

ESC Džepno izdanje preporuka

2019 ESC Preporuke za lečenje dijabetesa, predijabetesa i kardiovaskularnih bolesti. *

Radna Grupa za dijabetes, pre-dijabetes i kardiovaskularne bolesti Evropskog Udruženja Kardiologa (ESC) i Evropske Asocijacije za Proučavanje Dijabetesa (EASD)
Razvijeno u saradnji sa Evropskom Asocijacijom za Proučavanje Dijabetesa (EASD)

Predstavljajući ispred ESC-a

Francesco Cosentino

Cardiology Unit
Department of Medicine Solna
Karolinska Institutet &
Karolinska University Hospital
171 76 Stockholm, Sweden
Tel: +46 8 517 72 245
Fax: +46 8 34 49 64
Email: francesco.cosentino@ki.se

Predstavljajući ispred EASD

Peter J. Grant

University of Leeds/Leeds Teaching
Hospitals NHS Trust
Leeds Institute of Cardiovascular and
Metabolic Medicine
LIGHT Laboratories, Clarendon Way Leeds
LS2 9JT, United Kingdom
Tel: +44 1133438585 / +44 7809605191
Email: p.j.grant@leeds.ac.uk

Članovi radne grupe:

Victor Aboyans (Francuska), Clifford J. Bailey¹ (Velika Britanija), Antonio Ceriello¹ (Italija), Victoria Delgado (Holandija), Massimo Federici¹ (Italija), Gerasimos Filippatos (Grčka), Diederick E. Grobbee (Holandija), Tina Birgitte Hansen (Danska), Heikki V. Huikuri (Finska), Isabelle Johansson (Švedska), Peter Jüni (Kanada), Maddalena Lettino (Italija), Nikolaus Marx (Nemačka), Linda G. Mellbin (Švedska), Carl J. Östgren (Švedska), Bianca Rocca (Italija), Marco Roffi (Švajcarska), Naveed Sattar¹ (Velika Britanija), Petar M. Seferovic (Srbija), Miguel Sousa-Uva (Portugalija), Paul Valensi (Francuska), David C. Wheeler¹ (Velika Britanija).

¹Predstavnici EASD.

Tela ESC koja su učestvovala u kreiranju ovog dokumenta:

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

Saveti: Savet za primarnu kardiovaskularnu negu, Savet za hipertenziju

Radne grupe: Aorta i periferna vaskularna bolest, Kardiovaskularna hirurgija, Tromboza.

Tehnička podrška ESC:

Veronica Dean, Laetitia Flouret, Catherine Després, Sophia Antipolis, France

Posebno se zahvaljujemo Massimo Francesco Piepoli na finalnoj korekturi džepnog izdanja preporuka.

*Adaptirano iz "2019 ESC Guidelines on Diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases" (*European Heart Journal*, 2019 - doi/10.1093/eurheartj/ehz486).

Prevodilac: Biljana Parapid

Sadržaj

1. Uvod.....	4
Šta je novo u verziji 2019?	4
2. Dijagnoza dijabetesa i pre-dijabetesa	11
3. Procena kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa dijabetesom i pre-dijabetesom	13
3.1 Diabetes, pre-dijabetes i kardiovaskularni rizik.	13
3.2. Stratifikacija kardiovaskularnog rizika kod osoba sa dijabetesom.	15
3.3 Stratifikacija kardiovaskularnog rizika kod osoba sa pre-dijabetesom.	15
3.4 Klinička procena kardiovaskularnog oštećenja	15
4. Prevencija kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata sa dijabetesom i pre-dijabetesom	17
4.1 Životni navike	17
4.2 Glukoza.	19
4.3 Krvni pritisak.	20
4.4 Lipidi	23
4.5. Trombociti	25
4.6 Multifaktorski pristupi	26
5. Zbrinjavanje koronarne bolesti	28
5.1 Medikamentna terapija	29
5.2 Revaskularizacija	39
6. Srčana insuficijencija i dijabetes	41
6.1 Fenotipovi disfunkcije leve komore u dijabetesu	41
6.2 Terapija srčane insuficijencije kod obolelih od dijabetes melitus	42
6.3 Uticaj oralnih hipoglikemika na srčanu insuficijenciju	42
7. Aritmije: atrijalna fibrilacija, komorskse aritmije i naprasna srčana smrt ..	45
8. Bolesti aorte i perifernih arterija	47
8.1. Arterijska bolest donjih ekstramiteta	47
8.2 Bolest karotidnih arterija.	49
9. Hronična bolest bubrega u dijabetesu	51
10. Individualizovan pristup nezi pacijenta	55

Tabela 1. ESC klase preporuka

	Definicija	Terminologija
Klasa I	Dokazi i/ili opšta saglasnost da je data terapija ili procedura korisna i efikasna.	Preporučuje se ili je indikovano
Klasa II	Kontradiktorni dokazi i/ili razlika u mišljenju o koristi/efikasnosti date terapije ili procedure.	
Klasa IIa	Težina dokaza/značaj mišljenja govori u prilog koristi/efikasnosti.	Treba uzeti u obzir
Klasa IIb	Korist/efikasnost se bazira na manje ustanovljenim dokazima/mišljenjima.	Može se uzeti u obzir
Klasa III	Postoje dokazi ili opšta saglasnost da data terapija ili procedura nije korisna/efikasna, a u nekim slučajevima može biti štetna.	Ne preporučuje se

©ESC

Tabela 2 ESC nivoi dokaza

Nivo dokaza A	Podaci dobijeni iz više randomizovanih kliničkih studija ili meta-analiza.
Nivo dokaza B	Podaci dobijeni iz pojedinačnih randomizovanih kliničkih studija ili velikih ne-randomizovanih studija.
Nivo dokaza C	Konsenzus o mišljenju eksperata i/ili male studije, retrospektivne studije, registiri.

©ESC

1. Uvod

Ovo je treći set smernica načinjen od strane Evropskog Udruženja kardiologa (ESC) u saradnji sa Evropskim udruženjem za proučavanje dijabetesa, dizajnirane da obezbede vodič u zbrinjavanju i prevenciji kardiovaskularnih bolesti (CVD) kod pacijenata sa ili u riziku da razviju dijabetes melitus. Poslednji vodiči iz ove oblasti štampani su u EHJ 2013. Godine. Interval između pripreme prethodnih vodiča i aktuelnog dokumenta je bio relativno kratak, ali ispunjen dobijanjem velikog broja novih dokaza neophodnih zdravstvenim radnicima za adekvatno sprovođenje svakodnevne kliničke prakse.

Prevalenca DM širom sveta nastavlja da raste, dosegnuvši čak 10% populacije u zemljama kao što su Kina i Indija, koje su već usvojile stilove života zapadne civilizacije. U 2017, blizu 60 miliona odraslih Evropljana se smatralo da ima T2DM - pola nedijagnostikovano - i uticaj ovog stanja na CV zdravlje pojedinaca i njihovih potomaka predstavlja dalji izazov sa stanovišta javnog zdravlja koji agencije pokušavaju da globalno kontrolišu.

Naglasak vodiča iz 2019 je na pružanju informacija o tekućem vrhunskom načinu prevencije i zbrinjavanja efekata DM na srce i krvne sudove.

Šta je novo u verziji 2019?

Šta je novo?

Promene u preporukama

2013	2019
Ciljne vrednosti BP	
Ciljni BP <140/85 mmHg za sve	Individualizovanje ciljne vrednosti BP SBP do 130 mmHg i, ako se dobro podnosi <130 mmHg, ali <120 mmHg Kod starijih >65 godina, ciljni SBP je 130-139 mmHg DBP do <80 mmHg ali ne <70 mmHg
	Lečeni SBP < 130/80 mmHg kod pacijenata sa visokim rizikom za cerebrovaskularne događaje i dijabetesnu nefropatiju

Šta je novo? (nastavak)

Promene u preporukama

2013	2019
Ciljne vrednosti lipida	
Kod DM visokog CV rizika, ciljni LDL-C je <2,5mmol/L (<100mg/dL)	Kod pacijenata sa T2DM umerenog CV rizika, ciljni LDL-C je <2,5mmol/L (<100mg/dL)
Kod DM vrlo visokog CV rizika, ciljni LDL-C je <1,8mmol/L (<70mg/dL)	Kod pacijenata sa T2DM visokog CV rizika ciljni LDL-C je <1,8mmol/L (<70mg/dL)
	Kod pacijenata sa T2DM vrlo visokog CV rizika ciljni LDL-C je <1,4mmol/L (<55mg/dL)
Anitrombocitna terapija	
Aspirin u primarnoj prevenciji se ne preporučuje kod DM niskog CVD rizika	Aspirin (75-100 mg/dan) u primarnoj prevenciji može se uzeti u obzir kod pacijenata sa DM veoma visokog/visokog rizika, a u odsustvu jasnih kontraindikacija
	Aspirin u primarnoj prevenciji se ne preporučuje kod DM umerenog CVD rizika
Hipoglikemijska terapija	
Metformin treba smatrati terapijom prvog izbora kod pacijenata sa DM	Metformin treba razmotriti kod gojaznih pacijenata sa T2DM bez CVD i umerenog CV rizika
Revaskularizacija	
DES pre nego BMS u DM	Iste tehnike kod pacijenata sa i bez DM (vidi 2018 ESC/EACTS preporuke za revaskularizaciju miokarda)

Šta je novo? (nastavak)

Promene u preporukama

2013	2019	
Revaskularizacija (nastavak)		
PCI se može razmatrati alternativom CABG kod pacijenata sa DM i manje kompleksnom CAD (SYNTAX skor ≤ 22)	1- ili 2-sudovna CAD, bez proksimalne LAD	
	CABG	PCI
	1- ili 2-sudovna CAD, sa proksimalnom LAD	
	CABG	PCI
	3-sudovna CAD, niske kompleksnosti	
	CABG	PCI
CABG se preporučuje kod kompleksne CAD (SYNTAX >22)	CAD glavnog stabla, niske kompleksnosti	
	CABG	PCI
	3-sudovna CAD srednje ili visoke kompleksnosti	
	CABG	PCI
	CAD glavnog stabla srednje kompleksnosti	
	CABG	PCI
Visoka kompleksnost	CABG	PCI
	CABG	PCI
Zbrinjavanje aritmija		
Oralna antikoagulacija u AF (paroksizmalnoj ili perzistentnoj)		
VKA NOAC (npr. dabigatran, rivaroxaban, apixaban)	Preferenca NOAC (npr. dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban)	

2019 nove preporuke

Procena CV rizika

EKG u miru kod pacijenata sa DM i hipertenzijom ili sumnjom na CVD

Karotidni ili femoralni ultrazvuk za detekciju plaka kao modifikator CV rizika

Skrining za CAD koronarnom CT angiografijom i funkcionalnim imidžingom

CAC scoring kao modifikator rizika

ABI kao modifikator rizika

IMT karotidnim ultrazvukom se ne preporučuje u proceni CV rizika

Prevenција CVD

Intervencija u životnim navikama sa ciljem odlaganja/prevenције prelaska pre-DM u T2DM

Kontrola glikemije

Korišćenje samokontrole glikemije u cilju olakšane optimizacije kontrola glikemije u T2DM

Hipoglikemiju treba izbegavati

Kontrola BP

Promene životnih navika u hipertenziji treba ohrabrivati

Blokeri RAAS pre nego beta blokeri/diuretici za kontrolu BP u pre-DM

Lečenje započeti kombinacijom RAAS blokera sa blokatorom kalcijumskih kanala ili tiazidnom/diuretiku nalik tiazidnom

Samokontrola BP u kućnim uslovima se ohrabruje kod pacijenata sa DM

24h- ABPM za procenu BP i korekciju antihipertenzivne terapije

Dislipidemije

Kod pacijenata sa veoma visokim rizikom, sa stalno visokim LDL-C uprkos terapiji maksimalno toerisanoj dozi statinima u kombinaciji sa ezetimibe ili kod pacijenata sa intolerancijom na statine PCSK9 inhibitor se preporučuje

Statini se mogu razmatrati kod asimptomatskih pacijenata sa T1DM starosti >30 godina

Statini se ne preporučuju ženama u generativnom periodu

2019 nove preporuke (nastavak)

Antitrombotična i antitrombotska terapija

Konkomitantno korišćenje inhibitora protonskih pumpi se preporučuju kod pacijenata na monoterapiji aspirinom, DAPT ili oralnoj antikoagulantnoj monoterapiji koji imaju visok rizik od gastrointestinalnog krvarenja

Produžena DAPT više od 12 meseci pa do 3 godine se može razmatrati kod pacijenata sa DM veoma visokog rizika koji su tolerisali DAPT bez većih hemoragijskih komplikacija

Hipoglikemijska terapija

Empagliflozin, canagliflozin ili dapagliflozin se preporučuju kod pacijenata sa T2DM i CVD ili T2DM veoma visokog/visokog CV rizika, a u cilju smanjenja CV događaja

Empagliflozin se preporučuje kod pacijenata sa T2DM i CVD u redukciji smrtnog rizika

Liraglutid, semaglutid ili dulaglutide se preporučuju kod pacijenata sa DM i CVD ili T2DM veoma visokog/visokog CV rizika, a u cilju smanjenja CV događaja

Saksagliptin se ne preporučuje kod pacijenata sa T2DM i visokog rizika za HF

Revaskularizacija

Iste tehnike revaskularizacije se primenjuju kod pacijenata sa i bez DM

Lečenje HF u DM

Terapija uređajima sa ICD, CRT ili CRT-D

Sakubitril/valsartan umesto ACEI kod HFrEF i DM koji ostaje simptomatski uprkos terapiji sa ACEI, beta-blokatorima, i antagonistima mineralokortikoidnih receptora

CABG kod HFrEF i DM i kod dvo- i tro-sudovnom CAD

Ivabradin kod pacijenata sa HF i DM u sinusnom ritmu i sa srčanom frekvencijom u mirovanju ≥ 70 b.p.m u slučaju prisustva simptoma i posle celokupne HF terapije

Aliskiren (direktni inhibitor renina) kod HFrEF i DM se ne preporučuje

2019 nove preporuke (nastavak)

Lečenje DM sa ciljem smanjenja rizika za HF

SGLT2 inhibitor (empagliflozin, kanagliflozin i dapagliflozin) za smanjenje rizika od HF hospitalizacije

Metformin kod pacijenata sa DM i HF ako je eGRF > 30 mL/min/1,73 m²

GLP1-RA i DPP4 inhibitori sitagliptin i linagliptin imaju neutralni efekat na rizik od HF

Insulinska terapija kod HF

DPP4 inhibitor saksagliptin kod HF se ne preporučuje

Tiazolidindioni (pioglitazon, rosiglitazon) kod HF se ne preporučuje

Zbrinjavanje aritmija

Pokušaji da se dijagnostikuje strukturalna bolest srca kod pacijenata sa DM sa čestim prevremenim ventrikularnim kontrakcijama

Hipoglikemije treba izbegavati jer može izazvati aritmije

Postavljanje dijagnoze i lečenje LEAD

Nisko-dozni rivaroksaban 2,5mg dva puta dnevno plus aspirin 100mg jednom dnevno kod pacijenata sa DM i simptomatskom LEAD

Zbrinjavanje CKD

SGLT2 inhibitori za smanjenje progresije u dijabetičnu bolest bubrega

Revidirani koncepti 2019

Procena rizika u DM i pre-DM

Klasifikacija CV rizika (umeren do veoma visok rizik) adaptirano iz 2016 ESC preporuka o CVD prevenciji u kliničkoj praksi na okvir DM (videti deo 3.2)

Način života

Umereno konzumiranje alkohola ne treba promovisati kao sredstvo za zaštitu od CVD

Kontrola BP

Detaljne preporuke za individualne ciljne vrednosti BP su sad obezbeđene

2019 nove preporuke (nastavak)

Hipoglikemijska terapija (promena paradigmi nakon skorašnjih CVOT)

Po prvi put imamo dokaze iz nekoliko CVOT koje govore o CV prednosti od korišćenja SGLT2 inhibitora i GLP1-RA kod pacijenata sa CVD ili sa veoma visokim/visokim CV rizikom

Revaskularizacija

Preporuke su se proširile nakon dodavanja nekoliko RCT, i izbor između CABG i PCI zavisi od kompleksnosti CAD

HF

Terapijske preporuke su unapređene nakon pozitivnih rezultata iz CVOT

PAD

Novi dokazi o dijagnostičkim metodama i zbrinjavanju

CKD

CKD klasifikacija po eGFR i albuminuriji se predstavlja da bi stratifikovala ozbiljnost bolesti i bila vodič za terapiju

I**Ila****Ilb****III**

©ESC

ABPM = ambulatorni monitoring arterijskog krvnog pritiska; ACEI = inhibitori ACE; AF = atrijalna fibrilacija; BMS = metalni stentovi; BP = krvni pritisak; CABG = hirurška revaskularizacija miokarda; CAC = koronarni arterijski kalcijum; CAD = koronarna bolest; CKD = hronična bubrežna bolest; CRT = resinhronizaciona terapija; CRT-D = resinhronizaciona terapija uz implantabilni kardioverter defibrilator; CT = kompjuterizovana tomografija; CV = kardiovaskularni; CVD = kardiovaskularna oboljenja; CVOT = studije kardiovaskularnih ishoda; DAPT = dvojna antiagregaciona terapija; DBP = dijastolni krvni pritisak; DES = stentovi obloženi lekovima; DM = dijabetes melitus; DPP4 = dipeptidil peptidaza-4; EACTS = Evropsko Udruženje Kardiorakalnih Hirurga; ECG = elektrokardiogram; eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije; ESC = Evropsko Udruženje Kardiologa; GLP1-RA = glukagonu-sličan peptidni-1 receptorski agonist; HF = srčana insuficijencija; HFrEF = srčana insuficijencija sa redukovanom ejakcijom; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; LAD = prednja descendna koronarna arterija; LDL-C = LDL holesterol; LEAD = vaskularna bolest donjih ekstremiteta; NOAC = novi oralni antikoagulansi nezavisni od antagonista vitamina K; PAD = periferna arterijska vaskularna bolest; PCI = perkutana koronarna intervencija; PCSK9 = protein konvertaza subtilizin/keksin tip 9; RAAS = renin-angiotenzin-aldosteron sistem; RCT = randomizovana kontrolisana studija; SBP = sistolni krvni pritisak; SGLT2 = natrijum-glukoza kotransporter-2; SYNTAX = Sinergija između perkutane koronarne intervencije sa TAXUS i kardiohirurgijom; T1DM = tip 1 dijabetes melitus; T2DM = tip 2 dijabetes melitus; VKA = antagonist vitamina K.

2. Dijagnoza dijabetesa i pre-dijabetesa

DM se karakteriše prisustvom hiperglikemije našte zbog redukcije u sekreciji insulina (Tip 1 dijabetes) ili insulinskog dejstva (Tip 2 dijabetes). Bitno je da se dijabetes dijagnostikuje zato što akutna hiperglikemija može biti simptomatska (gubitak na težini, žeđ, umor) i u hroničnom obliku je udružena sa razvojem mikrovaskularne (oči, nervi, bubreg) i makrovaskularne (srce, mozak, periferni krvni sudovi) bolesti. U ambulantnim uslovima, HbA1c i glukoza našte često dovoljni za postavljanje adekvatne dijagnoze dijabetesa, dok sa druge strane, u bolničkim uslovima koronarne jedinine, na primer, oralni test tolerancije glukoze može da pruži dalje korisne informacije.

Tabela 3 Dijagnostički kriterijumi za DM i pre-DM po 2006/2011 WHO i 2019 ADA

Dijagnoza/ Merenje	WHO 2006/2011	ADA 2019
DM		
HbA1c	Može se koristiti Ako se meri, $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)	Preporučuje se $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol)
FPG	Preporučuje se ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) Ili	≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL) Ili
2hPG	≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)	≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)
RPG	Simptomi uz ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)	Simptomi uz ≥ 11.1 mmol/L (≥ 200 mg/dL)
IGT		
FPG	< 7.0 mmol/L (< 126 mg/dL)	< 7.0 mmol/L (< 126 mg/dL)
2hPG	≥ 7.8 do < 11.1 mmol/L (≥ 140 -200 mg/dL)	≥ 7.8 do < 11.0 mmol/L (≥ 140 -199 mg/dL)

Tabela 3 Dijagnostički kriterijumi za DM i pre-DM po 2006/2011 WHO i 2019 ADA (nastavak)

Dijagnoza/ Merenje	WHO 2006/2011	ADA 2019
IFG		
FPG	6.1 to 6.9 mmol/L (110 to 125 mg/dL)	5.6 to 6.9 mmol/L (100 to 125 mg/dL)
2hPG	<7.8 mmol/L (<140 mg/dL)	<7.8 mmol/L (<140 mg/dL)

©ESC

WHO = Svetska zdravstvena organizacija; ADA = Američka asocijacija za dijabetes; DM = dijabetes melitus; FPG = glikemija našte; 2hPG = 2h glikemija; IFG - oštećena glikemija našte; IGT = intolerancija glukoze; HbA1c = hemoglobin A1c; RPG = nasumično uzorkovana vrednost glikemije

Preporuke za postavljanje dijagnoze poremećaja metabolizma glukoze

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporučuje se da skrining za potencijalni T2DM kod pacijenata sa CVD započne sa HbA1c i FPG, i da se OGTT doda ako su HbA1c i FPG bez zaključka.	I	A
Preporučuje se da se OGTT koristi za dijagnostikovanje IGT.	I	A
Preporučuje se da se dijagnoza DM bazira na HbA1c i/ili FPG, ili na OGTT ako i dalje postoji sumnja	I	B

©ESC

CVD = kardiovaskularna oboljenja; DM = dijabetes melitus; FPG = glikemija našte; HbA1c - hemoglobin A1c; IGT = intolerancija glukoze; OGTT = oralni test tolerancije glukoze; T2DM = tip 2 dijabetes melitus.

^aKlasa preporuka- ^bNivo dokaza.

3. Procena kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa dijabetesom i pre-dijabetesom

Ključne poruke

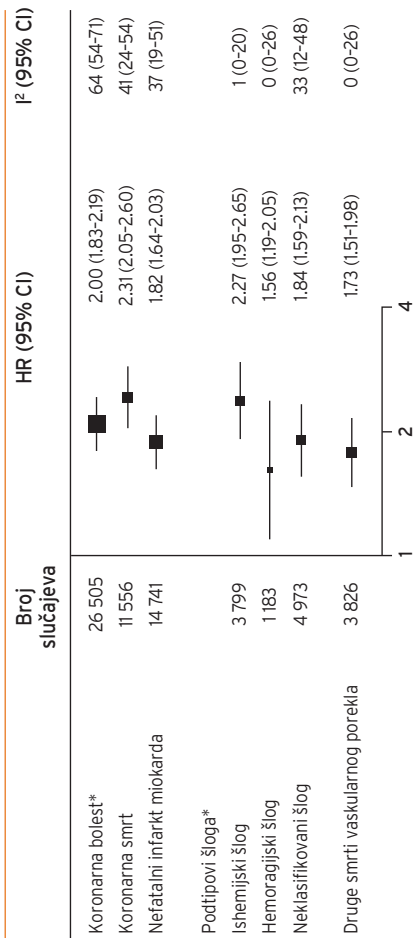
- Rutinska procena mikroalbuminurije treba da se izvodi radi identifikacije pacijenata koji su u riziku da razviju renalnu disfunkciju i/ili CVD.
- Elektrokardiogram u miru (ECG) je indikovano kod pacijenata sa DM i hipertenzijom ili ako je suspektna CVD.
- Druga ispitivanja, kao što su transtorakalna ehokardiografija, kalcijum skor koronarnih arterija (CAC), indeks odnosa članka i nadlaktice (ABI), mogu biti razmatrani kao testovi za ispitivanje strukturalne bolesti srca ili kao modifikatori rizika kod onih sa umerenim ili visokim rizikom za CVD.
- Rutinska procena novih biomarkera se ne preporučuje za stratifikaciju CV rizika.

3.1 Diabetes, pre-dijabetes i kardiovaskularni rizik

DM uopšte udvostručuje rizik za vaskularne događaje nezavisno od prisustva drugih faktora rizika koji su veći kod žena. Rizik se povećava kod onih sa dugogodišnjim DM i sa mikrovaskularnim komplikacijama. Kod T1DM rani početak sa 1-10 godina starosti dovodi do gubitka 17,7 godina života kod žena i 14,2 godina života kod muškaraca. Kod T2DM, kontrola glikemije i renalne komplikacije su glavne determinante CVD ishoda. Ovi rezultati naglašavaju potrebu za intenzivnim zbrinjavanjem faktora rizika u obe grupe.

Slika 1. HR za vaskularne ishode kod pacijenta sa vs. bez DM na početku praćenja, bazirano na analizi 530 083 pacijenata.

HR su prilagođeni za uzrast, pušenje, BMI i sistolni BP i - gde je bilo adekvatno - stratifikovani za pol u eksperimentalnoj grupi. Ukupan broj od 208 kardiovaskularnih ishoda koji su doprineli ukupnom broju ishoda, nisu doprineli ukupnom broju koronarnih smrti i smrti usled nefatalnog ishoda miokarda, jer je bilo <11 ishoda u pojedinim studijama.



CI = interval poverenja, HR = odnos rizika. aUključuje fatalne i nefatalne događaje.

3.2. Stratifikacija kardiovaskularnog rizika kod osoba sa dijabetesom

Oboleli od DM i CVD, ili DM sa oštećenjem ciljnih organa ili 3 ili više glavna faktora rizika su u veoma visokom riziku (10-godišnji rizik od CVD smrti >10%). Osobe sa ranim početkom T1DM su isto u veoma visokom CV riziku. Većina ostalih sa DM su u visokom riziku (10-godišnji rizik od CVD smrti 5-10%), sa izuzetkom kod mladih pacijenata (starosti <35 godina) sa T1DM kratkog trajanja <10 godina i T2DM starosti <50 godina sa DM trajanja <10 godina i bez glavnih faktora rizika, koji su u umerenom riziku. Kod DM, ženski pol ne pruža zaštitu od rane CVD.

Tabela 4. Kategorije CV rizika kod pacijenata sa DM^a

Veoma visok rizik	Pacijenti sa DM i ustanovljenim CVD Ili drugi ciljni organ oštećen ^b Ili tri ili više glavnih faktora rizika ^c Ili rani početak T1DM dugog trajanja (>20 godina)
Visok rizik	Pacijenti sa DM trajanja ≥10 godina bez oštećenja ciljnog organa plus bilo koji drugi dodatni faktor rizika
Umeren rizik	Mladi pacijenti (T1DM <35 godina; T2DM <50 godina) sa DM trajanja <10 godina, bez drugih faktora rizika

©ESC

CV = kardiovaskularni; CVD = kardiovaskularna oboljenja; DM = dijabetes melitus; T1DM = tip 1 dijabetes melitus; T2DM = tip 2 dijabetes melitus. ^aModifikovano iz 2016 Evropskih preporuka za prevenciju kardiovaskularnih oboljenja u kliničkoj praksi, ^bProteinurija ili bubrežno oštećenje definisano kao eGFR od 30 mL/min/1.73 m², hipertrofija leve komore, retinopatija - ^cUzrast, pušenje, visok BP, povišeni lipidi, gojaznost.

3.3 Stratifikacija kardiovaskularnog rizika kod osoba sa pre-dijabetesom

Osobe bez CVD koji imaju pre-DM nisu nužno povećanog CV rizika, ali zahtevaju skoring rizika za, i zbrinjavanje od, CVD kao u opštoj populaciji.

3.4 Klinička procena kardiovaskularnog oštećenja

Biomarkeri. Dodavanje cirkulišućih biomarkera proceni CV rizika ograničenog je kliničkog značaja. Stratifikacija visoko-senzitivnih troponina T (hsTnT) za procenu 10-godišnjeg CV mortaliteta ne povećava diskriminativnu moć. Albuminurija se povezuje sa povećanim rizikom od CVD i hronične bolesti bubrega (CKD) u oba T1DM i T2DM. Merenje albuminurije može da najavi CKD i zahteva renoprotektivne intervencije.

Elektrokardiografija. ECG u mirovanju može da registruje nemu ishemiju, dok detekcija povišene srčane frekvence u mirovanju i aritmije, mogu pomoći zbrinjavanje.

Kombinacija ECG tokom fizičke aktivnosti i imidžing tehnike pruža fundamentalno dijagnostički i prognostički značaj kod DM.

Imidžing tehnike. Ehokardiografija je prvi izbor za procenu strukturne i funkcionalne anomalije. Kompjuterizovanom tomografijom (CT) procena aterosklerotskog opterećenja i identifikacija aterosklerotskih plakova koji uzrokuju značajna suženja koronarnih krvnih sudova (CT koronarna angiografija) može biti ispitana. Stres-miokardna perfuzija ili stres-ehokardiografija omogućava detekciju nemih ishemijskih. Ali, trenutni dokazi ukazuju na to da, ne-invazivni skriningi utiču na kardiovaskularne ishode.

Preporuke za korišćenje laboratorije, ECG i imidžing testiranje za procenu CV rizika kod asimptomatskih pacijenata sa DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Rutinska procena mikroalbuminurije je indicovana za identifikovanje pacijenata pod rizikom od razvijanja renalne disfunkcije ili pod visokim rizikom od CVD u budućnosti.	I	B
ECG u miru je indicovan kod pacijenata sa DM dijagnozom i sa hipertenzijom ili sa suspektnim CVD.	I	C
Procena karotidnih i/ili femoralnih opterećenja plakovima sa arterijskom ultrasonografijom treba da bude razmatrana kao modifikator rizika kod asimptomatskih pacijenata sa DM.	IIa	B
CAC skor sa CT može da bude razmatran kao modifikator rizika pri proceni CV rizika kod asimptomatskih pacijenata sa DM pod umerenim rizikom. ^c	IIb	B
CTCA ili funkcionalni imidžing (radionuklidno snimanje miokardne perfuzije, stres srčana magnetna rezonanca ili fizička ili farmakološka stres ehokardiografija) može biti razmatrana kod asimptomatskih pacijenata sa DM za skrining CAD.	IIb	B
ABI može biti razmatran kao modifikator rizika za procenu CV rizika.	IIb	B
Detektovanje aterosklerotskih plakova karotidnih ili femoralnih arterija sa CT ili magnetnom rezonancom snimanjem može biti smatrano kao modifikator rizika kod pacijenata sa DM i sa umerenim ili visokim CV rizikom. ^c	IIb	B
Karotidni ultrazvuk intima-medija debljina skrining za provenu CV rizika se ne preporučuje.	III	A

Preporuke za korišćenje laboratorije, ECG i imidžing testiranje za procenu CV rizika kod asimptomatskih pacijenata sa DM (nastavak)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Rutinska procena cirkulišućih biomarkera se ne preporučuje za stratifikaciju CV rizika.	III	B
Rizik skorovi napravljeni za opštu populaciju se ne preporučuju za procenu CV rizika kod pacijenata sa DM.	III	C

©ESC

ABI =indeks članak-nadlaktica; CAC = koronarni arterijski kalcijum; CAD = koronarna bolest; CT = kompjuterizovana tomografija; CTCA = MSCT koronarografija; CV = kardiovaskularni; CVD = kardiovaskularna oboljenja; DM = dijabetes melitus; ECG = elektrokardiogram.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cVideti Tabela 4.

4. Prevencija kardiovaskularnih oboljenja kod pacijenata sa dijabetesom i pre-dijabetesom

4.1 Životni navike

Ključne poruke

- Promene u životnim navikama su ključne za prevenciju DM i njegovih Cv komplikacija.
- Smanjen unos kalorija se preporučuje radi smanjenja viška telesne težine kod DM.
- Mediteranska dijeta obogaćena maslinovim uljem i/ili orašastim voćem smanjuje incidencu značajnih CV događaja.
- Umerena do izražena fizička aktivnost 150 min/nedeljno, se preporučuje radi prevencije i kontrolisanja DM.

Promene u životnim navikama ostaju prva linija zbrinjavanja novo-otkrivenog DM. Skromni gubitak na težini odlaže napredak pre-dijabetesa i dokazi iz prospektivnih studija nagoveštavaju da se time odlaže pojava i razvoj mikro- i makrovaskularnih komplikacija. Barijatrijska hirurgija dovodi do dugoročnog gubitka na težini i smanjuje T2DM i faktore rizika sa efektima koji su superiorniji u odnosu na promene životnih navika i intenzivne medicinske terapije.

Idealna količina ugljenih hidrata i masti ostaje nejasna, dok dijetetska promena u proteinima nije indikovana osim u prisustvu CKD. Mediteranska dijeta može da smanji incidenciju glavnih CV događaja. Skorašnje studije su pokazale da su čak niski nivoi konzumiranja alkohola povezani sa lošijim kariovaskularnim ishodima i da pacijentima treba

savetovati da smanje obavezno unos alkohola. Povećanje konzumiranja kafe ili čaja izgleda da smanjuje rizik od razvoja T2DM.

Fizička aktivnost odlaže prelazak IGT u T2DM i poboljšava kontrolu glikemije i CVD komplikacije. Povećana aktivnost na bilo koji viši nivo, dovodi do prednosti i čak dodatnih 1000 koraka na dan bi bili korisni i mogli bi da budu dobra početna tačka za mnoge pacijente.

Pušenje povećava rizik od DM, CVD i prevremene smrti, i apstinenciju treba ohrabrivati. Farmakološka terapija treba biti razmatrana rano, uključujući terapiju zamenom nikotina, praćeno sa bupropionom ili varencilinom.

Preporuke za promene životnih navika kod DM i pre-DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Prestanak pušenja vođen strukturnim predlozima se preporučuje svim pojedincima sa DM i pre-DM.	I	A
Intervencije na životnim navikama se preporučuju radi odlaganja ili sprečavanja daljeg napredovanja pre-DM stanja, na primer iz IGT u T2DM.	I	A
Smanjen unos kalorija se preporučuje radi smanjenja viška telesne težine kod pre-DM i DM. ^c	I	A
Umerena do izražena fizička aktivnost, najbolje kombinacija aerobnih i vežbi izdržljivosti, 150min/nedelji se preporučuje radi prevencije i kontrole DM, sem ako nije kontraindikovana, ako na primer ako postoje ozbiljni komorbiditeti ili ograničeno očekivano trajanje života. ^d	I	A
Mediterska dijeta, bogata polinezasićenim i mononezasićenim mastima, treba da budu razmatrane radi smanjenja CV događaja.	IIa	B
Suplementacija vitaminima ili mikronutritivijentima radi smanjenja rizika od DM ili CVD u DM se ne preporučuje.	III	B

©ESC

CV = kardiovaskularni; CVD = kardiovaskularna oboljenja; DM = dijabetes melitus; IGT = intolerancija glukoze; T2DM = tip 2 dijabetes melitus. ^aKlasa preporuka - ^bNivo dokaza. ^cUobičajeno savetovan cilj gojaznim pacijentima sa DM, jeste da redukuju telesnu težinu za oko 5% inicijalne telesne težine.

^dPreporučuje se svim osobama da smanje količinu vremena provedenu u sedentarnim aktivnostima tako što će ih prekidati minimalno desetominutnim ili više pauzama koje će uključiti umerenu do izraženu fizičku aktivnost (široko gledano ekvivalent oko 1000 koraka).

4.2 Glukoza

Ključne poruke

- Kontrola glukoze sa ciljem postizanja približno-normalnog HbA1c (<7.0% ili <53 mmol/mol) će smanjiti mikrovaskularne komplikacije DM.
- Striktne kontrole glikemije, već u najranijoj pojavi DM kod mlađih pacijenata, dovodi do redukcije CV ishoda kroz 20 godišnji vremenski period.
- Manje rigorozne ciljne vrednosti treba razmotriti kod starijih pacijenata, na personalizovanom nivou i kod onih sa značajnim komorbiditetima ili uznapredovalim CVD.

Intenzivna kontrola glikemije je od koristi pacijentima sa DM kratkog trajanja, nižeg HbA1c i bez CVD. Dugo praćenje (do 20 godina) je neophodno da bi se pokazali ti efekti, te se rana kontrola glikemije udružena sa dugoročnim CV prednostima. HbA1c <7% (<53 mmol/mol) smanjuje mikrovaskularne komplikacije, dok dokazi tačne ciljne vrednosti HbA1c koja bi dovela do smanjenja mikrovaskularnog rizika, su manje ubedljivi. Ciljne vrednosti HbA1c treba da budu individualizovane, sa strožijim ciljevima za mlađe pacijente. Manje strogi ciljevi mogu biti adekvatni za starije pacijente sa dugogodišnjim DM i ograničenim očekivanjem dužine života. Varijabilnost FPG je jak prediktor ukupnog i CVD-mortaliteta kod DM, te ispitivanje varijabilnosti glikemije može da pomogne da unapredi i kontrolu glikemije i smanji CV rizik. Terapijska sredstva koja smanjuju post-prandijalni skok glukoze, GLP1-RA, DPP4 i SGLT2 predstavljaju atraktivnu opciju. Nekoliko studija je pokazalo da je izražena hipoglikemija udružena sa povećanim mortalitetom i pogoršanjem CV prognoze, te je treba izbegavati kod svih pacijenata.

Preporuke za kontrolu glikemije kod DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporučuje se da se primeni stroga kontrola glukoze, sa ciljem dostizanja skoro normalnog nivoa HbA1c (<7.0% ili <53 mmol/mol) radi smanjenja mikrovaskularnih komplikacija kod DM.	I	A
Preporučuje se da HbA1c mete budu individualizovani po trajanju DM, komorbiditetima i po starosti.	I	C
Izbegavanje hipoglikemija se preporučuje.	I	C
Korišćenje strukturisanog samo-monitoringa glukoze u krvi i/ili kontinuirani monitoring treba biti razmatran radi uspostavljanja optimalne kontrole glikemije.	Ila	A

Preporuke za kontrolu glikemije kod DM (nastavak)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Ciljni HbA1c <7.0% (ili <53 mmol/mol) treba biti razmatrana za prevenciju makrovaskularnih komplikacija kod DM.	Ila	C

©ESC

DM = dijabetes melitus; HbA1c = hemoglobin A1c, ^aKlasa preporuka - ^bNivo dokaza.

4.3 Krvni pritisak

Ključne poruke

- Cilj je da ciljne vrednosti sistolnog krvnog pritiska (SBP) budu do 130 mmHg kod pacijenata sa DM i <130 mmHg ako se kao takav toleriše, ali ne <120 mmHg. Kod starijih pacijenata (starosti >65 godina), ciljni SBP je opsega 130-139 mmHg.
- Ciljni dijastolni krvni pritisak (DBP) <80 mmHg, ali ne <70 mmHg.
- Optimalna kontrola BP, smanjuje rizik od mikro- i makrovaskularnih komplikacija.
- Saveti o promenama životnih navika moraju da budu pružene pacijentima sa DM i hipertenzijom.
- Dokazi čvrsto podržavaju uključivanje jednog inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACEI) ili blokator angiotenzinskih receptora (ARB), kod pacijenata koji su intolerantni na ACEI.
- Kontrola BP često zahteva terapiju sa više lekova, uključivanjem i blokatora renin-angiotenzin-aldosteron sistema (RAAS) i blokatora kalcijumskih kanala ili diuretik. Dvojna terapija se preporučuje kao prva linija.
- Kombinacija ACEI i ARB se ne preporučuje.
- Kod pre-DM, rizik za nastanak novog DM je niži kod primene RAAS blokera nego sa beta blokerima ili diureticima.
- Pacijenti sa DM koji su na kombinovanoj antihipertenzivnoj terapiji treba da budu motivisani na samokontrolu BP.

Istraživanja su pokazala korist (smanjenje moždanih udara, koronarnih događaja, i bolesti bubrega) pri smanjenju SBP na <140 mmHg i DBP na <90 mmHg kod DM. Kontinuirana kontrola BP je važna zbog redukovanja rizika od mikro- i makrovaskularnih komplikacija. Kod DM se preporučuje, da vrednost BP merena pri ambulantnom pregledu treba da bude za SBP manja od 130 mmHg, pa

i niže ako se dobro podnosi. Kod starijih pacijenata (starosti ≥ 65 godina), ciljni SBP treba da bude 130-140 mmHg, ako se dobro podnosi. SBP ne treba da bude snižen do < 120 mmHg i DBP na niže od 80 mmHg.

4.3.1 Zbrinjavanje hipertenzije

Životne navike. Smanjenje težine, vežbanje, smanjenje unosa soli i mediteranska dijeta su se svi pokazali da poboljšavaju kontrolu BP i treba ih podsticati, gde je moguće.

Farmakološka terapija. Ako je u ambulantnim uslovima meren SBP ≥ 140 mmHg i/ili DBP ≥ 90 mmHg, medikamentna terapije je neophodna u kombinaciji sa ne-farmakološkom terapijom. Svi dostupni antihipertenzivi, (osim beta blokatora) mogu biti korišćeni, ali dokazi čvrsto podržavaju korišćenje RAAS blokera, naročito kod pacijenata sa dokazima o oštećenju ciljnih organa. Kontrola BP često zahteva korišćenje više lekova, RAAS bloker sa blokatorima kalcijumovih kanala ili sa diuretikom, dok se kombinacija ACEI i ARB ne preporučuje. Dokazi ukazuju da ACEI ili ARB smanjuju incidenca novonastalog DM i CV mortaliteta.

Promene u krvnom pritisku prilikom terapije hipoglikemicima. GLP1-RA su pokazali blago, značajno sniženje BP, dok su SGLT2 inhibitori izazvali veći pad BP.

Preporuke za korišćenje laboratorije, ECG i imidžinga za procenu CV rizika kod asimptomatskih pacijenata sa DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Terapijski ciljevi		
Antihipertenzivna farmakološka terapija se preporučuje kod ljudi sa DM kada je BP $> 140/90$ mmHg.	I	A
Preporučuje se da se pacijent sa hipertenzijom i DM leči na individualizovani način. Ciljni BP je da se dostigne SBP do 130 mmHg i < 130 mmHg ako se dobro podnosi, ali ne < 120 mmHg. Kod starijih ljudi (starosti > 65 godina) ciljni SBP je da bude u opsegu 130-139 mmHg.	I	A
Preporučuje se da ciljni DBP bude < 80 mmHg, ali ne < 70 mmHg.	I	C
SBP tokom terapije < 130 mmHg se može razmatrati kod pacijenata sa naročito visokim rizikom od kardiovaskularnog degađaja, kao kod onih koji imaju u istojzi moždani udar.	I lb	C

©ESC

Preporuke za korišćenje laboratorije, ECG i imidžinga za procenu CV rizika kod asimptomatskih pacijenata sa DM (nastavak)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Lečenje i procena		
Promene životnih navika (gubitak na težini kod gojaznih, fizička aktivnost, restrikcija unosa alkohola, smanjenje unosa soli, i povećano konzumiranje voća [npr. 2-3 porcije], povrće [npr. 2-3 porcije], i nisko-masni mlečni proizvodi) se preporučuju kod pacijenata sa DM i pre-DM sa hipertenzijom.	I	A
RAAS blokera (ACEI ili ARB) se preporučuju u terapiji hipertenzije kod DM, naročito u prisustvu mikroalbuminurije, albuminurije, proteinurije ili LV hipertrofije.	I	A
Preporučuje se da se započne terapija sa kombinacijom RAAS blokera i blokatorom kalcijumskih kanala ili tiazidnim/diuretikom nalik tiazidnom.	I	A
Kod pacijenata sa IFG ili IGT, RAAS blokatori trebaju da budu poželjniji nego beta blokatori ili diuretici za smanjenje rizika od novo nastalog DM.	Ila	A
Dejstva GLPI-RA i SGLT2 inhibitora na BP trebaju da budu uzeti u obzir.	Ila	C
Samostalno merenje BP kod kuće treba biti razmatrano kod pacijenata sa DM na antihipertenzivnoj terapiji radi provere da li je njihov BP kontrolisan na odgovarajući način.	Ila	C
24-h ABPM treba biti razmatran radi procene abnormalnih 24-h BP obrazaca i usklađenja antihipertenzivne terapije.	Ila	C

©ESC

ABPM = ambulatorni monitoring arterijskog krvnog pritiska; ACEI = inhibitori ACE; ARB = blokatori angiotenzinskog receptora; BP = krvni pritisak; DBP = dijastolni krvni pritisak; DM = dijabetes melitus; GLPI-RA = glukagonu-sličan peptidni-1 receptorski agonist; IFG = oštećena glikemija našte; IGT = intolerancija glukoze; LV = leva komora; RAAS = renin-angiotenzin-aldosteron sistem; SBP = sistolni krvni pritisak; SGLT2 = natrijum-glukoza kotransporter-2.

^aKlasa preporuka.

^bNivo dokaza.

4.4 Lipidi

Ključne poruke

- Statini efikasno sprečavaju CV događaje i smanjuju CV mortalitet, i njihovo korišćenje se povezuje sa ograničenim brojem neželjenih dejstava. Visokorizični profil pacijenata sa DM, zahteva individualizovan pristup intenzivnoj statinskoj terapiji.
- Trenutno, statini ostaju terapija prve linije u terapiji gde je neophodno smanjenje nivoa lipida kod DM.
- Ezetimib ili proprotein konvertaza subtilizin/keksin tip 9 (PCSK9) inhibitor uz statin - ili sam, u slučaju potvrđene intolerancije na statine - dalje doprinose LDL-C smanjenju kod pacijenata sa DM, na taj način popravljajući CV ishode i smanjujući CV mortalitet.

Klaster abnormalnosti lipida i apolipoproteina, prate DM. Kod T2DM glavne komponente su umereno povišenje triglicerida i nizak HDL-C (mereni našte ili ne). U dobro kontrolisanom T1DM, HDL-C nivoi imaju tendenciju da budu normalni, isto kao i nivoi triglicerida.

4.4.1 Hipolipemijska terapija

Statini. Podaci o efikasnosti statina u prevenciji CV događaja i u smanjenju CV mortaliteta kod pacijenata sa DM, su konzistentni za oba pola. Slične prednosti se opisane i u T1 i T2DM. Statine treba izbegavati tokom trudnoće. Postoji nedostatak dokaza koji govore o tome sa koliko godina se treba započeti terapijom statinima i u nedostatku specifičnih indikacija, deluje razumno da se odloži terapija statinima kod asimptomatskih pacijenata sa DM do 30 godine. Ispod ove starosti, terapija statinima treba biti razmatrana za svaki slučaj posebno uzimajući u obzir prisustvo mikroalbuminurije, oštećenje ciljnih organa i LDL-C nivo. Statini su bezbedni i uopšteno se dobro podnose, ali postoje neželjena dejstva niske učestalosti kod primene rosuvastatina ili pravastatina. Terapija statinima se povezuje sa novo-nastalim DD, ali CV prednosti značajno prevazilaze bilo koji rizik.

Ezetimib. Kombinaciju ezetimib sa statinima treba preporučiti kod DM sa skorašnjim ACS, kada monoterapija statinima ne snizi nivo LDL-C ispod 1.4 mmol/L (55 mg/dL).

Protein konvertaze subtilizin/keksin tip 9 inhibitori. Ova sredstva dovode do izuzetnog pada LDL-C i treba ih razmatrati kod pacijenata veoma visokog rizika za ACS, a koji ne realizuju ciljne vrednosti LDL-a sa kombinacijom maksimalne doze statina i ezetimibom.

Fibrati. Fibrati se mogu davati pacijentima sa DM koji su intolerantni na statine i imaju visoke trigliceride. Ako trigliceridi nisu kontrolisani statinima ili fibratima, visoke doze omega-3 masnih kiselina (4 g/dan) ili ikosapent etil može biti korišćen.

Preporuke za zbrinjavanje dislipidemija sa sredstvima za snižavanje lipida

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Ciljne vrednosti		
Kod pacijenata sa T2DM sa umerenim CV rizikom, ^c ciljni LDL-C od <2.5 mmol/L (<100 mg/dL) se preporučuje	I	A
Kod pacijenata sa T2DM sa visokim CV rizikom, ^c ciljni LDL-C od <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) ili LDL-C redukcija za najmanje 50% se preporučuje.	I	A
Kod pacijenata sa T2DM sa veoma visokim CV rizikom, ^c ciljni LDL-C od <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) ili LDL-C redukcija za najmanje 50% se preporučuje.	I	B
Kod pacijenata sa T2DM, sekundarni cilj je ciljni ne-HDL-C od <2.2 mmol/L (<85 mg/dL) kod veoma visokog CV rizika i <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) kod pacijenata sa visokim CV rizikom, se preporučuje. ^d	I	B
Terapija		
Statini se preporučuju kao lekovi za snižavanje lipida prvog izbora kod pacijenata sa Dm i visokim LDL-C nivoima: davanje statina se definiše na osnovu CV rizik profila pacijenta ^c i preporučuju se LDL-C ili (ne-HDL-C) ciljni nivoi. ^d	I	A
Ako ciljni LDL-C nije dostignut, kombinovana terapija sa ezetimib se preporučuje.	I	B
Kod pacijenata sa veoma visokim CV rizikom, sa stalno povišenim LDL-C uprkos terapiji sa maksimalno podnošljivim dozama statina, kombinacija sa ezetimib ili kod pacijaneta intolerantnih na statine, PCSK9 inhibitori se preporučuju.	I	A

Preporuke za zbrinjavanje dislipidemija sa sredstvima za snižavanje lipida (nastavak)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Terapija		
Promena životnih navika (sa fokusom na smanjenje težine i smanjenim unosom brzo-apsorbirajućih ugljenih hidrata i alkohola) i fibrati trebaju biti razmatrani kod pacijenata sa niskim HDL-C i visokim nivoima triglicerida.	IIa	B
Intenziviranje terapije statinima treba da bude razmatrano pre uvođenja kombinovane terapije.	IIa	C
Statini trebaju da budu razmatrani kod pacijenata sa T1DM sa visokim CV rizikom ^c bez obzira na osnovne nivoe LDL-C.	IIa	A
Statini mogu biti razmatrani kod asimptomatskih T1DM pacijenta starijih od 30 godina.	IIb	C
Statini se ne preporučuju kod žena u generativnom periodu.	III	A

©ESC

CV = kardiovaskularni; DM = dijabetes melitus; EAS = Evropsko udruženje za aterosklerozu; ESC = Evropsko Udruženje Kardiologa; HDL-C = HDL holesterol; LDL-C = LDL holesterol; PCSK9 = protein konvertaza subtilizin/keksin tip 9; T1DM = tip 1 dijabetes melitus; T2DM = tip 2 dijabetes melitus.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cVideti Tabela 4 - ^dVideti ciljne vrednosti za non-HDL-C i apoB po ESC/ EAS preporukama za zbrinjavanje dislipidemija 2019.

4.5. Trombociti

Ključne poruke

- Pacijenti sa DM i simptomatskom CVD treba da budu lečeni isto kao pacijenti bez DM.
- Kod DM sa umerenim CV rizikom, aspirin kao primarna prevencija se ne preporučuje.
- Kod DM sa visokim/ veoma visokim rizikom, aspirin može biti razmatran kao primarna prevencija.

Aspirin u primarnoj prevenciji. Istraživanja su uopšteno izvestila o 12% ili manjem smanjenju CV rizika sa aspirinom kao primarnom prevencijom ali su ga povezali sa porastom krvarenja. Zbog toga, aspirin može biti razmatran kao primarna prevencija kod visoko/veoma visoko-rizičnih pacijenata.

Aspirin u sekundarnoj prevenciji. Molimo pogledajte deo o zbrinjavanju CVD.

Preporuke za antitrombotičnu terapiju kao primarnu prevenciju kod DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Kod pacijenata sa DM sa visokim/veoma visokim rizikom, ^c aspirin (75-100 mg/dan) može biti razmatran u primarnoj prevenciji u slučaju odsustva jasnih kontraindikacija. ^d	IIb	A
Kod pacijenata sa DM sa umerenim CV rizikom, ^c aspirin kao primarna prevencija se ne preporučuje.	III	B
Gastrična zaštita		
Kada se koristi nisko-dozni aspirin, inhibitori protonskih pumpi trebaju biti razmatrani za prevenciju gastrointestinalnog krvarenja.	IIa	A

© ESC

CV = kardiovaskularni; DM = dijabetes melitus, ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cVideti Tabela 4.

^dGastrointestinalno krvarenje, peptične ulceracije unutar prethodnih 6 meseci, aktivna bolest jetre ili podatak o alergiji na aspirin.

4.6 Multifaktorski pristupi

Ključne poruke

- Kombinovano smanjenje HbA1c, SBP, i lipida smanjuje učestalost CV događaja za 75%.
- Multifaktorsko lečenje je i dalje nedovoljno koristi.

4.6.1 Principi multifaktorskog zbrinjavanja

Pacijenti sa klasterom konvencionalnih kardiovaskularnih faktora rizika (lipidi, pušenje, hipertenzija, gojaznost, disglukemija) imaju povećani rizik od kardiovaskularnih događaja koji se znatno smanjuje pri zbrinjavanju svakog faktora rizika do realizacije ciljnih vrednosti. Istraživanja ukazuju da se postizanje ciljnih vrednosti pojedinačno, teško realizuje, te je značajno postići komplijansu kroz edukaciju pacijanata i sisteme podrške.

Tabela 5. Sažetak terapijskih ciljeva za zbrinjavanje pacijenata sa DM

Faktor rizika	Ciljna vrednost
BP	<ul style="list-style-type: none">• Ciljni SBP 130 mmHg za većinu odraslih, <130 mmHg ako se podnosi, ali ne <120 mmHg• Manje stroge ciljne vrednosti, SBP 130-139 kod starijih pacijenata (>65 godina)
Kontrola Glikemije HbA1c	<ul style="list-style-type: none">• Ciljni HbA1c ja većinu odraslih je <7.0% (<53 mmol/mol)• Strožije ciljni HbA1c <6.5% (48 mmol/mol) mogu biti preporučene po pojedinačnom osnovu ako može biti dostignuto bez značajne hipoglikemije ili neželjenih destava terapije.• Manje stroge HbA1c ciljne vrednosti <8% (64 mmol/mol) ili do 9% (75 mmol/mol) mogu biti adekvatni za starije pacijente
Lipidni profil LDL-C	<ul style="list-style-type: none">• Kod pacijenata sa DM sa veoma visokim CV rizikom* ciljni LDL-C je <1.4 mmol/L (<55 mg/dL).• Kod pacijenata sa DM sa visokim rizikom* ciljni LDL-C je <1.8 mmol/L (<70 mg/dL).• Kod pacijenata sa DM sa ummerenim CV rizikom* ciljni LDL-C je <2.5 mmol/L (<100 mg/dL).
Inhibicija trombocita	Kod DM pacijenata sa visokim/veoma visokim CV rizikom
Pušenje	Prestanak je obavezan
Fizička aktivnost	Umerena do izražena, 150 min/nedelji, kombinovane aerobne vežbe i vežbe izdržljivosti
Težina	Ciljati ka stabilizaciji težine kod pacijenata sa viškom težine i gojaznih sa DM, na osnovu kalorijskog balansa, i restrikcija težine kod subjekata sa IGT, radi prevencije razvoja DM.
Navike ishrane	Redukcija u kalorijskom unosu se preporučuje kod gojaznih pacijenata sa T2DM radi smanjenja telesne težine; ne postoji idealni procenat kalorija od ugljenih hidrata, proteina i masti za sve ljude sa DM.

BP = krvni pritisak; CV = kardiovaskularni; DM = dijabetes melitus; HbA1c = haemoglobin A1c; IGT = intolerancija glukoze; LDL-C = LDL holesterol; SBP = sistolni krvni pritisak; T2DM = tip 2 dijabetes melitus.
*Videti Tabela 4.

Preporuke za multifaktorsko zbrinjavanje kod DM i pre-DM

Preporuke	Klasa ^b	Nivo ^c
Multifaktorski pristup DM zbrinjavanju sa terapijskim ciljevima, kao što je navedeno u Tabeli 5, treba biti razmatran kod pacijenata sa DM i CVD.	Ila	B

©ESC

CVD = kardiovaskularna oboljenja; DM = dijabetes melitus. -

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza.

5. Zbrinjavanje koronarne bolesti

Ključne poruke

- T2DM i pre-DM su česti kod pojedinaca sa ACS i hroničnim koronarnim sindromima (CCS) i udruženi su sa lošijom prognozom.
- Glikemijski status treba sistematično procenjivati kod svih pacijenata sa CAD.
- Intenzivna glikemijska kontrola može imati poželjnije CV efekte kada je započeta rano u toku DM.
- Empagliflozin, kanagliflozin, ili dapagliflozin smanjuju CV događaje kod pacijenata sa DM i CVD ili kod visokog/veoma visokog CV rizika.
- Liraglutid, semaglutid ili dulaglutid smanjuje CV događaje kod pacijenata sa DM i CVD ili sa visokim/veoma visokim CV rizikom.
- Intenzivna sekundarna prevencija je indikovana kod pacijenata sa DM i CAD.
- Antitrombocitni lekovi su kamen temeljac sekundarne CV prevencije.
- Kod visoko-rizičnih pacijenata, kombinacija nisko-doznog rivaroksabana i aspirina može biti korisna za CAD.
- Aspirin zajedno sa smanjenom dozom tikagrelora može biti razmatran do 3 godine posle infarkta miokarda.
- Antitrombocitna terapija za revaskularizaciju se ne razlikuje u zavisnosti od DM statusa.
- Kod pacijenata sa DM i višesudovnom CAD, odgovarajuće koronarne anatomije za revaskularizaciju i prediktivno niskog hirurškog mortaliteta, hirurška revaskularizacija (CABG) je superiornija u odnosu na perkutanu koronarnu intervenciju.

5.1 Medikamentna terapija

Poremećaji glikemije su česti kod pacijenata sa akutnom i stabilnom CAD, i povezuju se sa lošom prognozom. Približno 20-30% pacijenata sa CAD imaju poznati DM, a od preostalih njih skoro 70% imaju novo-otkriveni DM ili IGT, kada se sprovede OGTT. Pacijentima sa CAD treba proveravati glikemijski status.

Efekti nakon intenzivirane glikemijske kontrole

UKPDS Novo dijagnostikovani nelečeni pacijenti sa DM su randomizovani na intenziviranu kontrolu glikemije. I iako je jasna redukcija u mikrovaskularnim komplikacijama bila nedvosmislena, redukcija MI je bila svega 16%. U fazi proširenja istraživanja, redukcija rizika za MI je ostala na 15%, što je postalo značajno.

ACCORD, ADVANCE, i VADT. Tri studije su raportirale CV efekte nakon intenzivirane kontrole glikemije kod pacijenata sa DM visokog CV rizika, i pokazali su da nema koristi za CVD. ACCORD je obustavljen nakon prosečnog praćenja od 3,5 godina zbog višeg mortaliteta u ispitivanoj grupi pod intenzivnom kontrolom.

DIGAMI 1 i 2. DIGAMI 1 je pokazao da na insulinu bazirana intenzivna kontrola glukoze smanjuje mortalitet kod DM i akutnog MI. Ovi rezultati nisu ponovljeni u DIGAMI 2.

Hipoglikemici: novi dokazi iz istraživanja o kardiovaskularnim ishodima

CV efekti već poznatih oralnih hipoglikemika (metformin, derivati sulfonureje, akarboza) nisu do sada procenjavani u velikim RCT.

Metformin. U studiji od 753 pacijenata u okviru UKPDS, metformin je smanjio učestalost MI, koronarne smrti i moždanog udara kod novo dijagnostikovanih gojaznih pacijenata sa sa T2DM bez prethodnih CVD.

Derivati sulfonureje i meglitinidi. Redukcija CV rizika sa derivatima sulfonureje je efikasnija od samo umerenih promena životnih navika, ali manje efikasna od metformina. CAROLINA studija upoređujući DPP-4 inhibitor linagliptin i derivat sulfonureje glimiperid, pokazala je odgovarajuću CV bezbednost oba leka kod pacijenata sa T2DM.

Inhibitor alfa-glukozidaze. Akarboza nije manjala CV ishode kod IGT i CVD.

Tiazolidindioni. Kompozitni endpoint studije sa pioglitazonom, PROactive, nije bio značajan, dok je za rosiglitazon raportirano da povećava pojavu CVD, a troglitazon je povučen iz upotrebe zbog hepatotoksičnosti. U IRIS studiji pacijenata sa insulinskom rezistencijom bez DM, pioglitazon je smanjio kompozitni endpoint za ponavljane moždane udare i MI.

Insulin. Ispitivanja insulinske terapije kod pacijenata visokog rizika, nisu uspela da dokažu CV prednosti.

Noviji oralni hipoglikemici

Inhibitori Dipeptidil peptidaze 4. Velike prospektivne RCT ovih sredstava pokazale su CV bezbednost, ali ne i CV prednosti. Ali za SAVOR-TIMI 53 (saksagliptin) je rapotirala veću incidencu hospitalizacije zbog srčane insuficijencije.

Agonist receptora glukagonu sličnog peptida-1. Sedam CVOT su ispitivali efekat GLP1-RA na CV događaje kod pacijenata sa T2DM i visokim CV rizikom i svi su dokazali CV bezbednost. Liksisenatid i eksenatid nisu pokazali CV superiornost dok su liraglutid, semaglutid, albiglutid i dulaglutid jesu. Semaglutid je udružen sa većom pojavom, što je još uvek nerazjašnjeno i proučava se.

Inhibitori Natrijum-glukoza kotransportera 2. Četiri CVOT sa SGLT2i, (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE i CREDENCE) je do sada sprovedeno. EMPA-REG OUTCOME pokazao je da empagliflozin značajno smanjuje rizik tri-kompozitnom MACE (CV mortalitet, nefatalni MI, i nefatalni moždani udar). Ovome je najviše doprinelo visoko značajno 38% smanjenje CV mortaliteta, gde se razlika studijske grupe sa empagliflozinom i placebo grupe, beleži već nakon 2 meseca od uvođenja terapije. U jednoj sekundarnoj analizi, empagliflozin je udružen sa 35% smanjenjem hospitalizacije zbog HF, sa razdvajanjem grupa skoro nedvosmisleno nakon započinjanja terapije. Empagliflozin isto smanjuje celokupni mortalitet za 32%, što prevedeno u number-needed-to-treat je 39 tokom 3 godine da bi se sprečio jedan smrtni ishod.

U CANVAS (T2DM sa visokim CV rizikom) studiji, kanagliflozin značajno smanjuje kompozitni tri-komponentni MACE i smanjuje hospitalizacije zbog HF, ali nije značajno izmenilo CV smrtnost ili celokupni mortalitet. U DECLARE-TIMI 58 (DM i CVD ili višestruki CV faktori rizika), dapagliflozin je zadovoljavao kriterijume neinferiornosti, ali nije smanjio MACE. Smanjena je učestalosti hospitalizacija zbog HF, ali bez razlika u CV smrtnosti. CREDENCE studija je pokazala relativno smanjenje primarnog renalnog ishoda do 30% preko kanagliflozin posle prosečnog praćenja od 2,6 godina. Dodatno, kanagliflozin značajno smanjuje precizirane sekundarne tri-komponentne CV ishode u poređenju sa placebom u ovoj grupi pacijenata sa veoma visokim CV rizikom.

CV prednosti SGLT2 inhibitora su uglavnom nepovezani sa obimom sniženja glukoze i dešavaju se suviše brzo da bi bile rezultat sniženja telesne težine. Brzo razdvajanje placebo grupe i grupe ispitanika u ove tri studije, ukazuje da korisni efekti dostignuti u ovim istraživanjima, mogu biti na primer, rezultati efekata na hemodinamske parametre.

Implikacije rezultata skorašnjih studija kardiovaskularnih ishoda

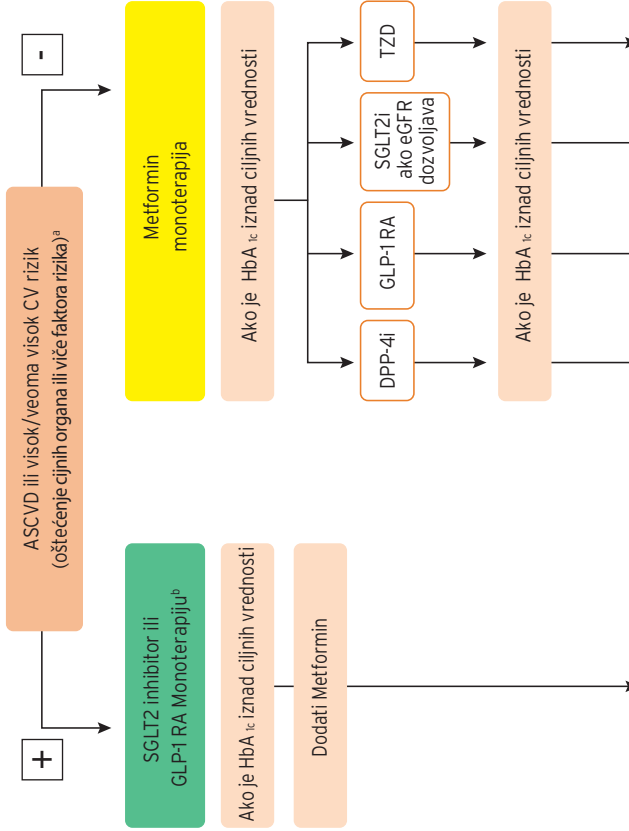
Po prvi put u istoriji DM, imamo podatke iz više CVOT koji ukazuju na CV prednosti zbog korišćenja hipoglikemika kod pacijenata sa CVD ili veoma visokog/visokog CV rizika.

Rezultati dobijeni iz ovih istraživanja koristeći i GLP1-RA (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND, PIONEER 6) i SGLT2 inhibitore (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, CREDENCE), daju značajnu prednost ovim lekovima u preporuci pacijentima sa T2DM sa prevalencom CVD ili veoma visokog/visokog CV rizika, kao oni sa oštećenjem ciljnih organa ili više CV faktora rizika (vidi [Tabelu 4](#)), bez obzira da li su do tad bili bez terapije ili na metforminu. Dodatno, na osnovu prednosti u mortalitetu viđenih u LEADER i EMPA-REG Outcome, liraglutid se preporučuje kod pacijenata sa prevalentnom CVD ili veoma visokim/visokim CV rizikom, radi smanjenja rizika od smrti i empagliflozin se preporučuje kod pacijenata sa prevalentnim CVD radi smanjenja rizika od smrti.

Prednosti uočene kod GLP-1 RA su najverovatnije usled redukcije aterosklerotski-posredovanih događaja, dok SGLT2 inhibitori prividno smanjuju HF-udružene ishode. Zato su SGLT2 inhibitori imaju prednost kod pacijenata koji ispoljavaju visoki rizik za razvoj HF. Na taj način, izbor leka za smanjenje CV događaja kod pacijenata sa T2DM treba da bude zasnovano na prioritetima prisustva CVD i CV rizika. ([Slike 2a i b](#)).

Slika 2a. Algoritam lečenja kod pacijenata sa T2DM i ASCVD ili visokim/veoma visokim CV rizikom - prethodno ne lečeni

a) Tip 2 DM - na metforminu



Ako je HbA_{1c} iznad ciljnih vrednosti

- Razmotriti dodavanje druge klase (GLP-1 RA ili SGLT2i) sa dokazanim CVD koristima
- DPP-4, ako se GLP-1 RA već se upotrebljava
- Bazalni insulin
- TZD (ne kod pacijenata sa HF)
- SU

SGLT2i
ili
TZD

SGLT2i
ili
TZD

GLP-1 RA
iii DPP-4i
iii TZD

SGLT2i ili
DPP-4i ili
GLP-1 RA

Ako je HbA_{1c} iznad ciljnih vrednosti

Nastaviti dodavanjem drugih lekova,
kako je gore navedeno

Ako je HbA_{1c} iznad ciljnih vrednosti

Razmotriti dodavanje Sulfonilurea ili bazalnog insulina:

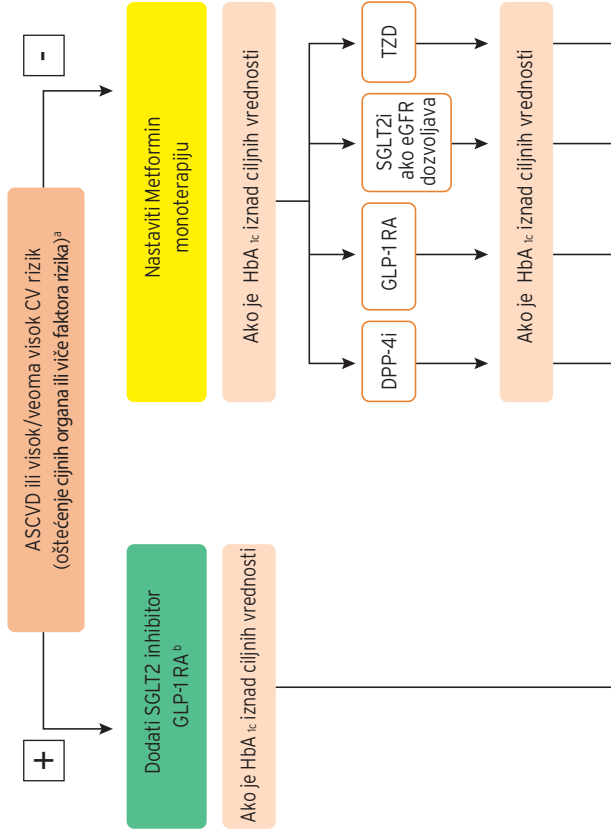
- Izabrati SU kasnije generacije koja je nižeg rizika za razvoj hipoglikemije
- Razmotriti bazalni insulin niskog rizika za razvoj hipoglikemije

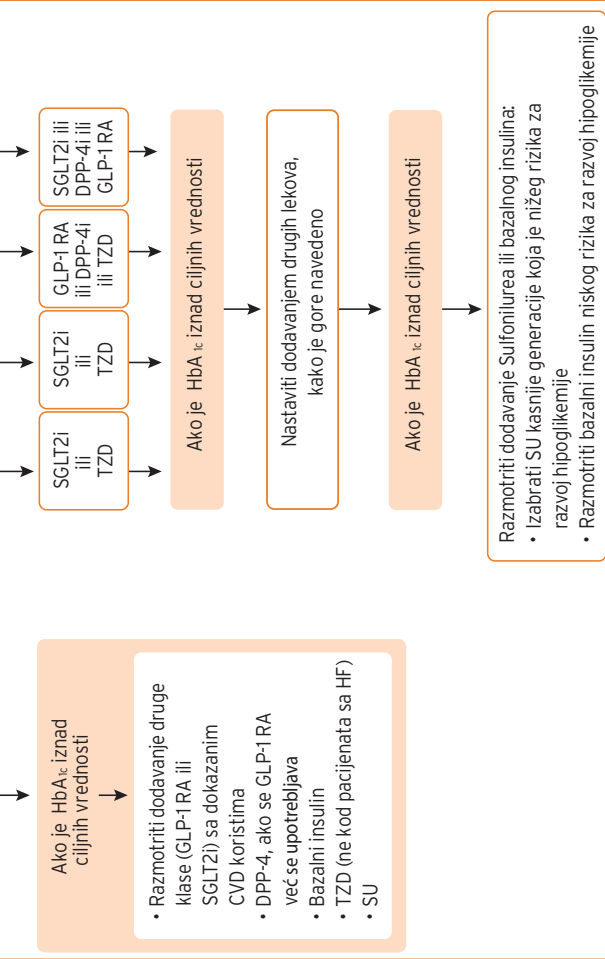
© ASCVD = aterosklerotička kardiovaskularna bolest; CV = kardiovaskularni; CVD = kardiovaskularna bolest; DPP4i = inhibitor dipeptidyl peptidaze-4; eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije; GLP1-RA = glukagonu-sličan peptidni-1 receptorski agonist; HbA1c = hemoglobin A1c, SGLT2i = inhibitor Na-glukoznog kotransportera 2; TZDM = tip 2 DM; TZD = tiazolidinedioni.

^aVidi **Tabelu 4** – ^aKoristiti lekove dokazanog CVD

Slika 2b. Algoritam lečenja kod pacijenata sa T2DM i ASCVD ili visokim/veoma visokim CV rizikom - lečeni metforminom

b) Tip 2 DM - na metforminu





© ASCVD = aterosklerotska kardiovaskularna bolest; CV = kardiovaskularni; CVD = kardiovaskularna bolest; DPP4i = inhibitor dipeptidyl peptidaze-4; eGFR= procenjena brzina glomerularne filtracije; GLP1-RA = glukagonu-sličan peptidni-1 receptorski agonist; HbA1c = hemoglobin A1c, SGLT2i = inhibitor Na-glukoznog kotransportera 2; TZDM = tip 2 DM; TZD = tiazolidinedioni.

^aVidi **Tabelu 4** – ^bKoristiti lekove dokazanog CVD

Preporuke za terapiju lekovima koji snižavaju glukozu kod DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
SGLT2 inhibitori		
Empagliflozin, kanagliflozin, ili dapagliflozin se preporučuju kod pacijenata sa T2DM i CVD ili sa veoma visokim/visokim CV rizikom ^c radi smanjenja CV događaja.	I	A
Empagliflozin se preporučuje kod pacijenata sa T2DM i CVD radi smanjenja rizika od smrtnog ishoda.	I	B
GLP1-RA		
Liraglutid, semaglutid ili dulaglutid se preporučuju kod pacijenata sa T2DM i CVD ili kod onih sa veoma visokim/visokim CV rizikom ^c radi smanjenja CV događaja.	I	A
Liraglutid se preporučuje kod pacijenata sa T2DM i CVD ili kod onih sa veoma visokim/visokim CV rizikom ^c radi smanjenja rizika od smrtnog ishoda.	I	B
Bigvanidi		
Metformin treba biti razmatran kod pacijenata sa viškom telesne težine sa T2DM bez CVD ili sa umerenim CV rizikom.	Ila	C
Insulin		
Kontrola glikemije bazirana na insulinu treba biti razmatrana kod pacijenata sa ACS sa značajnom hiperglikemijom (>10 mmol/L ili >180 mg/dL), sa ciljem usklaženim sa komorbiditetima.	Ila	C
Tiazolidindioni		
Tiazolidindioni se ne preporučuju kod pacijenata sa HF.	III	A
DPP4 inhibitori		
Saksagliptin se ne preporučuje kod pacijenata sa T2DM i visokim rizikom od HF.	III	B

©ESC

ACS = akutni koronarni sindrom; CV = kardiovaskularni; CVD = kardiovaskularna oboljenja; DM = dijabetes melitus; DPP4 = dipeptidil peptidaza-4; GLP1-RA = glukagonu-sličan peptidni-1 receptorski agonist; HR = srčano popuštanje; SGLT2 = natrijum-glukoza kotransporter-2, T2DM = tip 2 dijabetes melitus.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cZa definicije videti Tabela 4.

Specifične kardiovaskularne terapije

Beta-blokatori. Kod hroničnog koronarnog sindroma (CCS), beta-blokatori nisu pokazali povoljni uticaj na prognozu. Ali, korist od beta-blokatora posle MI je ustanovljena kod pacijenata sa HF i ejakcijom frakcijom LV <40%. Preferenca za karvedilol i nebivolol može postojati, jer ne ispoljavaju negativne efekte na kontrolu glikemije.

Blokatori renin-angiotenzin-aldosteron sistema. ACEI se preporučuju za prevenciju glavnih CV događaja i kod HF kod pacijenata sa CCS ili ACS i sistolnom disfunkcijom LV. MRA se preporučuje kod sistolne disfunkcije LV ili kod HF posle MI.

Hipolipemici. Detalji o lekovima koji snižavaju lipide su opisani u Poglavlju 5.

Nitrati i blokatori kalcijumskih kanala Nitrati, (kratko delujući) i blokatori kalcijumskih kanala su indikovani za kupiranje simptoma angine pektoris, sami ili u kombinaciji sa beta-blokatorima.

Ostala anti-ishemijska sredstva. Ranolazin je efikasan u terapiji hronične angine i može smanjiti HbA1c nivoe kod DM. Trimetazidin poboljšava kontrolu glikemije i ishemiju u naporu, kod pacijenata sa CCS. Kontraindikovani su kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću i za one sa poremećajima pokreta. Ivabradin inhibira If tok dovodeći do smanjenja srčane frekvencije. Ovi lekovi trebaju biti razmatrani kao terapija druge linije.

Antiagregacioni i antitrombotski lekovi. Ne postoje dokazi koji bi podržali različite antiagregacione strategije za ACS ili CCS pacijente nasuprot onima bez DM.

Blokatori P2Y₁₂ receptora. Klopidogrel predstavlja alternativu za pacijente sa intolerancijom aspirina u kombinaciji sa nisko-doznim aspirinom kao dvojna antitrombotična terapija (DAPT) (klopidogrel 75 mg jednom dnevno, aspirin 75-160 mg jednom dnevno) kod pacijenata sa ACS i perkutanom koronarnom intervencijom (PCI). Kod ACS, DAPT sa prasugrel ili tikagrelor su biti superiorniji od klopidogrela kod DM.

Nova oralna antikoagulantna sredstva. Niske doze blokatora aktiviranog faktora Xa rivaroksaban (2.5 mg dva puta dnevno) dodato DAPT, značajno smanjuje CV smrtnost, MI ili moždani udar. Niske doze aspirina kombinovane sa niskim dozama rivaroksabana (2.5 mg dva puta dnevno) bile su superiornije u odnosu na samo aspirin u prevenciji MI, moždanog udara ili CV smrti. Kod pacijenata sa LEAD, neželjena dejstva i velike amputacije su manje za 46% (videti Poglavlje 8).

Preporuke za zbrinjavanje pacijenata sa DM i ACS ili CCS

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
ACEI ili ARB su indikovani kod pacijenata sa DM i CAD radi smanjenja rizika od CV događaja.	I	A
Terapija statinima se preporučuje kod pacijenata sa DM i CAD radi smanjenja rizika od CV događaja.	I	A
Aspirin na dozi od 75-160 mg/dan se preporučuje kao sekundarna prevencija kod DM.	I	A
Terapija sa P2Y ₁₂ receptor blokatorom, tikagrelorom ili prasugrelom, se preporučuje kod pacijenata sa DM i ACS na 1 godinu sa aspirinom, i onima koji su imali PCI ili CABG.	I	A
Konkomitantno korišćenje inhibitora protonske pumpe se preporučuje kod pacijenata koji dobijaju DAPT ili oralnu antiokagulantnu monoterapiju koji imaju visok rizik od gastrointestinalnog krvarenja.	I	A
Klopidogrel se preporučuje kao alternativa antitrombocitnoj terapiji u slučaju intolerancije na aspirin.	I	B
Produženje DAPT preko 12 meseci ^c treba biti razmatrano, do 3 godine, kod pacijenata sa DM koji su tolerisali DAPT bez većih hemoragijskih komplikacija.	Ila	A
Dodavanje dodatnog drugog antitrombnog leka na aspirin za dugotrajnu sekundarnu prevenciju treba biti razmatrano kod pacijenata bez visokog rizika od krvarenja. ^d	Ila	A
Beta-blokatori mogu biti korišćeni kod pacijenata sa DM i CAD.	Ilb	B

©ESC

ACEI = inhibitori ACE; ACS = akutni koronarni sindrom; ARB = blokatori angiotenzinskog receptora; CABG = hirurška revaskularizacija miokarda; CAD = koronarna bolest; CCS = hronični koronarni sindrom; CV = kardiovaskularni; DAPT = dvojna antiagregaciona terapija; DM = dijabetes melitus; eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije; PCI = perkutana koronarna intervencija.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cKlopidogrel u punoj dozi ili Tikagrelor u redukovanoj (2x60 mg/dan),

^dVisok rizik krvarenja se definiše kao ranija intracerebralna hemoragija ili ishemijski moždani udar, ranija druga intrakranijalna patologija, skorašnje gastrointestinalno krvarenje ili anemija usled mogućeg gastrointestinalnog gubitka krvi, druga gastrointestinalna patologija udružena sa povećanim rizikom od krvarenja, hepatična insuficijencija, hemoragijska dijateza ili koagulopatije, pozni senium ili krhkost, bubrežna insuficijencija koja zahteva dijalizu ili eGFR<15mL/min/1.73 m².

Preporuke za ciljne vrednosti glikemije su izložene u poglavlju 4.2

Preporuke za hipoglikemijsku terapiju u DM su izložene u poglavlju 5.1

5.2 Revaskularizacija

Pacijenti sa DM imaju veću verovatnoću za CAD sa udruženom bolešću glavnog stabla ili višesudovnu CAD, i koronarnu patologiju koja je često difuzna i zahvataj sitne krvne sudove. DM nosi i vaskularne komorbiditete koji negativno utiču na ishode nakon koronarne revaskularizacije. Indikacije za revaskularizaciju miokarda su iste kao kod pacijenata bez DM. Uopšteno gledano, pacijenti sa DM imaju bolje ishode sa CABG u poređenju sa PCI prvom generacijom stentova ili stentovima obloženim lekom.

Adjuvantna farmakoterapija

Ne postoji dovoljno podataka da bi se podržala praksa prekidanja metformina pre angiografije ili PCI, jer je rizik od laktatne acidoze zanemarljiv. Kod pacijenata sa CKD, metformin treba obustaviti pre procedure. Renalnu funkciju treba biti pažljivo pratiti i ako se njeno pogoršanje zabeleži pre angiografije/PCI uz metformin, treba ga obustaviti na 48h ili dok se bubrežna funkcija ne vrati na inicijalni nivo.

Preporuke za koronarnu revaskularizaciju kod pacijenata sa DM.

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporučuje se primena istih tehnika revaskularizacije (npr. korišćenje DES i radijalni pristup kod PCI; korišćenje arterije leve <i>a. mammariae internae</i> kao graft za CABG) kod pacijenata sa i bez DM.	I	A
Preporučuje se provera renalne funkcije u slučaju da je pacijent uzimao metformin neposredno pre angiografije i obustava metformina u slučaju da renalna funkcija počne da opada.	I	C
Optimalna medicinska terapija trabe biti razmatrana kao poželjna terapija kod pacijenata sa CCS i DM sam ako ne postoje nekontrolisani ishemijski simptomi, velike regije ishemije ili značajne leve glavne ili proksimalne LAD lezije.	Ila	B

©ESC

CABG = hirurška revaskularizacija miokarda; CCS = hronični koronarni sindrom; DES = stentovi obloženi lekovima; DM = dijabetes melitus; EACTS = Evropsko Udruženje Kardiorakalnih Hirurga; ESC = Evropsko Udruženje Kardiologa; LAD = prednja descendentna koronarna arterija; PCI = perkutana koronarna intervencija.

^aKlasa preporuka.

^bNivo dokaza.

Za detalje videti ESC/EACTS preporuke za revaskularizaciju miokarda iz 2018.344

Preporuke za tip revaskularizacije kod pacijenata sa DM sa stabilnim CAD, odgovarajućom koronarnom anatomijom za obe procedure, i niskim predviđenim hiruškim mortalitetom

Preporuke	CABG		PCI	
Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b	Klasa ^a	Nivo ^b
1-sudovna CAD				
bez stenozе proksimalne LAD	IIb	C	I	C
sa stenozom proksimalne LAD	I	A	I	A
2-sudovna CAD				
bez stenozе proksimalne LAD	IIb	C	I	C
sa stenozom proksimalne LAD	I	B	I	C
3-sudovna CAD				
Niske kompleksnosti (SYNTAX skor ^c 0-22)	I	A	IIb	A
Umerene ili visoke kompleksnosti (SYNTAX skor ^c >22)	I	A	III	A
CAD glavnog stabla				
Niske kompleksnosti (SYNTAX skor ^c 0-22)	I	A	I	A
Umerene kompleksnosti (SYNTAX skor ^c 23-32)	I	A	IIa	A
Visoke kompleksnosti (SYNTAX skor ^c ≥33)	I	A	III	B

©ESC

CABG = hirurška revaskularizacija miokarda; CAD = koronarna bolest; DM = dijabetes melitus; LAD = prednja descendentna koronarna arterija; PCI = perkutana koronarna intervencija; SYNTAX = Sinergija između perkutane koronarne intervencije sa TAXUS i kardiohirurgijom.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza, ^cSYNTAX skor: <http://www.syntaxscore.com>.

6. Srčana insuficijencija i dijabetes

Ključne poruke

- Pacijenti sa pre-DM i DM imaju povećan rizik da razviju HF.
- Pacijenti sa DM imaju veći rizikom da razviju HF smanjen ejeckione frakcije (HFrEF) ili očuvane ejeckione frakcije (HFpEF); dok naspram toga, HF povećava rizik od DM.
- Zajedničko prisustvo DM i HF dovodi do većeg rizika za hospitalizaciju zbog HF, ukupnog i CV mortaliteta.
- Medikamentna terapija i invazivno lečenje su, po preporukama, podjednako efikasne kod pacijenata sa i bez DM; kako su renalna disfunkcija i hiperkalemija učestalije kod DM, preporučuje se prilagođvanje doza pojedinih lekova za HF (npr. RAAS blokatori).
- Terapija prvog izbora za DM u HF treba da obuhvati metformin i SGLT-2 inhibitore; suprotno tome, saksagliptin, pioglitazon i rosiglitazon se ne preporučuju kod pacijenata sa DM i HF.

DM je važan faktor rizika za HF i CV mortalitet je veći za 50-90% kod pacijenata sa HF i DM, nezavisno od fenotipa HF.

6.1 Fenotipovi disfunkcije leve komore u dijabetesu

Fenotip HF	HFpEF	HFmrEF	HFrEF
Kriterijum 1	Simptomi i/ili znaci ^a	Simptomi i/ili znaci ^a	Simptomi i/ili znaci ^a
Kriterijum 2	LVEF \geq 50%	LVEF 40-49%	LVEF $<$ 40%
Kriterijum 3	1. Povišeni natriuretski peptidi ^b 2. Bar jedan dodatni kriterijum: a) Strukturalna bolest srca (npr. LVH i/ili LAE) b) Dijastolna disfunkcija ^c	1. Povišeni natriuretski peptidi ^b 2. Bar jedan dodatni kriterijum: a) Strukturalna bolest srca (npr. LVH i/ili LAE) b) Dijastolna disfunkcija ^c	Nema

©ESC

HF = srčana insuficijencija; HFmrEF = srčana insuficijencija ejeckione frakcije srednjeg stepena; HFpEF = srčana insuficijencija očuvane ejeckione frakcije; HFrEF = srčana insuficijencija sa redukovanom ejeckionom frakcijom; LAE = uvećana leva pretkomora; LVEF = ejeckiona frakcija leve komore; LVH = hipertrofija leve komore. ^aZnaci ne moraju biti prisutni u ranim stadijumima ili kod pacijenata koji koriste diuretike, ^bPorast B-tipa natriuretskog peptida (BNP) \geq 35 pg/mL i/ili N-terminalnog proBNP-a \geq 25 pg/mL. ^cNa primere, E/e1 \geq 3 i srednji e' septalnog i lateralnog zida $<$ 9 cm/s ehokardiografski

6.2 Terapija srčane insuficijencije kod obolelih od dijabetes melitus

Terapijski efekti su dosledni kod pacijenata sa i bez DM. RAAS blokatori i neprilini inhibitori i MRA su pokazali da imaju korisne efekte na ishod. Beta-blokatori su efikasni u snižavanju globalni mortalitet i hospitalizaciju zbog HF kod DM, što podržava korišćenje beta-blokatora kod pacijenata sa HF i DM. Drugi lekovi koji mogu doći u obzir su Ivabradin, digoksin, i diuretici.

Terapije uređajima (implantabilni kardioverter defibrilator [ICD], resinhronizaciona terapija [CRT], i CRT sa implantabilnim kardioverter defibrilatorom [CRT-D]) su slične efikasnosti i rizika kod pacijenata sa i bez DM. Ove terapijske izbore treba razmatrati u zavisnosti od preporuka za lečenje opšte populacije.

6.3 Uticaj oralnih hipoglikemika na srčanu insuficijenciju

Metformin je bezbedan kod HF sa očuvanom ili stabilnom umereno oštećenom bubrenom funkcijom (npr. eGFR >30 mL/min), i nosi niži rizik za mortalitet i hospitalizaciju zbog HF u poređenju sa insulinom i derivatima sulfonureje. Podaci o efektima derivata sulfonureje (SU) na HF nisu konzistentni, te imajući u vidu dostupnost alternativnih terapijskih opcija, treba ih koristiti uz oprez. Tiazolidindioni ne se preporučuju kod DM pacijenata sa HF. DPP4i saksagliptin se ne preporučuje kod DM sa HF. Ostali DPPi se, prema aktuelnim dokazima, čine bezbednim. Svi GLP1-RA su imali neutralan efekat na rizik od hospitalizacije zbog HF, te ih treba uzeti u obzir kod pacijenata sa DM i HF. Sva 3 SGLT2i (empagliflozin, kanagliflozin i dapagliflozin) imaju pozitivan uticaj na hospitalizaciju zbog HF i preporučuju se kod pacijenata sa DM visokog rizika za HF.

Preporuke za lečenje srčane insuficijencije kod pacijenata sa DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
ACEI i beta-blokatori su indikovani kod simptomatskih pacijenata sa HFrEF i DM, radi smanjenja rizika od HF hospitalizacije i smrti.	I	A
MRA su indikovani kod pacijenata sa HFrEF i DM koji ostaju simptomatski i nakon terapije sa ACEI i beta- blokatorima, radi smanjenja rizika od Hf hospitalizacije i smrti.	I	A
Terapija uređajima sa ICD, CRT ili CRT-D se preporučuje kod pacijenata sa Dm, isto kao u opštoj populaciji sa HF.	I	A

©ESC

Preporuke za lečenje srčane insuficijencije kod pacijenata sa DM (nastavak)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
ARB su indikovani kod simptomatskih pacijenata sa HFrEF i DM koji ne tolerišu ACEI, da bi se smanjio rizik od HF hospitalizacije i smrti.	I	B
Sakubitril/valsartan je indikovano umesto ACEI za smanjenje rizika od HF hospitalizacije i smrti kod pacijenata sa HFrEF i DM koji ostaju asimptomatski i posle terapije sa ACEI, beta-blokatorima i MRA.	I	B
Diuretici se preporučuju pacijentima sa HFpEF, HFmrEF, ili HFrEF sa znacima i/ili simptomima kongestije tečnošću, radi poboljšanja simptoma.	I	B
Revaskularizacija srca sa CABG hirurzijom je pokazala slične prednosti za smanjenje dugoročnog rizika od smrti kod pacijenata sa HFrEF sa i bez DM, i preporučuje se pacijentima sa dvo- i tro-sudovnom CAD, uključujući i značajnu LAD stenozu.	I	B
Ivabradin treba biti razmatran za smanjenje rizika od HF hospitalizacije i smrti kod pacijenata sa HFrEF i DM u sinusnom ritmu, sa srčanom frekvencijom u mirovanju ≥ 70 udara u minuti, koji ostaju asimptomatski i posle terapije beta-blokatorima (maksimalna dozvoljena doza), ACEI/ARB i MRA.	IIa	B
Aliskiren (direktni inhibitor renina) se ne preporučuje kod pacijenata sa HFrEF i DM zbog većeg rizika od hipotenzije, pogoršanja renalne funkcije, hiperkalemije i moždanog udara.	III	B

©ESC

ACEI = inhibitori ACE; ARBs = blokatori angiotenzinskih receptora; CABG = hirurška revaskularizacija miokarda; CAD = koronarna bolest; CRT = resinhronizaciona terapija; CRT-D = resinhronizaciona terapija uz implantabilni defibrilator; DM = dijabetes; HF = srčana insuficijencija; HFmrEF = srčana insuficijencija eejekcione frakcije srednjeg stepena; HFpEF = srčana insuficijencija očuvane eejekcione frakcije; HFrEF = srčana insuficijencija sa redukovanom eejekcionom frakcijom; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; LAD = prednja descendenta koronarna arterija; MRAs = antagonisti mineralokortikoidnih receptora.

^aKlasa preporuka

^bNivo dokaza

Preporuke za lečenje srčane insuficijencije kod pacijenata sa DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
SGLT2 inhibitori (empagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin) se povezuju sa nižim rizikom od HF hospitalizacija kod pacijenata sa DM, i preporučuju se ako je eGFR stabilna i >30mL/min/1.73m ²	I	A
Metformin treba biti razmatran za terapiju DM kod pacijenata sa HF, ako je eGFR stabilna i >30 ml/min/1.73 m ² .	IIa	C
GLP1-RA (liksisenatid, liraglutid, semaglutid, eksenatid, dulaglutid) imaju neutralni efekat na rizik od HF hospitalizacije, i mogu se razmatrati za DM terapiju kod pacijenata sa HF.	IIb	A
DPP4 inhibitori sitagliptin i linagliptin imaju neutralan efekat na rizik od HF hospitalizacije, i mogu se razmatrati za DM terapiju kod pacijenata sa HF.	IIb	B
Insulin može biti razmatran kod pacijenata sa uznapredovalom sistolnom HFrEF.	IIb	C
Tiazolidindioni (pioglitazon, rosiglitazon) se povezuju sa povećanim rizikom od incidentnog HF kod pacijenata sa DM, i ne preporučuju se kao terapija DM kod pacijenata sa rizikom od HF (ili sa prethodnom HF).	III	A
DPP4 inhibitor saksagliptin se povezuje sa povećanim rizikom od HF hospitalizacije, i ne preporučuje se kao DM terapija kod pacijenata sa rizikom od HF (ili sa prethodnom HF).	III	B

©ESC

DM = dijabetes melitus; DPP4 = dipeptidil peptidaza-4; eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije; GLP1-RA = glukagonu-sličan peptidni-1 receptorski agonist; HF = srčana insuficijencija; SGLT2 = natrijum-glukoza kotransporter-2; HFrEF = srčana insuficijencija sa redukovanom ejekcijom frakcijom; T2DM = tip 2 dijabetes melitus.

^aKlasa preporuka.

^bNivo dokaza.

7. Aritmije: atrijska fibrilacija, komorske aritmije i naprasna srčana smrt

Ključne poruke

- Atrijska fibrilacija (AF) je česta kod DM, i povećava mortalitet i morbiditet.
- Skrining - palpatornom proverom pulsa ili nekim od uređaja za telemonitoring - se preporučuje pacijentima sa DM uzrasta >65 godina. AF treba uvek biti potvrđena ECG-om.
- Antikoagulantna terapija se preporučuje kod svih pacijenata sa DM i AF, na osnovu CHA₂DS₂-VASc skora.
- Naprasna srčana smrt je češća kod DM, posebno kod žena.
- Kod pacijenata sa HF i DM, treba proveravati redovno dužinu QRS i LVEF, radi određivanja pogodnosti za CRT±ICD.

DM je nezavisni faktor rizika za AF, naročito kod mladih pacijenata. Pretkomorske ekstrasistole su, takođe, česti i mogu predisponirati razvoju AF. Kada DM i AF koegzistiraju, oralna antikoagulantna terapija treba biti razmatrana zbog rizika od embolijskog moždanog udara. Dodatno atrijskim aritmijama, komorske ekstrasistole i kratkotrajna komorska tahikardija (VT) su česti u DM i prisustvo neprepoznate strukturne bolesti treba ispitati. Kod pacijenata sa DM i pre-DM, rizik od napsne srčane smrti kod muškaraca i kod žena i četiri puta veća.

Preporuke za zbrinjavanje aritmija kod pacijenata sa DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Oralna antikoagulantna terapija sa NOAC, koja je poželjnija od VKA, se preporučuje kod pacijenata sa DM starosti >65 godina sa AF i CHA ₂ DS ₂ -VASc skorom ≥2, ako nije kontraindikovano.	I	A

© ESC

Preporuke za zbrinjavanje aritmija kod pacijenata sa DM (nastavak)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
a) ICD terapija se preporučuje kod DM pacijenata sa simptomatskim HF (New York Heart Association Klasa II ili III) i LVEF $\leq 35\%$ nakon 3 meseca optimalne medicinske terapije kod kojih se očekuje da prežive najmanje 1 godinu sa dobrim funkcionalnim statusom.	I	A
b) ICD terapija se preporučuje kod pacijenata sa DM sa zabeleženom ventrikularnom fibrilacijom ili hemodinamski nestabilnom VT u odsustvu reverzibilnih uzroka ili u okviru 48 sati od MI.	I	A
Beta-blokatori se preporučuju kod pacijenata sa DM sa HF i posle akutnog MI sa LVEF $< 40\%$, radi prevencije naprsne srčane smrti.	I	A
Skrining za AF palpiranjem pulsa treba biti razmatrano kod pacijenata starosti > 65 godina sa DM i potvrđenim ECG, ako postoji sumnja na AF, zato što AF kod pacijenata sa DM povećava mortalitet i morbiditet.	IIa	C
Oralna antikoagulantna terapija treba biti razmatrana na individualnom osnovu kod pacijenata starosti < 65 godina sa DM i AF bez drugih tromboembolijskih faktora rizika (CHA ₂ DS ₂ -VASC skor < 2).	IIa	C
Procena rizika od krvarenja (npr. HAS-BLED skor) treba biti razmatrana kada se primenjuje antitrombotska terapija kod pacijanata sa AF i DM.	IIa	C
Skrining za faktore rizika za naprsnu srčanu smrt, naročito merenje LVEF, treba biti razmatrano kod pacijenata sa DM i prethodnim MI ili HF.	IIa	C
Isključivanje strukturalne bolesti srca treba biti razmatrano kod pacijenata sa DM i čestim preuranjenim ventrikularnim kontrakcijama.	IIa	C
Hipoglikemiju treba izbegavati, jer može izazvati aritmije.	IIa	C

AF = atrijalna fibrilacija; CHA₂DS₂-VAsc = Congestive heart failure, Hypertension, Age \geq 75 years (udvostručeno), Diabetes mellitus. Stroke or transient ischaemic attack (udvostručeno), Vascular disease. Age 65-74 years. Sex category; DM = dijabetes melitus; ECG = elektrokardiogram; HAS-BLED = Hypertension, Abnormal renal/liver function. Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio. Elderly (>65 years). Drugs/alcohol concomitantly; HF = srčana insuficijencija; ICD = implantabilni kardioverter defibrilator; LVEF = insuficijencija sa redukovanom ejakcionom frakcijom; MI = infarkt miokarda; NOAC = oralni antikoagulansi nezavisni od antagonist vitamina K; VKA = antagonist vitamina K; VT = komorska tahikardija. ^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza.

8. Bolesti aorte i perifernih arterija

Ključne poruke

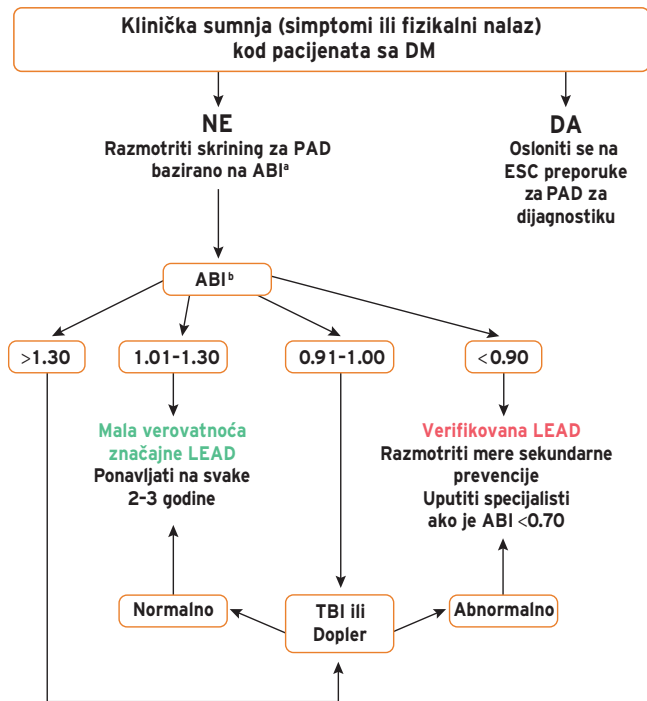
- LEAD je česta komplikacija DM, sa rastućom prevalencom sa trajanjem i/ili koegzistiranjem sa drugim CVD faktorima rizika.
- U bilo kojoj fazi LEAD, koegzistiranje DM povezano je sa lošijom prognozom.
- Pacijenti sa DM imaju veći rizik od hronične ishemije koja ugrožava udove (CLTI) u toku prve kliničke manifestacije LEAD, podržavanje redovnog skrininga sa ABI merenjima za ranu dijagnozu.
- Zbrinjavanje i indikacije za različite terapijske strategije su slični kod pacijenata sa LEAD sa ili bez Dm, i ako opcije za revaskularizaciju mogu biti lošije zbog difuznih i distalnih lezija.
- The management of carotid artery disease is similar in DM and non-DM patients.

8.1. Arterijska bolest donjih ekstremiteta

Epidemiologija i prirodna istorija

LEAD je česta vaskularna komplikacija DM gde trećina pacijenata hospitalizovanih zbog LEAD, ima DM. Produženo trajanje DM, suboptimalna kontrola glikemije, udruženo prisustvo više CV faktora rizika, i/ili druga oštećenja ciljnih organa (npr. proteinurija), povećavaju prevalencu LEAD.

Slika 4. Skrining na LEAD kod pacijenata sa DM



ABI = indeks članak-nadlaktica; DM = diabetes mellitus; ESC = Evropsko Udruženje Kardiologa; LEAD = arterijska bolest donjih ekstremiteta; PAD = periferna arterijska vaskularna bolest.

^aSkrining zasnovan na ABI treba sprovesti po postavljanju dijagnoze DM i potom nakon 10 godina DM, ako su inicijalni rezultati pregleda bili normalni (može se razmotriti nakon 5 godina od postavljanja dijagnoze, ako postoje drugi faktori rizika, kao npr. pušenje). Pacijente treba procenjivati u funkciji simptoma svake godine, kada treba proveravati i pulseve. Skrining zasnovan na ABI se predlaže u odsustvu svake druge sumnje na PAD. ^bU slučaju graničnih rezultata (npr 0.89) ponoviti merenje i izračunati srednji rezultat kako bi se povećala tačnost. Ako je TBI dostupan, može se sprovesti zajedno sa ABI.

Zbrinjavanje arterijske bolesti donjih ekstremiteta u dijabetesu

Medicinsko zbrinjavanje LEAD u DM je u osnovi isto kao što je preporučeno za CV bolesti (videti Poglavlja 4 i 5). Značajna redukcija u glavnih događaja vezano za ekstremitete u COMPASS studiji, ukazala je na mogućnost korišćenja rivaroksabana kod pacijenata sa visokim rizikom radi smanjenja komplikacija LEAD. Pacijenti sa intermitentnim klaudikacijama trebaju da budu učestvuju u programima vežbanja (>30-45 minuta, ≥ 3 puta nedeljno).

8.2 Bolest karotidnih arterija

Tromboembolija porekla karotidne bolesti se mora promptno isključiti kod svih pacijenata koji se prezentuju tranzitornim ishemijskim atakom (TIA) ili moždanim udarom. Kod DM bez ranije cerebrovaskularne bolesti, nema dokaza da karotidni skrining poboljšava ishode, dok se sistematski skrining ne preporučuje. Asimptomatska karotidna bolest je često lečena konzervativno, i pacijent je praćen sa ultrazvukom. Karotidnu revaskularizaciju treba razmotriti kod asimptomatskih pacijenata u prisustvu jednog ili više indikatora povećanog rizika za moždanog udara (prethodne TIA/ moždani udari, ipsilateralni nemi infarkt, progresija stenozе, plakovi visokog rizika). Kod simptomatskih pacijenata, karotidna revaskularizacija je indicovana ako je stenozа >70%, а treba je razmatrati ako je stenozа >50%.

Preporuke za dijagnostikovanje i zbrinjavanje PAD kod pacijenata sa DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Karotidna arterijska bolest		
Kod pacijanata sa Dm i karotidnom arterijskom bolešću preporučuje se korišćenje istih dijagnostičkih sredstava i terapijskih opcija (konzervativna, hiruška, ili endovaskularna) kao kod pacijanata bez DM.	I	C
LEAD dijagnoza		
Skrining za LEAD je indicovan na godišnje nivou, sa kliničkom procenom i/ili AMI merenjem.	I	C
Edukacija pacijenta o nezi stopala se preporučuje pacijentima sa DM, i naročito onima sa LEAD, čak i kod asimptomatskih pacijenata. Rano prepoznavanje gubitka tkiva i/ili infekcije i upućivanje u multidisciplinarni timc je obavezno radi poboljšanja mogućnosti spasenja uda.	I	C

Preporuke za dijagnostikovanje i zbrinjavanje PAD kod pacijenata sa DM (nastavak)

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
LEAD dijagnoza (nastavak)		
ABI <0.90 je od dijagnostičke vrednosti za LEAD, nezavisno od simptoma. U slučaju prisustva simptoma, dalja procena, uključujući duplex ultrazvuk je indicovana.	I	C
U slučaju povišenog ABI (>1.40), drugi ne-invazivni testovi, uključujući nožni palac-nadlaktica indeks ili duplex ultrazvuk su indicovani.	I	C
Duplex ultrazvuk je indicovan kao prva linija imidžing metode radi pristupa anatomiji i hemodinamskom statusu arterija donjih ekstremiteta.	I	C
CT angiografija ili magnetna rezonanca angiografija je indicovana u slučaju LEAD kada se razmatra revaskularizacija.	I	C
U slučaju simptoma koji upućuju na intermitentne klaudikacije sa normalnim ABI, test na pokretnoj traci i post-vežbanje ABI treba biti razmatran.	IIa	C
Kod pacijenata sa DM sa CLTI sa lezijama ispod kolena, angiografija uključujući foot run-off, trebaju biti razmatrani pre revaskularizacije.	IIa	C
LEAD zbrinjavanje		
Kod pacijenata sa DM i simptomatskim LEAD, antitrombotična terapija se preporučuje.	I	A
Kako pacijenti sa DM i LEAD imaju veoma visok CV rizik ^d , ciljani LDL-C je <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) ili redukcija LDL-C za 50% se preporučuje.	I	B
Kod pacijenata sa DM sa CLTI, procena rizika od amputacije se preporučuje; Wifl skor ^e je koristan za ove svrhe.	I	B
U slučaju CLTI, revaskularizacija je indicovana kada god je izvodljivo, za spašavanje uda.	I	C
Kod pacijenata sa DM sa CLTI, optimalna glikemijska kontrola treba biti razmatrana radi poboljšanja ishoda na stopalima.	IIa	C

Preporuke za dijagnostikovanje i zbrinjavanje PAD kod pacijenata sa DM (nastavak)

Preporuke

Klasa^a

Nivo^b

LEAD zbrinjavanje (nastavak)

Kod pacijenata sa DM i hroničnom simptomatskom LEAD bez visokog rizika od krvarenja, kombinacija nisko-doznog rivaroksaban (2.5 mg dva puta dnevno) i aspirin (100 mg jednom dnevno) treba biti razmatrano.^f

Ila

B

©ESC

ABI = indeks članak-nadlaktica; CLTI = hronična ishemija koja ugrožava ekstremitet; CT = kompjuterizovana tomografija; CV = kardiovaskularni; DM - dijabetes melitus; eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije; LDL-C = LDL holesterol; LEAD = vaskularna bolest donjih ekstremiteta; PAD = periferna arterijska vaskularna bolest; Wifl = Wound, Ischaemia, and foot Infection.

^aKlasa preporuka, ^bNivo dokaza.

^cUključuje dijabetologa i specijalistu vaskularne medicine -

^dVidite Tabela 4, ^eVidite Tabela 8, Integralno izdanje preporuka. ^f

^fVisok rizik od krvarenja se definiše kao prethodno intracerebralno krvarenje ili ishemijski moždani udar, bilo kakva prethodna intrakranijalna patologija, skorašnje gastrointestinalno krvarenje ili anemija usled mogućeg gastrointestinalnog gubitka krvi, druga gastrointestinalna patologija udružena sa povećanim rizikom od krvarenja, hepatična insuficijencija, hemoragijska dijateza ili koagulopatija, pozni senijum ili krhkost, bubrežna insuficijencija koja zahteva dijalizu ili eGFR <15 mL/min/1.73 m².

9. Hronična bolest bubrega u dijabetesu

Ključne poruke

- CKD je udružena sa visokom prevalencom CVD i treba biti svrstana u najvišu grupu rizika za zbrinjavanje faktora rizika.
- Skrining za bolest bubrega u DM zahteva kontrole serumskog kreatinina, da bi omogućilo izračunavanje eGFR i testove urina na ekskreciju albumina.
- Optimalna glikemijska kontrola i kontrola BP, mogu da uspore progresiju disfunkcije bubrega.
- Postoji preference ka ACEI i ARB kao antihipertenzivima, kod pacijenata sa albuminurijom.
- Terapijske redukcije kod albuminurije su povezane sa «renoprotekcijom».
- Podaci iz skorašnjih CVOT predlažu da SGLT2 inhibitori i GLP1-RA
- U CREDENCE studiji, kanagliflozin je snizio relativni rizik od primarnog renalnog ishoda za 30% u poređenju sa placebo.

CKD koji se razvija u okviru DM je veliki zdravstveni problem, koje se povezuje sa najvišim rizikom od CVD. CKD se definiše redukcijom u eGFR do $<60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ i/ili perzistentnom proteinurijom (npr. urinarni albumin:kreatinin odnos $>3 \text{ mmol/mol}$), prisutan više od minimuma od 90 dana. Najšire korišćen klasifikacioni sistem, (Kidney Disease: Improving Global Outcomes), stratifikuje pacijente u zavisnosti od njihove eGFR («G» stage) i njihove urinarne ekskrecije albumina («A» stage), na dvo-faktorski način (Tabela 7). Praćenje DM treba da obuhvati i procenu bubrežne funkcije nalazima seruma i urina, a u cilju procene eGFR i odnosa albumin:kreatinin. Približno, 30% pacijenata sa T1DM i 40% sa T2DM, razvije CKD.

Kontrola glikemije

Poboljšanje glikemije smanjuje rizik od progresije nefropatije, ali pad eGFR smanjuje mogućnost korišćenja nekoliko oralnih sredstava za sniženje glukoze. Metformin (acidoza) i renalno ekskretovane derivat esulfonureje (hipoglikemija), treba koristiti uz oprez pri sniženju eGFR na $30 \text{ mL/min/1.73m}^2$. Kako funkcija bubrega opada, korišćenje insulina umesto oralnih lekova će sigurnije pomoći u dostizanju bolje kontrole glikemije, naročito kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom.

Novi pristupi renoprotekciji

Podaci iz skorašnjih CVOT govore u prilog tome da neki noviji oralni hipoglikemici, imaju povoljne renalne efekte. Nefroprotekcija je zapažena kod dva GLP1-RA (liraglutid i semaglutid) i tri SGLT2i (empagliflozin, kanagliflozin i dapagliflozin). Kao odgovor na ove preliminarne nalaze, nekoliko studija je iniciralo ispitivanje renalnih ishoda. CREDENCE studija je obustavljena, nakon što je interim analiza pokazala renalnu superiornost za kanagliflozin sa relativnim rizikom smanjenim za 30%. Ovi nalazi u populaciji pacijenata sa visokim rizikom od T2DM sa renalnim oštećenjem, validiraju opservaciju sekundarnih ishoda u CVOT i potvrđuju značaj SGLT2i u zbrinjavanju DM, CKD i udruženu CVD. GLP1-RA mogu biti korišćeni do eGFR $15 \text{ ml/min/1.73m}^2$, dok CREDENCE struja pokazuje da SGLT2i, kanagliflozin, može biti korišćen sa prednošću kod eGFR do $30 \text{ ml/min/1.73m}^2$

Tabela 7. CKD klasifikacija po eGFR i albuminuriji

eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Kategorije albuminurije (odnos albumin:kreatinin u urinu)		
	A1 (<3 mg/mmol)	A2 (3-30 mg/mmol)	A3 (>30 mg/mmol)
G1 (≥90)	No CKD	G1 A2	G1 A3
G2 (60-89)	No CKD	G2 A2	G2 A3
G3a (45-59)	G3a A1	G3a A2	G3a A3
G3b (30-44)	G3b A1	G3b A2	G3b A3
G4 (15-29)	G4 A1	G4 A2	G4 A3
G5 (<15)	G5 A1	G5 A2	G5 A3
	Porast rizika →		
	Porast rizika ↓		

CKD = hronična bubrežna bolest; eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije.
 Zeleno = nizak rizik; Žuto = umeren rizik; Narandžasto = visok rizik; Crveno = veoma visok rizik.

Preporuke za prevenciju i zbrinjavanje CKD kod pacijenata sa DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Preporučuje se kod pacijenata sa DM da podlegnu skriningu godišnje na bolest bubrega procenom eGFR i urinarnim albumin:kreatinin odnosom.	I	A
Stroga kontrola glukoze, ciljajući na HbA1c (<7.0% ili <53 mmol/mol) se preporučuje radi smanjenja mikrovaskularnih komplikacija kod DM.	I	A
Preporučuje se da pacijenti sa hipertenzijom i DM budu lečeni po individualnoj osnovi, SBP do 130mmHg i <130 mmHg se toleriše, ali ne i <120 mmHg. Kod starijih ljudi (starosti >65 godina) ciljni SBP je opseg 130-139 mmHg.	I	A
RAAS bloker (ACEI ili ARB) se preporučuje za terapiju hipertenzije kod DM, naročito u prisustvu proteinurije, mikroalbuminurije ili LVH.	I	A
Terapija sa SGLT2 inhibitorom (emplagliflozin, kanagliflozin, dapagliflozin) se povezuje sa nižim rizikom od renalnih krajnjih tačaka i preporučuju se ako je eGFR 30 do <90mL/min/1.73m ² .	I	B
Terapija sa GLPI-RA liraglutid i semaglutid se povezuje sa nižim rizikom od renalnih krajnjih tačaka i trebaju biti razmatrani za DM terapiju ako je eGFR >30mL/min/1.73m ² .	Ila	B

©ESC

ACEI = inhibitori ACE; ARB = blokatori angiotenzinskog receptora; BP = krvni pritisak; CKD = hronična bubrežna bolest; DM = dijabetes melitus; eGFR = procenjena brzina glomerularne filtracije; HbA1c = hemoglobin A1c; LVH = hipertrofija leve komore; RAAS = renin-angiotenzin-aldosteron sistem; SBP = sistolni krvni pritisak; SGLT2 = natrijum-glukoza kotransporter-2.

^aKlasa preporuka.

^bNivo dokaza.

10. Individualizovan pristup nezi pacijenta

Ključne poruke

- Obrazovni programi dizajnirani za grupe, poboljšavaju znanje o bolesti, glikemijskoj kontroli, zbrinjavanju bolesti i osnaživanju pacijenata sa DM.

Podržavanje pacijanata u postizanju i održavanju promena životnih navika na individualnoj osnovi, koristeći definisane terapijske ciljeve, nastavlja da bude izazov. Individualizovan pristup nezi pacijenta, smatra se važnim načinom da se pomogne jačanju sposobnosti pacijenta za samo-zbrinjavanje bolesti, i treba biti osnova zdravstvene nege stručnjak-pacijent interakcija kod pacijenata sa DM i CVD. Na ovaj način, individualizovan pristup nezi pacijenta, omogućava zajedničku kontrolu i donošenje odluka pacijenta i svih koji pružaju negu; ističe da je fokus na celoj osobi i njenoj iskustvima sa bolešću u okvirima socijalnih konteksta, više nego na pojedinačnoj bolesti ili organ-skom sistemu, i razvija terapijski savez između pacijenta i pružaoca nege. Pokazano je da pacijenti sa pre-DM imaju koristi od intervencija strukturisanog osnaživanja i od edukacija o životnim navikama, u cilju smanjenja DM, sa korisnim efektima na CVD faktore rizika.

Preporuke za pacijent-centriranu negu kod DM

Preporuke	Klasa ^a	Nivo ^b
Grupno-osnovani strukturalni edukacioni programi se preporučuju kod pacijenata sa DM, radi poboljšanja DM znanja, kontrole glikemije, zbrinjavanja bolesti i osnaživanja pacijenta.	I	A
Pacijent- centrirana nega se preporučuje radi poboljšanja zajedničke kontrole i pravljenja odluka u okviru konteksta pacijentovih prioriteta i ciljeva.	I	C
Pružanje individualnih strategija osnaživanja trebaju biti razmatrane radi poboljšanja samo-efikasnosti, brige o sebi i motivacije kod pacijenata sa DM.	Ila	B

©ESC

DM = dijabetes melitus.

^aKlasa preporuka.

^bNivo dokaza.

