό ΣΔ και άλλων δυσγλυκαιμικών καταστάσεων και προτείνεται ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΣΔ, πιθανώς μέσω του μηχανισμού της αύξησης της αντίστασης στην ινσουλίνη [17,18].

Σημειώνεται πως υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα που υποστηρίζουν πως ο επιπολασμός ΣΔ και ΚΑ είναι παρόμοιος, ανεξαρτήτως τιμής κλάσματος εξώθησης (ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης [19-21], ΚΑ με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης και ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης [22-25]. Επίσης, αναφέρεται σε μελέτες που αφορούν ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης και ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης πως το 30-40% των ασθενών με ΚΑ εμφανίζουν είτε προδιαβήτη είτε κλινικά έκδηλο ΣΔ. Δεδομένα από μεγάλο Πανευρωπαϊκό Μητρών Καταγραφής Ασθενών καταδεικνύουν πως το 36% εξωτερικών ασθενών με σταθερή ΚΑ και ΣΔ [26] ενώ νοσηλεύονταν για οξεία ΚΑ, εμφάνιζε ΣΔ σε ποσοστό 50% [27]. Όπως προαναφέρθηκε, οι ασθενείς με ΚΑ παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση ΣΔ με πρόσφατα δεδομένα να δείχνουν πως ο κίνδυνος εμφάνισης του ΣΔ να είναι ανάλογος της σοβαρότητας της ΚΑ και της χρήσης διουρητικών της αγκύλης [28]. Επίσης, υπάρχει και συσχέτιση μεταξύ ΣΔ και επιπλοκών της ΚΑ, με την ισχυρότερη προγνωστική αξία να υπάρχει στους ασθενείς με ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Heart

Failure with reduced Ejection Fraction) [21,23,26,29-32].

Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα, στην οποία συμπεριλαμβάνεται και ο θάνατος ο οφειλόμενος σε οξεία επιδεινούμενη ΚΑ, είναι κατά 50-90% υψηλότερη σε ασθενείς με ΣΔ και ΚΑ [21,23-34]. Σημειώνεται πως ο προδιαβήτης και ο ΣΔ σε ασθενείς με ΚΑ συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου και δυσμενών κλινικών εκβάσεων [21,31,35]. Επιπροσθέτως, ασθενείς με οξεία επιδείνωση της HFrEF, οι πρωτοδιαγνωσμένοι προδιαβητικοί εμφάνιζαν μεγαλύτερο κίνδυνο ολικής και καρδιαγγειακής θνησιμότητας, μια κατάσταση, η οποία υποδεικνύει την αναγκαιότητα προσυμπτωματικού ελέγχου ανίχνευσης προδιαβήτη στον ανωτέρω πληθυσμό [36]. Επίσης, άλλη μελέτη δείχνει πως σε ασθενείς με οξεία ΚΑ, η παρουσία ΣΔ αυξάνει τον κίνδυνο ενδονοσοκομειακού θανάτου [37], της ολικής θνησιμότητας εντός του έτους και του κινδύνου επανεισαγωγής για οξεία ΚΑ εντός του έτους [37].

Όσον αφορά την διαστολική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας, οι μείζονες αιτίες πρόκλησης της ΚΑ σε διαβητικούς ασθενείς είναι οι στεφανιαία νόσος (ΣΝ), η χρόνια νεφρική νόσος, η αρτηριακή υπέρταση και οι άμεσες επιδράσεις της αντίστασης στην ινσουλινη/υπεργλυκαιμίας στο μυοκάρδιο [38]. Στους διαβητικούς ασθενείς, η ΣΝ είναι επιταχυνόμενη και σιωπηλή και αυξάνει τον κίνδυνο τόσο του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου όσο και της ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας, ενώ ο αυστηρός έλεγχος της αρτηριακής υπέρτασης συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΚΑ [11,39-41].

Επίσης δεδομένα από μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν πως η παρουσία περιφερικής αγγειακής νόσου, η προχωρημένη ηλικία, η παρουσία χρόνιας νεφρικής νόσου, η μεγάλη διάρκεια ΣΔ και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ΚΑ.

Σύμφωνα με την σύγχρονη κατάταξη της ΚΑ, η τελευταία διακρίνεται σε 3 κατηγορίες: ΚΑ με μειωμένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with reduced Ejection Fraction-HFrEF), ΚΑ με ενδιάμεσο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with mid-range Ejection Fraction-HFmrEF) και ΚΑ με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (Heart Failure with preserved Ejection Fraction-HFpEF). Τα διαγνωστικά κριτήρια και των 3 υποτύπων της ΚΑ διακρίνονται αναλόγως της παρουσίας συμπτωματολογίας και των σημείων, του κλάσματος εξώθησης και της δομικής καρδιοπάθειας.

Όσον αφορά την θεραπεία της ΚΑ σε ασθενείς με ΣΔ δεν υπάρχει διαφορά με εξαίρεση την χορήγηση της αλισκιρένης, ενός αναστολέα της ρενίνης, η οποία δεν συνιστάται σε ασθενείς με ΣΔ λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν καταγραφεί (υπόταση, επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας, ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και υπερκαλιαιμία) [42,43]. Οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης II και οι ανταγωνιστές του υποδοχέα 1 της αγγιοτενσίνης II έχουν παρόμοια αποτελέσματα σε ασθενείς με HFrEF με και χωρίς ΣΔ [44-49]. Οι ανωτέρω αγωγές απαιτείται να ξεκινούν σε χαμηλές δοσολογίες και σταδιακά να τιτλοποιούνται

στις μέγιστες δόσεις, ενώ υπάρχουν δεδομένα για τη θετική επίδραση τους στην πρόληψη του ΣΔ [50]. Επίσης, οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης μειώνουν τόσο τον καρδιαγγειακό θάνατο όσο και τον κίνδυνο νοσηλείας ΚΑ σε ασθενείς με HFrEF [51,52]. Όσον αφορά επιπλοκές που προκύπτουν από την χορήγηση των ανωτέρω αγωγών, η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας και η εμφάνιση υπερκαλιαιμίας είναι συχνές στους ασθενείς με ΣΔ [53-55]. Ο συνδυασμός βλασαρτάνης/σακουμπιτρίλης μειώνει τον καρδιαγγειακό θάνατο και τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ στους ασθενείς με HFrEF συγκριτικά με την εναλαπρίλη [21,56] (Μελέτη PARADIGM-HF). Ταυτόχρονα, στην υποομάδα των διαβητικών, ο συνδυασμός βλασαρτάνης/σακουμπιτρίλης οδήγησε τόσο σε μεγαλύτερη μείωση της HbA1c όσο και σε μικρότερη ανάγκη έναρξης ινσουλινοθεραπείας συγκριτικά με την εναλαπρίλη στην υποομάδα των διαβητικών [57]. Όσον αφορά τη χρήση των β-αποκλειστών στην θεραπεία της ΚΑ, υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για την μείωση της ολικής θνησιμότητας και του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ σε ασθενείς με ΣΔ και HFrEF [59-62]. Επίσης, θετικά αποτελέσματα καταγράφονται από την χορήγηση της ιβαμπραδίνης (αναστολέας διαύλων νατρίου) σε ασθενείς με HFrEF και φλεβοκομβικό ρυθμό. Επίσης, η διγοξίνη επιτυγχάνει μείωση του κινδύνου νοσηλείας σε ασθενείς με HFrEF [63]. Αναφορικά με τη χορήγηση διουρητικών (θειαζιδικά διουρητικά και διουρητικά της αγκύλης) δεν υπάρχουν δεδομένα για πλεονέκτημα που να αφορά την μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Η χρήση τους προστατεύει από

την υπερφόρτωση όγκου σε ασθενείς με ΚΑ [64].

Όσον αφορά την επίδραση των αντιδιαβητικών αγωγών σε ασθενείς με ΚΑ υπάρχουν δεδομένα για όλες τις κατηγορίες των αντιδιαβητικών αγωγών: Η μετφορμίνη μειώνει τόσο τον κίνδυνο θανάτου όσο και νοσηλείας για ΚΑ, οπότε και είναι επιτρεπτή η χορήγησή της σε όλα τα στάδια της ΚΑ, η οποία είναι σταθερή και με την προϋπόθεση ότι το GFR του ασθενούς είναι μεγαλύτερο από 30 ml/min [65,66]. Τα δεδομένα από την επίδραση των σουλφονουριών στην ΚΑ είναι αντιφατικά: Τα υπάρχοντα δεδομένα που αφορούν το προφίλ ασφαλείας δείχνουν ότι οι σουλφονουρίες αυξάνουν τον κίνδυνο θανάτου κατά 20-60% και τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ κατά 20-30% συγκριτικά με την μετφορμίνη [67,68]. Επίσης, η προσθήκη της σουλφονουρίας στην μετφορμίνη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση του θανάτου και των δυσμενών εκβάσεων, συγκριτικά με την προσθήκη αναστολέα της διπεπτιδυλπεπτιδάσης 4 (dipeptidylpeptidase 4, DPP-4) στην μετφορμίνη [69]. Ωστόσο, στις μελέτες UKPDS, NAVIGATOR, ADOPT δεν παρουσιάστηκε αυξημένος κίνδυνος νοσηλείας για ΚΑ από την χρήση των σουλφονουριών [70-74]. Επίσης, οι θειεζολινεδιόνες (πιογλιταζόνη και ροσιγλιταζόνη) δεν συνιστώνται σε ασθενείς με συμπτωματική ΚΑ. Όσον αφορά την χορήγηση των αναστολέων DDP-4, τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν πως: η σαξαγλιπτίνη προκαλεί αύξηση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ, η αλογλιπτίνη παρουσίασε μια αριθμητική αύξηση-μη στατιστικά σημαντική του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ [75], η λιναγλιπτίνη και η

σιταγλιπτίνη παρουσιάζουν ουδέτερη επίδραση ως προς τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ [76,77], ενώ η βιλνταγλιπτίνη έχει λίγα δεδομένα από την καρδιαγγειακή της μελέτη, που δείχνουν πως η χορήγηση της δεν είχε επίδραση στο κλάσμα εξώθησης, αλλά επηρέαζε τον τελοδιαστολικό όγκο της αριστεράς κοιλίας [78]. Όσον αφορά τους αγωνιστές του γλουκαγόνοουπεπτιδίου-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), όλοι οι αγωνιστές GLP-1 εμφάνιζαν ουδέτερη επίδραση ως προς τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ λαμβάνοντας υπ' όψιν τα δεδομένα των καρδιαγγειακών τους μελετών, οπότε και προτείνεται η προσεκτική χορήγηση τους στους διαβητικούς με ΚΑ [79-81].

Τα πλέον ευεργετικά αποτελέσματα που αφορούν την ΚΑ προέρχονται από την κατηγορία των αναστολέων SGLT-2: Η εμπαγλιφλοζίνη μειώνει τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ κατά 35% είτε εμφανίζουν είτε όχι ιστορικό ΚΑ [82]. Ανάλογα, η καναγλιφλοζίνη μείωσε τον κίνδυνο νοσηλείας για ΚΑ κατά 32% [83], ενώ η νταπαγλιφλοζίνη μείωσε στατιστικά σημαντικά το πρωτογενές σύνθετο καταληκτικό σημείο (καρδιαγγειακός θάνατος, κίνδυνος νοσηλείας για ΚΑ), η μείωση του οποίου προήλθε από την μείωση του κινδύνου νοσηλείας για ΚΑ.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗΣ ΥΠΕΡΤΑΣΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ

Για την αντιμετώπιση της αρτηριακής υπέρτασης, οι στόχοι τροποποιούνται σε συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) \leq 130 mmHg, εάν είναι ανεκτή, αλλά όχι $<$ 120 mmHg [84-86]. Για τους ασθενείς ηλικίας $>$

65 ετών ο στόχος της ΣΑΠ είναι υψηλότερος με τιμές 130-139 mmHg να θεωρούνται αποδεκτές. Η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) θα πρέπει να είναι $<$ 80mmHg αλλά όχι $<$ 70 mmHg [87]. Η ρύθμιση της ΑΠ εντός των τιμών-στόχων έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της επίπτωσης των μικρο- και μακροαγγειακών επιπλοκών.

Προκειμένου στην επίτευξη των ανωτέρω τιμών-στόχων συστήνεται η εφαρμογή υγιεινο-διαιτητικών μέτρων, με μείωση της διατροφικής πρόσληψης νατρίου $<$ 100 mmol/ημερησίως, άσκηση, απώλεια βάρους και διαίτα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά [88-90]. Εάν οι μετρήσεις της ΣΑΠ ή/και της ΔΑΠ είναι \geq 140 mmHg και \geq 90 mmHg αντιστοίχως, συστήνεται η έναρξη φαρμακευτικής αντι-υπερτασικής αγωγής. Όλα τα αντι-υπερτασικά σκευάσματα μπορούν να χρησιμοποιηθούν (με εξαίρεση τους β-αποκλειστές), προτείνεται όμως σαν πρώτη επιλογή η χρήση των αναστολέων του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης, ιδίως στους ασθενείς με βλάβη οργάνου-στόχου (αλβουμινουρία-υπερτροφία αριστεράς κοιλίας) [91-94]. Προτείνεται επίσης σαν πρώτη γραμμής θεραπεία η έναρξη αγωγής με συνδυασμό ενός αναστολέα του άξονα και είτε αναστολέα των διαύλων ασβεστίου είτε θειαζιδικό διουρητικό.

Σε ασθενείς με προδιαβήτη και υπέρταση ενθαρρύνεται η χρήση αναστολέων του άξονα έναντι β-αποκλειστών ή θειαζιδικών διουρητικών καθώς έχει δειχθεί σε μελέτες ότι κάποιοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας ελαττώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη [95-97].

Επιπλέον, οι νέες οδηγίες κάνουν αναφορά στην επίδραση που έχουν οι νεότερες αντιδιαβητικές αγωγές (SGLT-2 αποκλειστές και GLP-1 αγωνιστές) στην μείωση της αρτηριακής πίεσης και προτείνεται αυτή η επίδραση να λαμβάνεται υπόψη από τον θεράποντα, χωρίς όμως να υπάρχει προς το παρόν κάποια τροποποίηση του θεραπευτικού αλγορίθμου [98]. Τέλος, δίνεται εκ νέου έμφαση στην ανάγκη αυτομέτρησης του ασθενούς έτσι ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης.

Στην αντιμετώπιση της υπερλιπιδαιμίας στους διαβητικούς και προδιαβητικούς ασθενείς, οι στόχοι για την LDL-χοληστερόλη τροποποιούνται ως εξής: < 100 mg/dl για τους ασθενείς με μέτριο καρδιαγγειακό κίνδυνο, < 70 mg/dl για τους ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (ή μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 50%) και < 55 mg/dl και μείωση της LDL-χοληστερόλης κατά 50% για τους ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου [99-101]. Επίσης τίθεται και ως δευτερεύων στόχος η τιμή της non-HDL χοληστερόλης με στόχο < 85 mg/dl σε διαβητικούς ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και < 100 mg/dl σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [102,103].

Στον θεραπευτικό αλγόριθμο της αντιμετώπισης της υπερλιπιδαιμίας οι στατίνες αποτελούν την θεραπεία πρώτης εκλογής με δεύτερο θεραπευτικό βήμα την προσθήκη εξετιμίμπης [104]. Οι αναστολείς της proprotein convertase subtilisin / kexintype 9 (PCSK9) έχουν ένδειξη σε διαβητικούς ασθενείς πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου οι οποίοι δεν

μπορούν να επιτύχουν τις τιμές-στόχους της LDL-χοληστερόλης παρά την μέγιστη ανεκτή δόση στατίνης σε συνδυασμό με εξετιμίμπη [105-107]. Τέλος, για τους ασθενείς με τριγλυκερίδια >200mg/dl και χαμηλή HDL-χοληστερόλη συστήνονται υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες, καλή γλυκαιμική ρύθμιση και προσθήκη στην θεραπευτική αγωγή μιας φιμπράτης [108,109].

ΣΤΕΦΑΝΙΑΙΑ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Τόσο ο ΣΔ τύπου 2 όσο και ο προδιαβήτης είναι συνήθεις σε άτομα με οξεία και χρόνια στεφανιαία σύνδρομα και σχετίζονται με φτωχότερη πρόγνωση. Περίπου το 20-30% των ασθενών με ΣΝ έχουν γνωστό ΣΔ και από τους υπόλοιπους ένα ποσοστό της τάξεως του 70% έχει νεοδιαγνωσθέν ΣΔ ή διαταραχή στην ανοχή γλυκόζης όταν ελέγχεται με τεστ καμπύλης ανοχής γλυκόζης (oral glucose tolerance test, OGTT) [110-112]. Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι οι συστάσεις της δευτερογενούς πρόληψης της ΣΝ σε ασθενείς με ΣΔ βασίζονται κυρίως σε ανάλυση υποομάδων στις οποίες συμμετείχαν άτομα με και χωρίς ΣΔ [113].

Ο γλυκαιμικός έλεγχος πρέπει συστηματικά να αξιολογείται σε άτομα με ΣΝ. Ο εντατικοποιημένος γλυκαιμικός έλεγχος μπορεί να έχει πιο επιθυμητά αποτελέσματα όσον αφορά καρδιαγγειακά συμβάματα όταν πραγματοποιείται νωρίς στην εκδήλωση του ΣΔ. Έχει αποδειχθεί ότι ο γλυκαιμικός έλεγχος προλαμβάνει την έναρξη, μειώνει την εξέλιξη και σε κάποιες

περιπτώσεις αναστέλλει τις μικροαγγειακές επιπλοκές σε άτομα με ΣΔ.

Για πρώτη φορά στην ιστορία του ΣΔ έχουμε δεδομένα από μελέτες καρδιαγγειακών εκβάσεων σε ασθενείς με ΣΔ και ΣΝ και υψηλό ή πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο. Τα αποτελέσματα αφενός για τους GLP-1 αγωνιστές (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony, REWIND, PIONEER 6) και για τους SGLT-2 αναστολείς (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE, TIMI 58, CREDESCENCE) προκρίνουν τη χορήγηση των παραγόντων αυτών σε ασθενείς με ΣΔ2 και υψηλό ή πολύ υψηλό κίνδυνο για ΣΝ, όπως σε αυτούς με βλάβη οργάνου στόχου ή πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου που δεν λαμβάνουν ή λαμβάνουν ήδη μετφορμίνη.

Επιπλέον, όσον αφορά την θνησιμότητα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα των μελετών LEADER και EMPA-REG, συστήνεται η χορήγηση λιραγλουτιδης σε ασθενείς υψηλού ή πολύ υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου και εμπαιγλιφλοζινης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ΣΝ. Η εμπαιγλιφλοζινη και η δαπαγλιφλοζινη μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΣΔ και ΣΝ και σε ασθενείς που είναι υψηλό ή πολύ υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο [114-117]. Η λιραγλουτιδη, η σεμαγλουτιδη και η ντουλαγλουτιδη μειώνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα σε ασθενείς με ΣΔ και ΣΝ [117,118].

Η δευτερογενής πρόληψη ενδείκνυται σε ασθενείς με ΣΔ και ΣΝ. Δεν υπάρχουν, ωστόσο, δεδομένα που να στηρίζουν διαφορετική στρατηγική αντιαιμοπεταλιακής

αγωγής σε ασθενείς με ΣΝ με ή χωρίς ΣΔ. Η χαμηλή δόση ασπιρίνης μόνη ή σε συνδυασμό συστήνεται σε ασθενείς με ΣΔ. Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της δευτερογενούς πρόληψης. Σε υψηλού κινδύνου ασθενείς, ο συνδυασμός χαμηλής δόσης ριβαροξαμπάνης και ασπιρίνης μπορεί να είναι ωφέλιμος. Η ασπιρίνη σε συνδυασμό με μειωμένη δόση τιγκαγκρελόλης συστήνεται σε ασθενείς με ΣΔ και οξύ στεφανιαίο σύμβαμα για ένα έτος και σε εκείνους που έχουν υποβληθεί σε πρωτοπαθή αγγειοπλαστική ή αορτοστεφανιαία παράκαμψη [119, 120]. Η αντιθρομβωτική θεραπεία για επαναγγείωση δε διαφέρει ανάλογα με την παρουσία ή μη ΣΔ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, όσον αφορά στην επιλογή αντιδιαβητικής αγωγής σε ασθενείς με ΚΑ, προάγεται η χορήγηση αναστολέων SGLT-2 καθώς οδήγησαν σε στατιστικά σημαντική μείωση της νοσηλείας λόγω ΚΑ ενώ για αυτήν καθ' εαυτή θεραπεία της ΚΑ δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ διαβητικών και μη με εξαίρεση την χορήγηση της αλιοσκιρένης σε ασθενείς με ΣΔ λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών της. Σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση της υπέρτασης και της υπερλιπιδαιμίας σε ασθενείς με διαβήτη και προδιαβήτη, οι νέες κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρείας εστιάζουν σε αυστηρότερους στόχους και συνεπώς σε εντατικοποίηση της θεραπευτικής αγωγής σε σχέση με παλαιότερες οδηγίες, με τους θεραπευτικούς αλγορίθμους να μην παρουσιάζουν αξιοσημείωτες μεταβολές.

Τέλος, για την ΣΝ βάσει των αποτελεσμάτων των μελετών προάγεται η χορήγηση αγωνιστών GLP-1 και αναστολέων SGLT-2 λόγω της ευεργετικής τους επίδρασης ενώ αναφορικά με τη δευτερογενή πρόληψη

στεφανιαίας νόσου σε ΣΔ2 δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ μη διαβητικών ατόμων, με τη χαμηλή δόση ασπιρίνης μόνη ή σε συνδυασμό να είναι στην πρώτη γραμμή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Comparison of incidences of congestive heart failure in older African-Americans, Hispanics, and whites. *Am J Cardiol.* 1999;84:611-612.
2. Chen YT, Vaccarino V, Williams CS, Butler J, Berkman LF, Krumholz HM. Risk factors for heart failure in the elderly: a prospective community-based study. *Am J Med.* 1999;106:605-612.
3. 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 Coll Cardiol.* 2000;35:1628-1637.
4. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-1335.
5. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232-242.
6. Rosenstock J, Perkovic V, DK, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al.; CARMELINA Investigators. 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.
7. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, et al. CARMELINA Investigators. 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.
8. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation.* 2014;130:1579-1588.
9. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2015;373:2247-2257.

10. Mann JFE, Orsted D, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al.; LEADER Steering Committee ; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839-848.
11. Marso SP, Bain SCT, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
13. Castagno D, Baird-Gunning J. Intensive glycemic control has no impact on the risk of heart failure in type 2 diabetic patients: evidence from a 37,229 patient meta-analysis. *Am Heart J*. 2011;162:938-948.
14. Boonman-de Winter LJ, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012;55:2154-2162.
15. Nichols GA, Gullion C, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*. 2004;27:1879-1884.
16. 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.
17. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, et al. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes*. 2010;59:2020-2026.
18. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geriatrico Regione Campania Group. *Diabetes Metab*. 1997;23:213-218.
19. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991;325:293-302.
20. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet*. 2003;362:767-771.

21. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
22. 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.
23. Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, Nicolosi GL, et al. ; GISSI-HF Investigators. Prognostic impact of diabetes and prediabetes on survival outcomes in patients with chronic heart failure: a post-hoc analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005156.
24. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, et al.; TRUE-AHF Investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017;376:1956-1964.
25. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-766.
26. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al.; ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. 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.
27. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al.; ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. 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.
28. Demant MN, Gislason GH, Køber L, Vaag A, Torp-Pedersen C, Andersson C. Association of heart failure severity with risk of diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2014;57:1595-1600.
29. Cavender MA, Steg PG; REACH REGISTRY Investigators. 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.

30. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:1404-1416.
31. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MMY, Køber L, Solomon SD, Granger CB, et al.; CHARM Investigators and Committees. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31:545-549.
32. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren 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.
33. 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.
34. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet.* 2003;362:777-781.
35. Triposkiadis F, Giamouzis, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, et al. Reframing the association and significance of co-morbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:744-758.
36. Pavlovic A, Polovina M, Ristić A, Seferović JP, Veljić I, Simeunović D, et al. Long-term mortality is increased in patients with undetected prediabetes and type-2 diabetes hospitalized for worsening heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J PrevCardiol.* 2019;26:72-82.
37. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al.; Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). 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.
38. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36:1718-1727.
39. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, Wright AD, Turner RC, Holman RR. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:412-419.

40. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:699-703
41. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Erhayim B, Ripley DP, Dobson LE, 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.
42. Gheorghide M, Bohm M, Greene SJ, Fonarow GC, Lewis EF, Zannad F, et al.; ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013;309:1125-1135.
43. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot JS, 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.
44. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, Held P, Michelson EL, Olofsson B, et al.; CHARM Investigators and Committees. 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.
45. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Køber L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:83-89.
46. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, et al.; HEAAL Investigators. 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.
47. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1414-1421.
48. Moya LA, Pfeffer MA, Wun CC, Davis BR, Geltman E, Hayes D, et al.; SAVE Investigators. Uniformity of captopril benefit in the SAVE Study: subgroup analysis. *Survival and Ventricular Enlargement Study*. *Eur Heart J*. 1994;15:2-8; discussion 26-30.
49. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, 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 Coll Cardiol.* 2003;41:1529-1538.

50. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardio.* 2005;46:821-826.

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

52. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al.; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21

53. Filippatos G, Anker SD, Böhm M, Gheorghiu M, Køber L, Krum H, et al. A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2016;37:2105-2114.

54. Kolkhof P, Jaisser F, Kim SY, Filippatos G, Nowack C, Pitt B. Steroidal and novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure and cardiovascular diseases: comparison at bench and bedside. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;243:271-305.

55. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F et al.; Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypokalemia and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail.* 2014;7:573-579.

56. Young JB. The global epidemiology of heart failure. *Med Clin North Am.* 2004;88:1135-1143.

57. 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(1).

58. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:333-340.

59. Bobbio M, Ferrua S, Catalano E, Grassi G, Massobrio N, Pinach S, et al.; BRING-UP Investigators. Survival and hospitalization in heart failure patients with or without diabetes treated with beta-blockers. *J Card Fail.* 2003;9:192-202.

60. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, et al.; MERIT-HF Study Group. 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.
61. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. 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.
62. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al.; COPERNICUS Study Group. 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.
63. Abdul-Rahim AH, MacIsaac RL, Jhund PS, Petrie MC, Lees KR, McMurray JJ; VICCTA-Heart Failure Collaborators. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: an analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol.* 2016;209:310-316.
64. Faris RF, Flather M. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:CD003838.
65. 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.
66. 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.
67. 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 sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol.* 2009;46:145-154.
68. 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
69. Eriksson JW, Bodegard J, Nathanson D, Thuresson M, Nyström T, Norhammar A. Sulphonylurea compared to DPP-4 inhibitors in combination with metformin carries increased

risk of severe hypoglycemia, cardiovascular events, and all- cause mortality. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;117:39-47.

70. 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.

71. 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: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2011;11:115-128.

72. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, et al.; RECORD Study Team. 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.

73. American Diabetes Association. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care.* 2018;41:S86-S104.

74. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232-242.

75. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al.; CARMELINA Investigators. 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.

76. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, et al.; VIVID Trial Committees and Investigators. 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.

77. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, Wilson LM, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;164:740-751.

78. Scheen AJ, Paquot N. Metformin revisited: a critical review of the benefit-risk balance in at-risk patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2013;39:179-190.

79. Bain S, Druyts E, Balijepalli C, Baxter CA, Currie CJ, Das R, et al. Cardiovascular events and all-cause mortality associated with sulphonylureas compared with other antihyperglycaemic drugs: a Bayesian meta-analysis of survival data. *Diabetes ObesMetab.* 2017;19:329-335.

80. Zinman B, Wanner C; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
81. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). *Circulation*. 2018;137:323-334.
82. 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.
83. 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 Hypertens*. 2016;34:613-622.
84. 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 Hypertens*. 2017;35: 922-944.
85. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-3104
86. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, Appel LJ, Bray GA, Harsha D, et al.; DASH Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med*. 2001;344:310.
87. Kastorini CM, 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.
88. Toledo E, Hu FB, Estruch R, Buil-Cosiales P, Corella D, Salas-Salvadó J, et al. Effect of the Mediterranean diet on blood pressure in the PREDIMED trial: results from a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2013;11:207.
89. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al.; LIFE Study Group. 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.

90. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A; CAPPP Study Group. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/ beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care*. 2001;24:2091-2096.
91. Ostergren J, Poulter NR, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Beevers G, et al.; ASCOT Investigators. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes. *J Hypertens*. 2008;26:2103-2111.
92. Weber MA, Bakris GL, Weir M, Kjeldsen SE, Devereux RB, Velazquez EJ, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:7785
93. Tocci G, Paneni F, Sciarretta S, Ferrucci A, Kurtz T, Mancia G, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers and diabetes: a meta-analysis of placebo-controlled clinical trials. *Am J Hypertens*. 2011;24:582-590.
94. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355: 1551-1562.
95. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362:1477-1490.
96. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. 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.
97. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670-1681.
98. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Kearney PM, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, 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.
99. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, 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.
100. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, Brook R, Couture P, Lawler PR, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, nonHDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc*. 2014;3:e000759.

101. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L. 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.
102. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; Fourier Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-1722.
103. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:941-950.
104. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; Odyssey Outcomes Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-2107.
105. Ray KK, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Bittner VA, Budaj AJ, et al.; Colhoun HM Committees OO, Investigators. 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.
106. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam M, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-1574
107. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D, et al.; FIELD Study Investigators. 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.
108. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons M, et al.; Euro Heart Survey Investigators. 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.
109. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-3087.

110. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-2128.
111. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, et al.; EMPA-REG OUTCOMEVR trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOMEVR trial. *Eur Heart J*. 2016;37:1526-1534.
112. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, Mahaffey KW, Fulcher G, Meininger G, et al.; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozincardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): a randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes ObesMetab*. 2017;19:387-393.
113. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644-657.
114. Wiviott SD, Raz, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, et al.; DECLARETIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357.
115. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834-1844.
116. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1901118.
117. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Furtado RHM, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:2022-2031.
118. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019;394:121-130.
119. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, et al.; PLATO Study Group. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a

substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur HeartJ. 2010;31:3006-3016.

120. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019;40:87165.

Management of diabetic patients according to the new guidelines of European society of Cardiology

Styliani Papantoniou¹, Athanasia K. Papazafiropoulou¹, Elias Georgopoulos¹, Eleni-Margarita Tzouganatou¹, Andreas Melidonis², Alexandros Kamaratos¹

¹First Department of Internal Medicine and Diabetes Center, Tzaneio General Hospital, Piraeus,

²Diabetes and Cardiometabolic Center, Metropolitan Hospital, Piraeus, Greece

ABSTRACT

Recently, the European society of Cardiology (ESC) announced the new guidelines for the prevention and management of cardiovascular disease, hypertension, coronary disease and dyslipidaemia especially in diabetic patients. Comparing with previous guidelines, there are stricter targets for management of lipids, arterial pressure and moreover, new therapeutic anti-diabetic agents are preferable for patients with cardiovascular disease. This is the third set of Guidelines produced by the ESC in collaboration with the European Association for the study of Diabetes (EASD), designed to provide guidance on the management and prevention of cardiovascular disease in subjects with, and at risk of developing, diabetes mellitus.



Keywords: cardiovascular disease, coronary disease, heart failure with preserved ejection fraction



Citation

S. Papantoniou, A. K. Papazafiropoulou, E. Georgopoulos, E-M. Tzouganatou, A. Melidonis, A.Kamaratos. Management of diabetic patients according to the new guidelines of European society of Cardiology. *Scientific Chronicles* 2019; 24(4): 580-600

Συγγραφέας επικοινωνίας: Αθανασία Κ. Παπαζαφειροπούλου, E-mail: pathan@ath.forthnet.gr