

2 型糖尿病与心力衰竭

欧洲心脏学会心力衰竭协会的立场声明

2 型糖尿病(T2D)与心力衰竭(HF)[射血分数降低的心衰(HFrEF)或射血分数保留的心衰(HFpEF)]并存是常见的(30-40%的患者),而且与 HF 住院、全因和心血管死亡率风险增高相关。T2D 患者中 HF 最重要的原因是冠心病、动脉高血压和 T2D 对心肌的直接有害影响。在 HF 患者中, T2D 通常是未被识别的,反之亦然,这就强调了在临床实践中积极查寻两种疾病的重要性。对于 T2D 患者的 HF 治疗没有特别的限制。探索一般人群中 HF 治疗的试验亚组分析显示,无论 T2D 存在与否,所有 HF 治疗同样是有有效的。关于 HF 患者中 T2D 的治疗,当前大多数指南推荐二甲双胍作为一线选择,尽管其对 HF 的安全性是模棱两可的。无论是胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂还是二肽基肽酶-4(DPP4)抑制剂都不能降低 HF 住院风险。其实, DPP4 抑制剂沙格列汀与 HF 住院风险增高相关。噻唑烷二酮类(吡格列酮和罗格列酮)禁用于有 HF(或其风险因素)的患者。在最近的试验中,钠-葡萄糖协同转运蛋白-2(SGLT2)抑制剂-恩格列净和坎格列净治疗有明确 CVD 或存在心血管风险的患者,都显示可使 HF 住院显著降低。几项正在进行的试验应能提供 SGLT2 抑制剂治疗无 T2D 的 HFrEF 和 HFpEF 患者有效性的证据。

关键词: 心力衰竭; 2 型糖尿病; 心力衰竭住院; 心力衰竭治疗; 降糖药物

绪言

HF 与 T2D 并存是很常见的,且对临床管理和预后有重要的影响。与无 T2D 的 HF 患者相比, T2D 可使 HFrEF 和 HFpEF 的 HF 患者临床状态恶化、全因死亡率和心血管死亡率增高¹。反之, HFrEF 是 T2D 患者致命性和非致命性临床预后的一项独立的预测指标^{2,3}。在 T2D 患者中, HF 的主要原因包括冠心病(CAD)和高血压,且 T2D 对心肌也可能产生直接的有害影响⁴。本立场声明提供关于 T2D 合并 HF 患者临床管理的建议和教育。本文总结了以 T2D 与 HF 交集为基础的流行病学和机制的当前理解。对于明确的 T2D 合并 HF 的患者,本文进一步呈现了当代的治疗意见,总结了用于治疗 T2D 的药物预防 HF 的最新证据。

流行病学

在一般人群中 T2D 合并 HF 的患病率

占 DM 个体 90-95%的 T2D 全球患病率,已经从 1980 年的 4.7%增加到 2014 年的 8.5%⁵,尽管在此期间诊断标准已经改变^{6,7}。当代数据提示在一般人群中,稳定的总体 HF 患者率为 11.8% (范围 4.7-13.3%)⁸。

T2D 患者中 HF 的检出率

雷克雅未克研究显示一般人群中, T2D 患者中的检出率为 12%⁹。在这项研究中,年龄大于 70 岁的 T2D 患者 HF 更为常见(即男性和女性分别为 16%和 22%)。在凯萨医疗机构的人群中,与无 T2D 的患者相比,在年龄小于 75 岁的 T2D 患者中 HF 的检出率约增高到 3 倍¹⁰。在年龄 75-84 岁的患者中, T2D 与 2 倍 HF

风险相关。在这些较老的研究中，没有报告 HF 表型（即 HFrEF 或 HFpEF）或生物标志物状态。在针对 T2D 患者的临床试验中，基线时 HF 的检出率大致在 10%-30% 不等(表 1)¹¹⁻²⁴。

表 1 在 T2D 降糖药物的试验中心力衰竭的检出率

试验	在基线时心衰的检出率
降糖试验	
UKPDS 33 ¹¹	NR(严重复发性病例被排除)
ADVANCE ^{12,13}	NR
ACCORD ¹⁴	4.3%
VADT ¹⁵	NR
DPP4 抑制剂试验	
SAVOR-TIMI 53 ^{16,17}	13%
TECOS ¹⁸	18%
EXAMINE ¹⁹	28%
SGLT2 抑制剂试验	
EMPA-REG OUTCOME ²⁰	10%
CANVAS21	14-15%
GLP-1 受体激动试验	
LEADER ²²	14%
ELIXA ²³	22%
EXSCEL ²⁴	16%

DPP4=二肽基肽酶 4；GLP-1=胰高血糖素样肽-1；HF=心力衰竭；NR=没有报告；SGLT2=钠-葡萄糖糖协同转运蛋白 2 型。

在 HF 患者中 T2D 的检出率

在一般人群中，与没有 HF 的患者相比，HF 与更高的 T2D 检出率相关（表 2）^{9, 25-29}，但在欧洲和世界其他地区观察到显著的地区差异。在冰岛⁹和意大利²⁷进行的研究中，T2D 的检出率分别高 4 倍和 3 倍，在 HF 患者中 T2D 的检出率几乎增高 1 倍（表 2）。在英格兰²⁵和丹麦²⁸，约 25% 的 HF 患者也有 T2D。在基于人群的东南亚 HF 患者队列中，尽管比较年轻和肥胖者较少，但与高加索患者（24%）相比，T2D 的检出率显著增高（57%）³⁰。在 HF 患者中 T2D 检出率存在广泛地区差异的原因，需要采取共享研究设计和标准化数据收集的措施进一步进行国际研究。

表 2 在一般人群的心力衰竭患者中 2 型糖尿病的检出率

研究	发表年份	年龄（岁）	心衰患者中 T2D 的检出率	非 HF 患者中 T2D 的检出率
England ²⁵	2001	>45	24%	3%
Rotterdam ²⁶	2001	55-94	18%	10%
Italy ²⁷	1997	>65	30%	13%
Reykjavik ⁹	2005	33-84	12%	3%
Copenhagen ²⁸	2005	Mean 69	25%	NA
USA,Olmsted County ²⁹	2006	Mean 77	20%	NA

HF=心力衰竭；NA=无数据可用（仅为心衰患者队列）；T2D=2 型糖尿病。

在慢性 HF 患者的临床试验中，无论 HF 表型（即 HFrEF 和 HFpEF）如何（表 3），T2D 的检出率约为 30%³¹⁻⁴⁸。在急性 HF 患者中，可见到最高的 T2D 检出率（约 40%）。

在北美和欧洲的 HF 住院患者注册研究中，T2D 的检出率约为 40-45%⁴⁹⁻⁵²，北美报道 T2D 的检出率随

着时间推移轻度增高^{49, 52}。在瑞典 HF 注册研究（68%的患者来自医院，32%来自初级保健）中，与没有 HF 的患者相比，合并 CAD 的 HF 患者中 T2D 的检出率更高(30% vs19%)⁵³。

表 3 在选择的心力衰竭试验中 2 型糖尿病的检出率

试验	T2D 检出率
HFrEF 试验	
PARADIGM-HF ³¹	35%
SHIFT ³²	30%
EchoCRT ³³	41%
HF-ACTION ³⁴	32%
SENIORS ³⁵	26%
SOLVD ³⁶	15%
MERIT-HF ³⁷	25%
CHARM-Added ³⁸	29%
DIG-REF ³⁹	28%
HFpEF 试验	
I-Preserve ⁴⁰	27%
PEP-CHF ⁴¹	21%
DIG-PEF ⁴²	29%
CHARM-Preserved ⁴³	28%
TOPCAT ⁴⁴	33%
急性心衰试验	
EVEREST ⁴⁵	39%
TRUE-AHF ⁴⁶	39%
ASCEND-HF ⁴⁷	42.6%
RELAX-AHF-2 ⁴⁸	47%

HF=心力衰竭；HFpEF=射血人数保留的心衰；HFrEF=射血人数降低的心衰；T2D=2 型糖尿病。

在 HF 患者中新的 T2D 的发病率

在 HF 患者中，观察性和临床试验的数据表明，与没有 HF 的患者相比，新发 T2D 的风险增高。在凯萨医疗机构研究中，经 5 年随访，T2D 的发病率 HF 患者显著高于没有 HF 的患者（即 13.6/1000 vs.9.2/1000）¹⁰。在丹麦全国性队列研究中，经过 3 年，8%的 HF 患者发生 T2D，而且 HF 的严重程度与发生 T2D 的风险逐步增高相关⁵⁴。正如 CHARM 项目所证实的，在 HF 患者的临床试验中，报道了相似的 T2D 发生率，经 2.8 年 7.8%的患者发生了 T2D^{55, 56}。在包括了 HFrEF 患者的 EMPHASIS-HF 试验中，经中位数随访 12 个月，T2D 的发生率为 3.7%⁵⁷。显而易见，用 ACEI 治疗 HF 表明可降低 HFrEF 患者中的 T2D 发生率；在 SOLVD 试验的亚组分析中，经平均随访 2.9 年，依那普利组中仅 6%的患者发生了 T2D，而对照组 22%发生了 T2D⁵⁸。注册研究数据证实在接受了利尿剂的 HF 患者中，使用 RAAS 抑制剂与 T2D 风险降低相关⁵⁴。临床研究还表明，正如较高的 NYHA 分级所示，HF 的严重程度可增高发生 T2D 的概率^{27, 59}。

T2D 患者中的 HF 发生率

最近，1 项基于人群包括 190 万没有明显心血管病的 T2D 研究，随访 5.5 年，证明伴发的 HF 要比血管事件包括心肌梗死或卒中更常见(14.1%)⁶⁰。T2D 是发生 HF 的 1 项独立的危险因素¹⁰。在 1 项随访了 72 个月的后瞻性队列研究中，T2D 患者要比无 T2D 的患者更容易发生 HF(发病率 30.9 vs.12.4/1000 人-年, RR2.5)⁶¹。与无 T2D 的患者相比，在老年 T2D 患者中，HF 的发病率增高 1 倍（121 vs.62 例/1000 人-年）⁶²。在包

括了新诊断的 T2D 患者的 UKPDS 试验³⁵中,糖化血红蛋白(A1C)分别为<6% 和>10%的患者,随着血糖异常的严重程度, HF 的发病率从 2.3/1000 人-年陡峭地增高到 11.9/1000 人-年⁶³。同样,在观察性研究(NHANES⁶⁴和 ARIC⁶⁵)中, T2D 患者中的 HF 发生率高于无 T2D 的患者,相应风险比(HR)为 1.85 和 3.54。其实,在 ARIC 研究中,较高 A1C 水平的 T2D 患者要比较低 A1C 水平的 T2D 患者, HF 发生率显著增高⁶⁵。在有明确 CAD 的患者中,与无 T2D 的患者相比, T2D 患者中 HF 的发生率甚至更高, A1C 每升高 1% 与 HF 住院风险增高 36% 相关^{66, 67}。在 ARIC 研究中,糖尿病前期患者比没有糖尿病前期的患者也有更多的 HF⁶⁸。

在 HF 患者中的 T2D、临床状态和预后

合并 HF 的 T2D 患者的临床表现、生活质量和功能状态

合并 HFrEF^{1,34,69,70} 和 HFpEF¹ 的 T2D 患者与无 T2D 的患者相比,即使射血分数相同, NYHA 心功能分组也更差,且有更多的 HF 相关的症状和体征^{69, 70}。在针对无症状性左室收缩功能不全的 SOLVD-预防试验中,与无 T2D 的患者相比, T2D 患者更容易进展到症状性 HF,虽然这种风险增高似乎与继发于 CAD 的 HF 患者有联系⁷¹。

大多数试验还表明,合并 HF(HFrEF 和 HFpEF)的 T2D 患者与无 T2D 的患者相比,生活质量更糟^{40, 69}。合并 HFrEF 的 T2D 患者与非 T2D 患者相比,还有 6-分钟步行距离缩短和峰值氧摄取降低^{55,69,72}。

HF 患者中的 T2D 和死亡率

在基于全人群的研究中, T2D 与 HF 患者的全因死亡率增高相关,尽管报道在整个欧洲存在显著的地区差异,而在 HFrEF 和 HFpEF 之间没有差异(表 4)^{26,29,51,73-81}。在瑞典归因于 T2D 的死亡风险中度增高(HR 1.60)⁵³,而在荷兰死亡风险显著增高(HR 3.19)²⁶。此外,在鹿特丹研究中, T2D 与心血管死亡过高风险相关(HR 3.25),而全因死亡率相似²⁶。同样, T2D 对门诊 HF 患者死亡率影响的所有研究发现归因于 T2D 的死亡率风险更高(表 4)。

关于住院的 HF 患者, T2D 与住院死亡率之间的关系的数据是不一致的。在 OPTIMIZE-HF、ADHERE 和美国 GetWith 指导 HF 的注册研究中, T2D 与住院死亡率增高无相关⁸²⁻⁸⁵。相反,在 ALARM 注册研究(6 个欧洲国家、墨西哥和澳大利亚)和欧洲心脏病学会长期注册研究中, T2D 与住院死亡率风险增高独立相关^{51, 86}。根据这些队列⁸²⁻⁸⁷提示 T2D 患者中的 HF 患者出院后的短期死亡率是相似或稍低的。然而,随着长期随访, HF 患者中的 T2D 与不良预防之间的关系则变得明显。例如,在 EVEREST 试验中,在 HF 住院后的患者被随访 9.9 个月, T2D 可使死亡率轻度增高⁴⁵。此外,在苏格兰的患者中, T2D 可使 HF 住院后的中长期死亡率增高⁸⁷。同样,在 ESC HF 长期注册研究中, T2D 的存在与 1 年全因死亡率增高相关^{51, 73}。

关于 HF 患者中归因于 T2D 的全因死亡率和心血管死亡率的风险,临床试验结果存在一些不一致,但大多数临床试验报道在合并 T2D 的 HF 患者中死亡风险增高(表 5)^{1,31-35,37,40,42,44,45,69,88-92}。对于 HFrEF, 8 项试验中 5 项证实了 T2D 与全因死亡率增高之间的关系,报告的 HR 在 1.3-2.0 之间(多数在 1.5 左右)(表 5)此外, 3 项 HFrEF 试验报道心血管死亡率增高, HR 在 1.5 和 1.8 之间^{1,31,33}。关于 HFpEF, 所有试验均报道,与无 T2D 的患者相比, T2D 患者中全因死亡率增高, 4 项试验中有 2 项还报道与无 T2D 的患者相比, T2D 患者中心血管死亡率风险增高, HR 1.6-1.9 (表 5)。在 CHARM 试验中,即使在调整了 32 项协变量后, T2D 仍然是全因死亡率和心血管死亡率的一项独立危险因素¹。此外,在同一研究中,与 HFrEF 患者相比,在 HFpEF 患者 T2D 与全因和心血管死亡率存在更大的关系¹。

在一篇包含 31 项注册研究和 12 项临床试验共计 381 725 例急性和慢性 HF 患者的汇总分析,中位数据随访 3 年,证实 T2D 与全因死亡(随机效应 HR 1.28)、心血管死亡(HR 1.34)、住院(HR 1.35)和全因死亡或

住院复合终点(HR 1.41)独立相关, 在慢性 HF 患者观察到的长期风险似乎比急性 HF 患者更高⁹³。

表 4 在人群研究、门诊病人和住院病人中的 2 型糖尿病和心力衰竭死亡率

国家	发表年份	研究类型	病人总数, n	T2D 患者 n	标化的 T2D 全因死亡风险	标化的 T2D 心血管死亡风险
人群研究						
ESC-HFA HF 长期注册研究 ⁵¹	2017	人群研究	9428	3440	1.2 (1.07-1.54)	1.28(0.99-1.66)
ESC-HFA HF 长期注册研究 ⁷³	2017	人群研究	6929	3422	1.77(1.28-2.45)	NA
瑞典心衰注册 ⁷⁴	2014	人群和专家门诊	36454	8809	1.60(1.50-1.71)	NA
美国 (奥姆斯特县) ²⁹	2006	人群研究	665	128	1.48(1.20-1.82)	NA
荷兰(鹿特丹) ²⁶	2001	人群研究	5540	557	3.19(1.80-5.65)	3.25(1.53-6.93) SCD:3.65 (1.28-10.4)
门诊						
英国 ⁷⁵	2013	CV 诊室	1091	280	2.08 (1.61-2.69)	NA
美国 ^{76, 77}	2006	HF 诊室	495	293	1.71(1.16-2.51)	NA
意大利(BRING-UP 注册) ⁷⁸	2003	门诊	2843	621	1.44(1.16-1.78)	NA
住院病人						
西班牙(RICA 注册) ⁷⁹	2014	多中心	1082	490	1.54(1.20-1.97)	NA
西班牙(INCAex) ⁸⁰	2013	单中心	1659	NR	1.35(1.11-1.66)	NA
美国 (医保) ⁸¹	1999	住院	170239	NR	黑人: 1.11 (1.06-1.16) 白人: 1.22(1.24-1.25)	NA

CV=心血管; HF=心力衰竭; NA=无数据; NR=未报告; SCD=心源性猝死; T2D=2 型糖尿病。

*值以风险比 (HR) 表示 (95%置信区间)。

表 5 在心力衰竭临床试验中的 2 型糖尿病和全因死亡率

临床试验	发表年份	治疗	总病人 n	T2D 患者 n	标化的 T2D 全因死亡风险	标化的 T2D CV 死亡风险
HFrEF 试验						
PARADIGM-HF ^{31,69}	2016	沙库巴曲/缬沙坦	8399	2907	1.46(1.26-1.70)	1.54(1.30-1.83)
SHIFT ³²	2010	伊伐布雷定	6505	1979	1.10(0.96-1.25)	1.05(0.91-1.20)
EchoCRT ³³	2013	CRT	809	328	2.08(1.29-3.36)	1.1 (0.88-1.49) HF 死亡率: 1.79(1.06-3.30) HF 死亡率: 2.45(1.03-5.78)
HF-ACTION ³⁴	2016	运动	2331	748	0.97(0.79-1.2)	NA
SENIORS ³⁵	2010	奈比洛尔	2128	555	1.25(0.99-1.58)	NA
SOLVD ⁸⁸	1996	依那普利	4223	647	1.29(1.1-1.5)	NA
MERIT-HF ³⁷	2005	美托洛尔	3991	985	1.08(0.80-1.47)	Na
CHARM ¹	2008	坎地沙坦	4576	1306	1.55	1.54
HFpEF 试验						
DIG-保留 ^{42,89}	2010	地高辛	987		1.48(1.1-1.99)	NA
I-保留 ^{40,9}	2017	厄贝沙坦	4128	1134	1.5(1.33-1.91)	1.59(1.28-1.96)
CHARM ^{1,91}	2008	坎地沙坦	3023	857	1.84	1.93
TOPCAT ⁴⁴	2017	螺内酯	3385	1109	无微血管并发症 1.51(1.14-1.99) 有微血管并发症 1.35(1.04-1.75)	NA
AHF 试验						
EVEREST ^{45,92}	2013	托伐普坦	4133	1657	1.16(1.00-1.34)	NA

CV=心血管; AHF=急性心衰; HFpEF=射血人数保留的心衰; HFrEF=射血人数降低的心衰; NA=无数据可用; T2D=2 型糖尿病。

*值以风险比 (HR) 表示 (95%置信区间)。

HF 患者中的 T2D 和死因

在 CHARM 试验中,合并 HFrEF 和 HFpEF 的 T2D 患者更有可能死于心血管的所有亚型(即 HF 死亡、心源性猝死、心梗死亡和卒中死亡)¹。PARADIGM-HF 研究也报道合并 HFrEF 的 T2D 患者,与无 T2D 的患者相比,更有可能死于心血管和全因死亡⁶⁹。在 BEST 试验中, T2D 是死于泵衰竭的一项独立危险因素⁹⁴。

除了心血管死亡外,纳入 820 900 人的新危险因素合作研究的结果表明, T2D 与几种癌症(即肝癌、胰腺癌、卵巢癌、结直肠癌、肺癌、膀胱癌和乳腺癌)、肾病、肝病、肺病和其他感染性疾病、精神和神经系统疾病、非肝脏的消化疾病、外部原因和慢性阻塞性肺病死亡风险增高独立相关⁹⁵。这项研究发现 50 岁的 T2D 患者比无 T2D 的个体平均早死 6 年,生存者中约 40%的差异可归因于过多的非血管死亡⁹⁵。

T2D 患者风险增高仅见于继发于冠心病的 HF 吗？

在 HF 患者中伴有 T2D 的死亡风险增高，是否见于缺血性和非缺血性病因两者尚不明确。可用的数据大多数提示 T2D 与缺血性和非缺血性病因患者的死亡风险增高相关（表 6）^{29,88,94,96-99}。丹麦的一项基于人群的研究，随访患者 6.8 年，合并 HF 的 T2D 患者无论其是否有 CAD，都有较高的死亡率⁹⁶。风险增高早期出现并持续到整个随访期。在 CHARM 试验中，HFrEF 和 HFpEF 患者无论其是否有 CAD，都有较高的归因于 T2D 的死亡率¹。在 DIAMOND 试验中，T2D 与缺血性和非缺血性 HF 的死亡风险增高相关¹⁰⁰。这些一致的发现与美国²⁹和法国⁹⁷的 2 项小型人群研究和一项西班牙的对住院的 HF 患者的单中心研究¹⁰¹不一致，这提示 T2D 仅与非缺血性病因患者的死亡率增高相关。在 3 项早期的临床试验(SOLVD98、BEST94 和 DIG102)中，风险似乎局限于有缺血性病因的患者。

表 5 在心力衰竭临床试验中的 2 型糖尿病和全因死亡率

合并 HF 的 T2D 死亡率增高见于男女两性吗？

一项早期的弗雷明汉研究报告与 T2D 相关的死亡风险局限于女性而非男性¹⁰³。在来自苏格兰和瑞典的 2 项人群研究中，T2D 的死亡风险增高见于男女两性，但在女性中影响较大^{87, 96}。同样，在最近的 ESC HF 长期注册研究和在 CHARM 试验中，T2D 是男女两性死亡的一项危险因素^{1, 73}。

A1C 能预测合并 T2D 的 HF 患者的死亡率吗？

在 CHARM 试验中，在合并 HFrEF 和 HFpEF 的 T2D 患者中高 A1C 与全因和心血管死亡率增高相关¹⁰⁴。A1C 增高 1%与心血管死亡 HR1.1 增高相关¹⁰⁴。在来自美国 HF 临床研究的患者中，发现关于全因死亡率增高呈 U 型关系⁷¹。极低或极高 A1C 的患者存在最大的风险。在苏格兰的一项单中心研究中，发现了相似的 U 型曲线¹⁰⁵。在一项对 123 例合并 T2D 的晚期 HF 年轻患者的单中心观察性研究中，A1C <7% 的患者有较高的全因死亡率¹⁰⁶。在纳入了 6935 例慢性 HF 患者的 GISSI-HF 研究中，T2D 的存在和较高的 A1C 水平是全因死亡（HR 分别为 1.43 和 1.21）和死亡率和心血管住院（HR 分别为 1.21 和 1.14）的一项独立的预测指标¹⁰⁷。

总之，在合并 HF 的 T2D 患者中 A1C 水平增高，一致地与死亡率增高相关。反之，A1C 水平低可能与良好的预后相关（至少在临床试验的队列中），但也可能与不良预后相关（在人群研究和非常严重的 HF 患者中）。

糖尿病前期和未确诊的 T2D 与 HF 的死亡风险

在 PARADIGM-HF 试验中，糖尿病前期患者存在死亡风险增高⁶⁹。未确诊的 T2D 患者与无 T2D 的患者相比，也存在死亡风险增高，但风险不如既往已知 T2D 的患者高。在 CHARM 试验中，与无 T2D 的患者相比，糖尿病前期和未确诊的 T2D 两者均与 HF 住院率、心血管死亡和全因死亡率增高相关¹⁰⁸。然而，并非所有研究报道了糖尿病前期死亡风险增高。在一项纳入了 970 例非 T2D 的 HF 患者中，1 年死亡风险仅见于 A1C>6.7%和 LVEF≤45%的患者，但非见于 HFpEF 患者¹⁰⁹。此外，在非选择的 HF 患者的 GISSI-HF 研究中，糖尿病前期不是死亡率增高的一项独立的危险因素¹⁰⁷。这些差异背后的原因归因于患者特征的差异，需要进一步评估。

表 6 在缺血与非缺血病因所致心衰患者中 2 型糖尿病与全因死亡率

地点/试验	发表年份	研究类型/治疗	总病人 n	T2D 患者 n	标化的 T2D 全因死亡率	标化的 T2D CV 死亡率
人群研究和 HF 门诊						
丹麦 ⁹⁶	2010	人群队列	2621	420	继发于 CAD 的 HF 1.45(1.22-1.84) 继发于其他病因的 HF 1.50(1.22-1.84)	NA
美国（奥姆斯特县） ²⁹	2006	人群队列	665	128	继发于 CAD 的 HF 1.11（0.81-1.51） 继发于其他病因的 HF 1.79(1.33-2.41)	NA
法国 ⁹⁷	2004	HF 诊室	1246	274	继发于 CAD 的 HF 1.54(1.13-2.09) 继发于其他原因的 HF 0.65(0.39-1.07)	NA
临床试验						
SOLVD ^{88,9}	1996	依那普利	4223	647	继发于 CAD 的 HF 1.37(1.21-1.55) 继发于其他原因的 HF 0.98(0.76-1.32)	NA
BEST ⁹⁴	2003	布新洛尔	2708	964	继发于 CAD 的 HF 1.33(1.12-1.58) 继发于其他原因的 HF 0.98(0.74-1.3)	NA
DIG ⁹⁹	2004	地高辛	4277	NA	继发于 CAD 的 HF 1.43(1.26-1.63) 继发于其他原因的 HF NR	NA

CAD=冠心病；CV=心血管；HF=心衰；NA=无数据；NR=未报告；T2D=2 型糖尿病

*值以风险比（HR）表示（95%置信区间）。

T2D 与 HF 住院风险

几项临床试验表明，合并 T2D 的 HFrEF 患者比无 T2D 的患者，更有可能因 HF 住院^{1,37,69,70,94}。在 CHARM 试验中，T2D 患者的 HF 住院率，HFpEF 高于 HFrEF，而合并 T2D 的 HFpEF 患者，因 HF 住院的概率几乎是非 T2D 患者的 2.5 倍¹。在研究中，合并 HFpEF 的 T2D 患者也更有可能因 HF 住院⁴⁰。

HF 住院后的再入院

注册研究的数据表明 T2D 患者，比无 T2D 的患者有更多的全因住院^{79,82,110}。在苏格兰一项基于人群的研究中，T2D 是一项 HF 入院的预测指标（在年轻女性中风险增高最大）⁸⁷。在 ESC 的 HF 长期注册研究中，T2D 与 HF 再住院独立相关⁵¹。同样，在 EVEREST 试验中，T2D 与 HF 再住院率增高相关(HR 1.19)⁴⁵。

此外，正如美国 OPTIMIZE-HF 和 GetWith 指导-HF 注册研究所证实的，合并 T2D 的 HF 患者住院时间要比非 T2D 患者稍长⁸²⁻⁸⁴。

HF 患者中的 T2D、心肌梗死和卒中

研究 HF 患者中 T2D 与心梗和卒中风险关系的唯一试验是 CHARM 试验，证实了无论 HF 表型如何(即 HFrEF 或 HFpEF)，T2D 的存在都增高心梗和卒中风险¹。

在没有既往 HF 史的 T2D 患者中 HF 住院的风险

在 ARIC 注册研究，代表了 14 079 例没有已知 T2D 的一个社区队列，T2D 是伴随 HF 住院最强有力的危险因素¹¹⁰。在一项对不伴 HF 的 T2D 患者进行的大型汇总分析中，伴随 HF 的预测指标包括胰岛素使用、A1C 和空腹血糖（FPG）¹¹¹。

合并 HF 的 T2D 患者的死亡率

在对 T2D 新治疗的心血管预后试验中，HF 的发生与死亡率显著增高相关（特别是在 RECORD¹¹² 和 SAVOR-TIMI 53¹⁶），发生了 HF 的 T2D 患者比没有 HF 的患者死亡率增高到 10-12 倍^{3,113}。此外，与没有 HF 的 T2D 患者相比，他们还存在 2.45 倍高心血管死亡风险¹¹⁴。

T2D 患者中没有识别的 HF 和 HF 患者中没有识别的 T2D

观察性证据表明，根据 ESC 诊断标准，年龄≥60 岁的患者中相当大的比例（27.7%）可能有未识别的 HF（分别为 HFpEF 22.9% 和 HFrEF 4.8%）^{115,116}。另一方面，在 HF 患者中，糖尿病前期和未确诊的 T2D 是很常见的。在 PARADIGM-HF 试验中，13% 的 HFrEF 患者有未确诊的 T2D 和 25% 有糖尿病前期⁶⁹。同样，在 RESOLVD 试验中，11% 的“非 T2D”HFrEF 患者存在未确诊的 T2D¹¹⁷。在 CHARM 研究的 HFrEF 和 HFpEF 患者中，未确诊的 T2D 都是常见的¹⁰⁸。在 ESC 的 HF 长期注册研究中，甚至更高比例（19.1%）的 HF 患者有未确诊的 T2D⁷³。

考虑到 T2D 与 HF 并存的预后意义，这些发现强调了在 T2D 患者中对未识别的 HF 开发筛查策略的重要性，反之亦然。因为筛查 HF 的策略证据是稀少的¹¹⁶，故在 T2D 患者中，筛查 HF 当前可根据临床特征（即年龄、CAD 史、运动相关的气短、体质指数、心尖搏动向左侧移位），表明能可靠地检出存在 HF 风险的老年患者，然后可能需要进一步的评估（如超声心动图）¹¹⁸。这样一种策略可用于预防并发症和可能改善预后，特别是在 HFrEF 患者¹¹⁹。相反，因为在 HF 患者中未确诊的 T2D 是常见的，根据当前的推荐采用 8 小时空腹血浆葡萄糖、2 小时糖耐量试验或 A1C 水平（同样适宜），筛查没有已知 T2D 的患者是明智的¹²⁰。

T2D 患者心功能不全的病理生理方面

在 T2D 患者中引起 HF 最常见的并存情况是 CAD 和高血压。也有假说认为 T2D 相关的过程通过直接影响心脏的结构和功能可引起 HF⁴。T2D 心肌功能不全的主要驱动因素是胰岛素抵抗/高胰岛素血症和葡萄

糖耐量受损，这些因素在发生显性 T2D 前数年甚至数十年可能已经在起作用了¹²¹。它们有害的影响与很多代谢异常如晚期糖基化终产物（AGEs）沉积，脂毒性和微血管稀疏⁴。这些病理生理机制之间有害的相互作用可能起着一种加强的作用，导致几种适应不良的反应和心肌细胞改变⁴。胰岛素抵抗导致游离脂肪酸释放增多并关联到 HF 相关的神经内分泌调节不良¹²²。正如弗雷明汉研究所证实的，胰岛素抵抗对左室肥厚的发生也是一项重要的病因因素¹²³，而女性 T2D 患者与无 T2D 的患者相比，左室质量显著增高¹²⁴。高血糖对 T2D 的心血管改变也有广泛的影响，并能直接引起心肌细胞收缩功能不全、线粒体网格碎片化和蛋白激酶 C 活性增强¹²⁵⁻¹²⁷。

此外，高血糖引起活性氧的激活和 AGE 在内皮细胞和平滑肌细胞中的沉积，从而促进向心性左室重构和左室舒张期僵硬度的增加^{125、126}。心肌摄取游离脂肪酸增多可引起甘油三酯在心肌内积聚（即脂毒性）。由磁共振波谱分析证实的心脏脂肪变性，是心肌甘油三酯含量高的临床等同症，可引起左室舒张功能不全¹²⁸。

糖尿病性心肌病

1954 年，Lundbaek 首次提出了不涉及 CAD 或高血压的特殊糖尿病性心肌病¹²⁹。20 年后，Rubler 等¹³⁰描述了 4 例 T2D 患者病相关的尸检所见：肾小球硬化和 HFrEF，心外膜冠脉正常。没有糖尿病心肌病的定义，使流行病学、病理生理学、自然史和相关的临床结局研究受到挑战。最常被接受的定义是指发生于没有其他心血管疾病的情况下的心脏功能不全^{120、131}。

T2D 相关心肌病的表型

T2D 的左室舒张功能不全和保留射血份数的心衰

正如这些患者的人口学特征包括年龄、正常血压和最佳的 T2D 控制所证实的，左室舒张功能不全在 75% 的 T2D 患者可检出，并且在 T2D 病程早期即可发生^{132、133}。而且，T2D 患者的葡萄糖调节异常程度与左室舒张功能不全的严重程度相关¹³⁴，伴有 HF 和心血管死亡率增高¹³⁵⁻¹³⁷。几乎半数有 T2D 的 HF 患者有 HFpEF，HFpEF 在老年人、高血压和女性 T2D 患者中多见，因为症状轻微，在体力活动时才出现故难以诊断，通常可能误诊为慢性阻塞性肺病⁸⁹。

在 T2D 的早期 HFpEF 通常伴有轻微的 T2D 并发症，而 HFrEF 则伴有更严重的 T2D 并发症¹³⁸。这提示高糖血症的严重程度和持续时间对于左室功能不全的发生是很重要的。

T2D 的射血分数降低的心衰（HFrEF）

在 T2D 中，HFrEF 的主要原因是 CAD。T2D 与 CAD 和缺血性卒中风险 2 倍增高相关，并与 CAD 和卒中相关死亡 2-4 倍风险增高相关¹³⁹⁻¹⁴¹。T2D 患者的冠脉病变通常为弥漫性、多支病变并可导致无痛性心肌梗死。

在 T2D 患者中 HF 的治疗

正如 2016 年 ESC HF 管理指南所推荐的，对 T2D 患者的 HF 治疗没有特别的限制¹¹⁶。在临床试验中，无论有无 T2D，所有针对 HF 的药物和装置治疗都是同样有效的。迄今为止，还没有仅纳入 T2D 患者的 HF 治疗临床试验，而可用的证据是从混合人群的亚组分析推导而来。然而，几种 HF 药物可能产生代谢影响，对于 T2D 患者应当考虑。

药物治疗

血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）

ESC/EASD 的糖尿病、糖尿病前期和心血管病指南推荐用 ACEI 治疗合并 T2D 的 HFrEF 患者，因为它们已被证明可改善症状并降低发病率和死亡率¹¹⁶。ACEI 治疗 T2D 并 HF 或心梗后左室收缩功能不全患者的有效性，在一篇纳入了 7 项随机临床试验（RCT）的大型汇总分析中得到了验证¹⁴²。对于全因死亡率终

点, ACEI 治疗有无 T2D 的患者都有相似的治疗获益 (HR 分别为 0.84 和 0.85)。

提供了 T2D 患者详细信息的唯一的 ACEI 治疗 HFrEF 的大型试验是 ATLAS, 比较了小剂量(2.5–5.0 mg/天)与大剂量(32.5–35.0 mg/天)的赖诺普利^{143, 144}。对大剂量赖诺普利的复合一级终点(全因死亡率或 HF 住院)的更大相对获益, 在有无 T2D 的患者中是相似的。然而, 因为 T2D 患者存在更大的风险, 故大剂量赖诺普利治疗 T2D 患者的绝对获益更大¹⁴⁴。在有无 T2D 的患者中, 用大剂量赖诺普利的不良反应是相似的: 低血压/头晕(35% vs. 32%); 肾功能不全/高钾血症(29% vs. 22%)和咳嗽(12% vs. 10%)¹⁴⁴。

血管紧张素受体阻滞剂 (ARB)

在 CHARM 试验中, 无论有无 T2D, 用坎地沙坦治疗 HF 和 HFrEF 患者, 达到了心血管死亡、心衰住院和全因死亡率显著降低¹。此外, 在 Val-HeFT 试验中, 无论有无 T2D, 缬沙坦治疗可使一级复合终点(死亡或 HF 死亡-主要是 HF 住院)的相对风险显著降低¹⁴⁵。随后一项试验 (HEAAL¹⁴⁶) 显示对于降低死亡或 HF 住院风险, 氯沙坦 150 mg/天优于 50 mg/天, 支持用 ACEI 赖诺普利的 ATLAS 试验有相似的发现。与无 T2D 的患者相比, 在 T2D 亚组患者中治疗的效果再一次没有差异(HR 0.96; 交互作用 P=0.35)。

关于 ARB 治疗 T2D 的耐受性信息很少。在总体 CHARM 项目中, 用坎地沙坦治疗 T2D 患者要比非 T2D 患者发生高钾血症的风险增高 1 倍¹⁴⁷。

T2D 带来糖尿病肾病和慢性肾病更高的风险¹⁴⁸。特别是糖尿病肾病以肾钠潴留增高和高钾血症风险增高为特征¹⁵¹。当 ACEI 或 ARB 用于 T2D 患者时, 这个警告值得考虑, 因为这些药物可干扰肾钾排泄。因此, 当启动 ACEI 或 ARB 或上调剂量时, 推荐监测血清电解质和肌酐。

β 受体阻滞剂

大型 HF 试验的亚组分析显示无论有无 T2D, β 受体阻滞剂可降低中-重度 HF 的死亡率和住院率并改善症状^{37, 152, 153}。HF 合并 T2D 时推荐的 β 受体阻滞剂包括琥珀酸美托洛尔(MERIT-HF)³⁷、比索洛尔(CIBIS II)¹⁵²和卡维地洛(COPERNICUS 和 COMET)^{154, 155}。MERIT-HF 试验报道琥珀酸治疗有和无 T2D 的患者效果和安全性相似³⁷。在 T2D 患者中, 通常可见更多的不良事件, 但如果那些患者用琥珀酸美托洛尔治疗, 与安慰剂相比, 不良事件则不太可能发生。在对 6 项试验的一篇汇总分析中, β 受体阻滞剂治疗 T2D 患者可降低全因死亡率(HR 0.84), 与无 T2D 的患者相似(HR 0.72)¹⁵⁶。

3 项试验(CIBIS II、MERIT-HF 和 COPERNICUS)的汇总分析报告死亡率相对风险降低: T2D 患者为 0.77, 无 T2D 患者为 0.65¹⁴²。第 3 项汇总分析集中了 7 项用卡维地洛的试验, 包括一项心梗后试验, 显示卡维地洛治疗有或无 T2D 的患者, 相似而显著地降低死亡率风险(分别为 28% 和 37%, 交互反应 P=0.25)¹⁵⁷。

在用胰岛素或磺脲类治疗的患者中, 低血糖是一种担心。理论上, β 受体阻滞剂通过阻滞部分控制肝脏血糖产生的 2 型受体, 从而降低心悸、手颤和延长从低血糖的恢复, 可改变低血糖的警觉。然而, 在 MERIT-HF 试验的 T2D 患者中, 安慰剂组只有 3 例(0.6%)、琥珀酸美托洛尔组只有 4 例(0.8%)发生了与低血糖相关的不良事件(每种情况患者都在用胰岛素)³⁷。

总之, β 受体阻滞剂治疗合并 HF 的 T2D 患者可带来发病率和死亡率显著改善, 与无 T2D 患者是一致的。在 T2D 患者中, β 受体阻滞剂的治疗获益远远超过理论上的与低血糖相关的风险和 A1C 及血脂的轻微改变。这些获益强烈支持 β 受体阻滞剂治疗并存 T2D 和 HF 的患者。

盐皮质激素受体拮抗剂

在 RALES 试验用螺内酯和在 EMPHASIS-HF 试验用依普利酮, 治疗有或无 T2D 的 HFrEF 患者, 死亡率获益是一致的^{158, 159}。重要的是, 依普利酮似乎对 HF 患者的新发 T2D 没有影响, 提示为一种中性的代谢特性¹⁶⁰。当这些药物用于肾功能受损和血钾水平≥5.0 mmol/L 的患者时, 需要小心。因为肾病在 T2D 患者中很常见, 故必须要监测肾功能和血钾。在 ACEI 与皮质激素拮抗剂联用的基础上加用一种 ARB (或肾素抑制剂) 是禁止的, 因为会增加肾功能不全和高钾血症的风险, 而且没有额外获益¹⁶¹。

沙库巴曲/缬沙坦

在 PARADIGM-HF 试验中, 沙库巴曲/缬沙坦治疗 HFrEF 患者对降低死亡和 HF 住院风险优于依那普利³¹。一个 T2D 亚组分析显示, 与依那普利相比, 沙库巴曲/缬沙坦对一级终点的效果在有或无 T2D 的患者中是相似的 (HR 分别为 0.83 和 0.77; 交互反应 P=0.40)⁶⁹。在事后分析中, 与依那普利相比, 用沙库巴曲/缬

沙坦对于合并 T2D 的患者，伴有更大的 A1C 降低并减少胰岛素或其他降糖药物的启用率¹⁶²。

硝酸酯和肼苯哒嗪

HeFT 试验检验了二硝酸异山梨酯与肼苯哒嗪固定剂量复方联合治疗 HF 的非裔美国人，对全因死亡率、住院和生活质量的有效性¹⁶³。在该研究中，很大一部分患者（41%）有 T2D。在有或无 T2D 的患者中，治疗对死亡率的影响是相似的(HR 分别为 0.56 和 0.59)。

伊伐布雷定

在一项纳入了 6 558 例 HF 患者的大型试验（30%有 T2D）中，证实伊伐布雷定可显著降低心血管死亡或 HF 住院的复合终点，在 T2D 和非 T2D 患者之间没有差异(HR 分别为 0.81 和 0.83)¹⁶⁴。

利尿剂

为了治疗 HF 患者液体负荷过重的症状和体征，利尿剂通常是需要的。尚没有检验其治疗合并 T2D 的 HF 患者效果的临床试验。理论上噻嗪类利尿剂能加重胰岛素抵抗，从而使血糖控制恶化。

装置和外科手术

植入式复律除颤器（ICD）

除了由于 HF 恶化导致死亡风险增高外，合并 HF 的 T2D 患者存在室性心律失常恶化和心源性猝死（SCD）风险增高。在 CHARM 试验中，与无 T2D 的患者相比，T2D 患者存在显著升高的 SCD 率（40 vs. 25.9 事件/1000 病人-年），而且无论 HF 表型（即（HFrEF and 和 HFpEF）如何，可见 SCD 风险增高¹。观察性研究也表明，在缺血性和非缺血性病因的 HF 患者存在 T2D 时，SCD 的风险增高⁷⁵。装置治疗，ICD 和带 ICD 的心脏再同步化治疗（CRT-D）可提供降低总死亡率的概率，有效预防 SCD，而且对于有和无 T2D 的患者，临床试验的数据支持这一概念。

SCD-HeFT 试验纳入了非缺血性和缺血性 HFrEF 患者，他们被随机分配到安慰剂、胺碘酮或 ICD 组¹⁶⁵。在每个研究组中包含约 30%的 T2D 患者，ICD 治疗可使死亡相对风险显著降低，在亚组分析中，与 T2D 没有交互反应。全因死亡率的一级终点 HR：ICD 组中 T2D 患者为 0.95，无 T2D 患者为 0.67；胺碘酮组中 T2D 患者为 1.2，无 T2D 患者为 1.0。在 DANISH 试验中，非缺血性心肌病患者被随机分配到 ICD 组或单独优化药物治疗组¹⁶⁶。约 19%的患者有 T2D。在预设的亚组分析中，在有和无 T2D 的患者中，治疗效果没有明显差异(HR 分别为 0.92 和 0.85，交互反应 P=0.60)。

心脏再同步化治疗（CRT）

有 2 项试验（COMPANION¹⁶⁷ 和 CARE-HF¹⁶⁸）将中、重度症状性 HF（NYHA III-IV）患者随机分配到优化的药物治疗组或优化的药物治疗加 CRT 组，评价了 CRT 降低全因死亡和 HF 住院风险的有效性。此外，另 2 项试验（MADIT-CRT¹⁶⁹ 和 RAFT¹⁷⁰）将有轻、中度 HF 症状的患者随机分配到优化的药物治疗加 ICD 组或优化的药物治疗加 CRT-D 组，一级终点为死亡或 HF 住院。在与 T2D 状态的关系中，COMPANION（41%为 T2D 患者）和 CARE-HF（29%为 T2D 患者）都证实了 CRT 对降低死亡率和 HF 住院率相似和有效性^{171, 172}。

在 MADIT-CRT 试验中，与优化药物治疗加 ICD 相比，CRT-D 治疗有或无 T2D 的患者，可获得相似的全因死亡或 HF 住院风险降低（调整的 HR 分别为 0.56 和 0.67）^{169, 173}。此外，RAFT 试验的亚组分析显示 CRT-D 治疗有或无 T2D 患者的获益是相似的¹⁷⁰。T2D 患者没有发生与装置植入相关的包括感染在内的并发症率增高¹⁷⁰。在有或无 T2D 的患者中，左室容量和射血分数都有相似的 CRT 相关的改善。

冠状动脉旁路移植术

CAD 是 T2D 患者过早死亡的首位原因，突出了基于估计的心血管风险早期检出（如经负荷超声心动图、冠脉造影）和及时治疗 CAD 的重要性^{174, 175}。STICH 试验强调了对于合并不太严重 CAD 的 HFrEF 患者，手术血运重建的广泛作用¹⁷⁶。将适合手术的患者随机分配到冠脉旁路术（CABG）加药物治疗组或单纯药物治疗组。在 STICH 试验的亚组分析中，全因死亡率的一级终点，在 T2D（40%）患者和无 T2D 患者之间没有显著的差异¹⁷⁷。因此，这项试验对于包括左前降支狭窄在内的有 2 支或 3 支冠脉病变、其他方面适合手术的“STICH-样”患者，扩大了行 CABG 的适应症。无论患者是否有 T2D，获益是相似的。

心脏移植

对于有大血管并发症合并终末期 HF 的 T2D 患者，心脏移植可能面临几个有挑战性的问题，包括心功能不全、外周血管病变、感染风险增高和需要基于强的松龙的免疫抑制治疗。在一项纳入了 22 385 例移植患者的大型注册研究中，T2D 是 10 年生存率降低的一项独立危险因素¹⁷⁸。然而，随着现代免疫方案允许糖皮质激素迅速减量和无类固醇免疫抑制治疗，对 T2D（在没有主要 T2D 并发症的情况下）患者的心脏移植应当个体化地考虑。

运动处方

最近，单项大型试验（HF-ACTION³⁴）对于有轻、中度 HF 症状的患者研究了运动训练的效果。在一项调整的分析中，运动训练可使全因死亡率或全因住院率的一级复合终点降低 11%（ $P=0.03$ ）。这项试验纳入 32% 的 T2D 患者，在 T2D 状态和运动对临床结局的效果之间没有交互反应。

降糖药物与 HF 风险

增加 HF 住院的药物

过去的 15 年，人们一直担心有些治疗 T2D 的药物可能增加 HF 的风险（表 7）^{16,17,179-182}。现在已知增加 HF 风险的药物是噻唑烷二酮类（TZD）和二肽基肽酶-4（DPP4）抑制剂，沙格列汀^{16, 17}。RECORD¹¹² 和 PROactive 试验¹⁸³ 中，随机到 TZD 即罗格列酮和吡格列酮的患者，要比随机到安慰剂组的患者，有更多的 HF 事件。在 SAVOR-TIMI⁵³ 试验（沙格列汀与安慰剂），沙格列汀显著增加 HF 住院风险（HR 1.27, $P=0.007$ ）¹⁶。存在最大风险的患者是有 HF 史、eGFR ≤ 60 mL/min 和 NT-proBNP 基线水平升高的患者¹⁶。在 RECORD 和 SAVOR-TIMI2 项试验中，发生 HF 的患者，随后死亡率增高。基于此，禁止用吡格列酮、罗格列酮或沙格列汀治疗有 HF 或存在 HF 风险的患者。

并非所有 DPP4 抑制剂都伴有 HF 风险增高（表 8）^{16-24,184-186}。在 EXAMINE 试验中，用阿格列汀与安慰剂治疗曾有急性冠脉综合征的患者，在随机到阿格列汀组的患者中，HF 住院风险没有统计学意义的增高^{19, 184}。同样，在 TECOS 试验中用西格列汀，没有 HF 发生率过高的迹象^{18, 185}。2 项正在进行的试验即 CAROLINA（利格列汀与格列美脲治疗 T2D 患者的心血管结局研究；NCT01243424）和 CARMELINA（用利格列汀治疗 T2D 患者的心血管和肾微血管结局研究；NCT01897532），将进一步澄清 DPP4 抑制剂治疗合并 HF 的 T2D 患者的作用。

可能增高 HF 风险的药物

过去很多年人们一直怀疑引起钠和水潴留的胰岛素可能增高 HF 发生的风险。在大型观察性研究中，与二甲双胍相比，胰岛素与死亡率增高相关²。人们对作为胰岛素促泌剂使用的磺脲类存在相似的担心，与二甲双胍相比，它也伴有死亡率增高²。这些研究虽然很大，但不是随机的，因而不确定的。唯一的胰岛素与安慰剂的一项 RCT[ORIGIN，纳入 12 537 有心血管风险因素加空腹血糖受损、糖耐量受损（IGT）的人或 T2D 患者（即没有 HF 的患者）]，与安慰剂相比，胰岛素不伴有 HF 住院率增高¹⁸⁷。令人注目的是，尽管胰岛素和磺脲类已经用了几十年，还没有进行其他安慰剂对照的随机试验。

当前，尽管其对 HF 的安全性仍有争议，磺脲类和胰岛素可以用于治疗有 HF 的 T2D 患者（通常作为二线或三线治疗）。

表 7 2 型糖尿病药物治疗现患心力衰竭患者的证据总结

药物类别	证据
SGLT2 抑制剂（如恩格列净、坎格列净）	治疗 HF 还没有 RCT。 治疗有和无 T2D 的 HF 患者的大型 RCT 正在进行中。
二甲双胍	治疗 HF 还没有 RCT。 在治疗 HF 的观察性研究中，与磺脲类或胰岛素相比，二甲双胍与死亡率降低相关 ¹⁷⁹ 。 获益/风险比尚未明确。
GLP-1 受体激动剂（如利拉鲁肽、阿必鲁肽）	没有大型 RCT。 利拉鲁肽-2 项小型 RCT 报道（1）对心功能无影响 ¹⁸⁰ ，（2）对死亡/HF 住院/BNP 改变分层复合终点无影响 ¹⁸¹ 。 获益/风险比尚未明确。
磺脲类	治疗 HF 还没有 RCT。 数据模棱两可。一些观察性数据提示与二甲双胍相比，用磺脲类死亡率风险增高 ^{179、182} 。
胰岛素	治疗 HF 还没有 RCT。 在治疗 HF 的观察性研究中，较之二甲双胍，胰岛素与死亡率增高相关性 ⁷⁹ 。 获益/风险比尚未明确。
DPP4 抑制剂	治疗 HF 没有 RCT（沙格列汀禁用于 HF ^{16、17} ）。 获益/风险比尚未明确。

BNP=B 型利钠肽；DPP4=二肽基肽酶 4；GLP-1=胰高血糖素样肽-1；HF=心力衰竭；LV=左室；RCT=随机临床试验；SGLT2=钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 型；T2D=2 型糖尿病。

在 HF 患者中可能是安全的降糖药物

已经提出二甲双胍治疗合并 HF 的 T2D 患者可能是安全和有效的。这是基于大型观察性研究，与其他 T2D 药物（主要是胰岛素和磺脲类）相比，二甲双胍伴有较低死亡率和 HF 住院率²。二甲双胍治疗合并 HF 的 T2D 患者还没有 RCT。二甲双胍是否有效或安全尚不明确。既往对二甲双胍可能引起代谢性酸中毒的担心不再是合理的²。因此，可推荐二甲双胍作为肾功能保留的或中度减低（即 eGFR >30 mL/min）、合并 HF 的 T2D 患者的一线治疗。

在合并心血管病或存在心血管病高风险的 T2D 患者，胰高血糖素样肽 1(GLP-1)受体激动剂，一直是很多大型有安慰剂对照试验的主题（表 8）^{22-24、186}。在这些试验中，GLP-1 受体激动剂对 HF 住院风险为中性影响。同样，用阿卡波糖（与安慰剂）治疗合并 CAD 的胰岛素抵抗患者，没有 HF 住院风险增高的迹象¹⁸⁸。溴隐亭还没有就其对 HF 结局进行研究。

治疗 T2D 的降糖药物预防 HF

当代心脏病学的一项显著突破，是发现一些 T2D 降糖药物治疗有心血管病或存在心血管病风险的患者，伴有 HF 住院风险的降低（表 8）。2 项评估钠葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2)抑制剂恩格列净和坎格列净的大型 RCT 显示，这两种药可显著降低 HF 住院率^{20、189}。2 项试验的一级终点是 3 种主要不良心血管事件（即心血管死亡、非致命性心梗或非致命性卒中），而 HF 住院是二级终点。在纳入了 T2D、明确的心血管病和 eGFR>30 mL/min/1.73m² 患者的 EMPA-REG 结局试验（n=7020）中，与安慰剂相比，用恩格列净使 HF 住院率显著降低(HR 0.65)²⁰。

表 8 已发表的治疗 2 型糖尿病患者的大型心血管预后试验中的心衰结局

研究	降糖药物	对比剂	结果
DPP4			
SAVOR-TIMI 53 ^{16,17}	沙格列汀	安慰剂	增高 HF 住院
EXAMINE ^{19,184}	阿格列汀	安慰剂	增高 HF 住院无统计意义
TECOS ^{18,185}	西格列汀	安慰剂	对 HF 住院无影响
GLP-1 受体激动剂			
ELIXA ²³	利西拉肽	安慰剂	对 HF 住院无影响
LEADER ²²	利拉鲁肽	安慰剂	对 HF 住院无影响
SUSTAIN-6 ¹⁸⁶	索马鲁肽	安慰剂	对 HF 住院无影响
EXSCEL ²⁴	艾塞那肽	安慰剂	对 HF 住院无影响
SGLT2 抑制剂			
EMPA-REG OUTCOME ²⁰	恩格列净	安慰剂	降低 HF 住院率
CANVAS ²¹	坎格列净	安慰剂	降低 HF 住院率

DPP4=二肽基肽酶 4; GLP-1=胰高血糖素肽-1; HF=心力衰竭; SGLT2=钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 型。

所观察到的恩格列净的有益效果在早期（即治疗的 2-3 个月）即变得明显，并且在预设的各个亚组，包括在基线时研究者报告有(10%)和没有 HF 的患者中，均可观察到，与安慰剂相比，恩格列净使 HF 住院率有相似降低。这项试验没有进行超声心动图或利钠肽检查，故没有关于 HF 住院有益效果的详细数据可用。研究期间因 HF 住院的患者有较高的死亡率，与安慰剂相比，接受恩格列净治疗的患者死亡率较低(13.5% vs.24.2%)²⁰。在 CANVAS 试验中，伴有明确的心血管病或存在心血管病风险的 T2D 患者(n=10 143)，被随机分配到坎格列净组或安慰剂组，前组中 HF 住院风险有显著的降低(HR 0.67)^{21,189}。EMPA-REG 结局试验中的恩格列净但非 CANVAS 试验中的坎格列净，可降低全因和心血管死亡率以及 HF 住院。在 EMPA-REG 结局试验中，唯一主要的不良事件是生殖道感染风险增高，是可治的但常常复发²⁰。在 CANVAS 试验中，与安慰剂相比，用坎格列净治疗与下肢截肢风险显著增高相关(6.3 vs.3.4/1000 病人-年; HR 1.97)，还可能与骨折风险增高相关²¹。其他 T2D 新药的大型 RCT 没有显示伴发 HF 的降低（表 8）。

用 T2D 降糖药物治疗心衰

用 SGLT2 抑制剂的随机临床试验

虽然两种药物（即恩格列净和坎格列净）对 HF 住院具有有利的影响，但 T2D 药物还没有作为治疗 HF 来研究。在 2017 年，用 SGLT2（即恩格列净和达格列净）的 2 项大型 RCT 已经启动，将入选有或无 T2D 的 HF 患者（即 T2D 不是必须的纳入标准）。这 2 项试验将在 HFrEF (EMPEROR-降低, NCT03057977) 患者和 HFpEF (EMPEROR-保留, NCT03057951) 患者中，评价在指南导向的药物治疗基础上加用恩格列净与安慰剂，对一级终点（心血管死亡或 HF 住院）降低的安全性和有效性（表 9）。在二级终点中，这 2 项试验将评价恩格列净与安慰剂治疗 HF 患者的全因死亡率和肾功能影响。第 3 项试验(Dapa-HF, NCT03036124) 将评价达格列净治疗 HFrEF 患者对降低心血管死亡或 HF 住院（或 HF 急诊）的安全性和有效性。二级终点包括全因死亡率和对肾功能的影响。这些试验的结果将更清楚地了解 SGLT2 抑制剂治疗包括无 T2D 在内的 HF 患者潜在有益的心血管和肾脏作用。此外，如表 9 总结所示，许多正在进行的小型 RCT，将评价 SGLT2 抑制剂治疗有和无 T2D 的患者对包括 HF 各个方面在内的心血管结局的影响。

用 GLP-1 受体激动剂的随机临床试验

在 LIVE 试验，在有和无 T2D 的稳定性 HFrEF 患者中，在随机分配到利拉鲁肽或安慰剂的患者之间，左室射血分数（LVEF）没有明显改变¹⁸⁰。然而，用利拉鲁肽心率有显著的增快($P<0.0001$)和更严重的心脏不良事件($P=0.04$)。在一项有安慰剂对照的 FIGHT 试验中，有和无 T2D(41%)的 HFrEF 患者，利拉鲁肽与死亡、再住院和 NT-proBNP 变化的复合一级终点改善无相关¹⁸¹。对预设的 T2D 患者的亚组分析组间差异没有显示任何的意义。一项小型的随机化安慰剂对照的利拉鲁肽治疗 HFrEF 患者的试验显示，对左室功能和 6-分钟步行距离没有影响¹⁹⁰。这些观察提出了关于利拉鲁肽治疗 HFrEF 患者安全性的担心，需要进一步研究。

结论

T2D 和 HF 两者都是很常见的，且常常并存。T2D 患者中 HF 的原因是很多的，但 CAD 和高血压可能是并发 T2D 和 HF 最重要的原因，而 T2D 对心肌的直接作用（即“糖尿病性心肌病”）可能也起一种作用。来自最近大规模临床试验和注册研究的证据表明，在合并 T2D 的 HF 患者中，不良结局风险显著增高，包括因 HF 住院和再住院风险增高，以及全因和心血管死亡率增高，独立于 HF 病因或表型（即 HFrEF 和 HFpEF）。用药物和装置（如 ICD、CRT-D）治疗有和无 T2D 患者的 HF，效果是相似的。关于 T2D 的老药如胰岛素和磺脲类治疗合并 HF 的 T2D 患者的安全性是不明确的，但没有 RCT 来证实结论。在没有 HF 的 T2D 患者中，有些药物（即罗格列酮、吡格列酮和沙格列汀）已被显示可增高 HF 住院风险，因此，这些药物禁用于治疗有既往 HF 或存在 HF 风险的 T2D 患者，研究新型降糖药物治疗有心血管病或存在心血管病高风险患者的大型临床试验已经证实，GLP-1 受体激动剂和 DPP4 抑制剂西格列汀，对 HF 住院风险为中性影响。此外，SGLT2 抑制剂恩格列净和坎格列净治疗 T2D 患者，证实可显著降低 HF 住院风险。目前，SGLT2 抑制剂不仅在 T2D 患者而且在无 T2D 的患者，正在作为 HF 最佳药物治疗的一种潜在添加剂被研究。

表 9 选定的进行中的 SGLT2 抑制剂治疗现患 HF 患者的 RCT

临床试验	试验的描述
恩格列净	
EMPEROR-Reduced (NCT03057977)	恩格列净治疗慢性 HFrEF 患者的预后试验 • 研究人群: HFrEF, 有和无 T2D。 • 估计纳入: n=2850。 • 治疗: 恩格列净与安慰剂, 在指南导向药物治疗基础上加用。 • 一级终点: CV 死亡或 HF 住院 (时间范围: 达到 38 个月)。
EMPEROR-Preserved (NCT03057951)	恩格列净治疗慢性 HFpEF 患者的预后试验 • 研究人群: HFpEF, 有和无 T2D。 • 估计纳入: n=4126。 • 治疗: 恩格列净与安慰剂, 在指南导向药物治疗基础上加用。 • 一级终点: CV 死亡或 HF 住院 (时间范围: 达到 38 个月)。
EmpireHF (NCT03198585)	恩格列净治疗 HFrEF 患者 • 研究人群: HFrEF, 有和无 T2D。 • 估计纳入: n=189。 • 治疗: 恩格列净与安慰剂, 在指南导向药物治疗基础上加用。
EMMY (NCT03087773)	恩格列净治疗 AMI 患者对心功能和 HF 生物标志物的影响 • 研究人群: 有和无 T2D 的 AMI 患者。 • 估计纳入: n=476。 • 治疗: 恩格列净与安慰剂。 • 一级终点: 作为对 HF 治疗影响的一项指标, 血浆 NT-proBNP 浓度改变 (时间范围: 26 周)
RECEDE-CHF (NCT03226457)	SGLT2 与利尿剂联合治疗 HF • 研究人群: 伴有 T2D 的 HFrEF。 • 估计纳入: n=34。 • 治疗: 恩格列净与安慰剂。 • 一级终点: 对从基线尿量改变的影响 (时间范围: 6 周)。
坎格列净	
Dapa-HF (NCT03036124)	治疗伴有 HFrEF 的 T2D 患者 • 研究人群: 伴有 T2D 的 HFrEF。 • 估计纳入: n=88。 • 治疗: 坎格列净与西格列汀。 • 一级终点: 有氧运动能力和通气效率改变 (时间范围: 基线和 12 周)。
达格列净	
Dapa-HF (NCT03036124)	达格列净治疗 CHF 患者对 HF 恶化发生度或心血管死亡的影响 • 研究人群: 有和无 T2D 的 HFrEF。 • 估计纳入: n=4500。 • 治疗: 达格列净与安慰剂。 • 一级终点: CV 死亡或 HF 住院或因 HF 急诊 (时间范围: 约 3 年)。
DEFINE-HF (NCT02653482)	达格列净治疗并 HF 的 T2D 患者对症状和生物标志物的影响 • 研究人群: 伴有 T2D 的 HFrEF。 • 估计纳入: n=250。 • 治疗: 达格列净与安慰剂。 • 一级终点: 作为对 HF 治疗影响的一项指标, 血浆 NT-proBNP 浓度的改变 (时间范围: 12 周)。
PRESERVED-HF (NCT03030235)	达格列净治疗 HFpEF 患者对症状和生物标志物的影响 • 研究人群: 伴有 T2D 或糖尿病前期的 HFpEF。 • 估计纳入: n=320。 • 治疗: 达格列净与安慰剂。 • 一级终点: 作为对 HF 治疗影响的一项指标, 血浆 NT-proBNP 浓度的改变 (时间范围: 从基线到 6-12 周)
REFORM (NCT02397421)	SGLT2 抑制剂治疗合并 T2D 的 HF 患者的安全性和有效性 • 研究人群: 伴有 T2D 的 HFrEF。 • 估计纳入: n=56。 • 治疗: 达格列净与安慰剂。 • 一级终点: 通过 CMR 成像证实的患者左室收缩和舒张功能的改变

CV=心血管; HF=心力衰竭; HFpEF=射血分数保留的心衰; HFrEF=射血分数降低的心衰;
LV=左心室; AMI=急性心肌梗死; NT-proBNP=N 末端 B 型利钠肽前体; SGLT2=钠-葡萄糖协同转运蛋白; T2D=2 型糖尿病。CMR=心脏核磁共振。

参考文献

1. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S; Pfeffer MA, McMurray JJ; CHARM Investigators. 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.
2. MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, Aquilar D, Krum H, McMurray JJ. Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29:1224–1240.
3. Vaur L, Gueret P, Lievre M, Chabaud S, Passa P; DIABHYCAR Study Group. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril) study. *Diabetes Care* 2003;26:855–860.
4. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 2015;36:1718–1727, 1727a–1727c.
5. Apostolakis S, Sullivan RM, Olshansky B, Lip GY. Factors affecting quality of anticoagulation control among patients with atrial fibrillation on warfarin: the SAME-TT2R2 score. *Chest* 2013;144:1555–1563.
6. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197.
7. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334.
8. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242–252.
9. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, Sigurdsson G, Rydén L. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 2005;28:612–616.
10. 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.
11. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:837–853.
12. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, Harrap S, Poulter N, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee DE, Hamet P, Heller S, Liu LS, Mancia G, Mogensen CE, Pan CY, Rodgers A, Williams B; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840.
13. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.
14. Castagno D, Baird-Gunning J, Jhund PS, Biondi-Zoccai G, MacDonald MR, Petrie MC, Gaita F, McMurray JJ. 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;162:938–48.e2.
15. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139.
16. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenzon O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederich R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2015;132:e198.

17. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326.
18. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242.
19. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUT- COME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128.
21. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondur N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657.
22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322.
23. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257.
24. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Öhman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239.
25. Davies M, Hobbs F, Davis R, Kenkre J, Roalfe AK, Hare R, Wosomu D, Lancashire RJ. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 2001;358:439–444.
26. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318–1327.
27. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, Ferrara N, Ferrara P, Canonico S, Varicchio M, Rengo F. 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.
28. Kistorp C, Galatius S, Gustafsson F, Faber J, Corell P, Hildebrandt P. Prevalence and characteristics of diabetic patients in a chronic heart failure population. *Int J Cardiol* 2005;100:281–287.
29. From AM, Leibson CL, Bursi F, Redfield MM, Weston SA, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Roger VL. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006;119:591–599.
30. Bank IE, Gijsberts CM, Teng TK, Benson L, Sim D, Yeo PS, Ong HY, Jaufeerally F, Leong GK, Ling LH, Richards AM, de Kleijn DP, Dahlström U, Lund LH, Lam CS. Prevalence and clinical significance of diabetes in Asian versus white patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2017;5:14–24.
31. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.
32. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine

- and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885.
33. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, Bax JJ, Borer JS, Brugada J, Dickstein K, Ford I, Gorcsan J 3rd, Gras D, Krum H, Sogaard P, Holzmeister J; EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013;369:1395–1405.
 34. Banks AZ, Mentz RJ, Stebbins A, Mikus CR, Schulte PJ, Fleg JL, Cooper LS, Leifer ES, Badenhop DT, Keteyian SJ, Piña IL, Kitzman DW, Fiuzat M, Whellan DJ, Kraus WE, O'Connor CM. Response to exercise training and outcomes in patients with heart failure and diabetes mellitus: insights from the HF-ACTION trial. *J Card Fail* 2016;22:485–491.
 35. de Boer RA, Doehner W, van der Horst IC, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJ, Flather MD, van Veldhuisen DJ; SENIORS Investigators. Influence of diabetes mellitus and hyperglycemia on prognosis in patients ≥ 70 years old with heart failure and effects of nebivolol (data from the Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure [SENIORS]). *Am J Cardiol* 2010;106:78–86.e1.
 36. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN; SOLVD Investigators. 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.
 37. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, Kjekshus J, Spinar J, Vitovec J, Stanbrook H, Wikstrand J; 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.
 38. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA; 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.
 39. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
 40. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, Køber L, McKelvie RS, Zile MR, Anand IS, Komajda M, Gottdiener JS, Carson PE, McMurray JJ. 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.
 41. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–2345.
 42. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF Jr, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
 43. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; 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.
 44. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
 45. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H, Nodari S, Konstam M, Swedberg K, Maggioni AP, Zannad F, Bonow RO, Gheorghiade M; EVEREST investigators. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15:194–202.
 46. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, Wittes J, Abraham WT, Anker SD, Dickstein K, Filippatos G, Holcomb R, Krum H, Maggioni AP, Mebazaa A, Peacock WF, Petrie MC, Ponikowski P, Ruschitzka F, van Veldhuisen DJ, Kowarski LS, Schactman M, Holzmeister J; TRUE-AHF Investigators. Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med* 2017;376:1956–1964.

47. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, Heizer GM, Komajda M, Massie BM, McMurray JJ, Nieminen MS, Reist CJ, Rouleau JL, Swedberg K, Adams KF Jr, Anker SD, Atar D, Battler A, Botero R, Bohidar NR, Butler J, Clausell N, Corbalán R, Costanzo MR, Dahlstrom U, Deckelbaum LI, Diaz R, Dunlap ME, Ezekowitz JA, Feldman D, Felker GM, Fonarow GC, Gennevois D, Gottlieb SS, Hill JA, Hollander JE, Howlett JG, Hudson MP, Kociol RD, Krum H, Laucevicius A, Levy WC, Méndez GF, Metra M, Mittal S, Oh BH, Pereira NL, Ponikowski P, Tang WH, Tanomsup S, Teerlink JR, Triposkiadis F, Troughton RW, Voors AA, Whellan DJ, Zannad F, Califf RM. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;365:32–43.
48. Teerlink JR, Voors AA, Ponikowski P, Pang PS, Greenberg BH, Filippatos G, Felker GM, Davison BA, Cotter G, Gimpelewicz C, Boer-Martins L, Wernsing M, Hua TA, Severin T, Metra M. Serelaxin in addition to standard therapy in acute heart failure: rationale and design of the RELAX-AHF-2 study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:800–809.
49. Echouffo-Tcheugui JB, Xu H, DeVore AD, Schulte PJ, Butler J, Yancy CW, Bhatt DL, Hernandez AF, Heidenreich PA, Fonarow GC. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: findings from GetWith The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J* 2016;182:9–20.
50. Sud M, Yu B, Wijeyesundera HC, Austin PC, Ko DT, Braga J, Cram P, Spertus JA, Domanski M, Lee DS. Associations between short or long length of stay and 30-day readmission and mortality in hospitalized patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2017;5:578–588.
51. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, Drozd J, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro MG, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L; 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.
52. Win TT, Davis HT, Laskey WK. Mortality among patients hospitalized with heart failure and diabetes mellitus: results from the National Inpatient Sample 2000 to 2010. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003023.
53. Johansson I, Dahlstrom U, Edner M, Nasman P, Ryden L, Norhammar A. Risk factors, treatment and prognosis in men and women with heart failure with and without diabetes. *Heart* 2015;101:1139–1148.
54. Demant MN, Gislason GH, Kober 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.
55. Ingle L, Reddy P, Clark AL, Cleland JG. Diabetes lowers six-minute walk test performance in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1909–1910.
56. Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, Ostergren J, Michelson EL, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA, Gerstein HC, Sattar N; Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Investigators. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care* 2009;32:915–920.
57. Preiss D, van Veldhuisen DJ, Sattar N, Krum H, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B, Zannad F, McMurray JJ. Eplerenone and new-onset diabetes in patients with mild heart failure: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Eur J Heart Fail* 2012;14:909–915.
58. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, Tardif JC; Studies Of Left Ventricular Dysfunction. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 2003;107:1291–1296.
59. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ, Leor J, Freimark D, Boyko V, Mandelzweig L, Adler Y, Sherer Y, Behar S. Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes. *Am J Med* 2003;114:271–275.
60. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deane J, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105–113.
61. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update.

- Diabetes Care 2004;27:1879–1884.
62. Aronow WS, Ahn C. Incidence of heart failure in 2,737 older persons with and without diabetes mellitus. *Chest* 1999;115:867–868.
 63. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412.
 64. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001;161:996–1002.
 65. Pazin-Filho A, Kottgen A, Bertoni AG, Russell SD, Selvin E, Rosamond WD, Coresh J. HbA 1c as a risk factor for heart failure in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2008;51:2197–2204.
 66. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, Barrett-Connor E, Hulley SB, Grady D, Shlipak MG. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation* 2004;110:1424–1430.
 67. van Melle JP, Bot M, de Jonge P, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Diabetes Care* 2010;33:2084–2089.
 68. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, Bertoni A, Chang PP, Coresh J, Selvin E. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2010;59:2020–2026.
 69. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, Martinez F, Starling RC, Desai AS, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJ, Packer M; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002560.
 70. Suskin N, McKelvie RS, Burns RJ, Latini R, Pericak D, Probstfield J, Rouleau JL, Sigouin C, Solymoss CB, Tsuyuki R, White M, Yusuf S. Glucose and insulin abnormalities relate to functional capacity in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000;21:1368–1375.
 71. Das SR, Drazner MH, Yancy CW, Stevenson LW, Gersh BJ, Dries DL. Effects of diabetes mellitus and ischemic heart disease on the progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to symptomatic heart failure: a retrospective analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Prevention trial. *Am Heart J* 2004;148:883–888.
 72. Egstrup M, Kistorp CN, Schou M, Hofsten DE, Moller JE, Tuxen CD, Gustafsson I. Abnormal glucose metabolism is associated with reduced left ventricular contractile reserve and exercise intolerance in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:349–357.
 73. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, Coats A, Filippatos G, Crespo-Leiro M, Mebazaa A, Piepoli MF, Maggioni AP, Tavazzi L; 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.
 74. Johansson I, Edner M, Dahlstrom U, Nasman P, Ryden L, Norhammar A. Is the prognosis in patients with diabetes and heart failure a matter of unsatisfactory management? An observational study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2014;16:409–418.
 75. Cubbon RM, Adams B, Rajwani A, Mercer BN, Patel PA, Gherardi G, Gale CP, Batin PD, Ajjan R, Kearney L, Wheatcroft SB, Sapsford RJ, Witte KK, Kearney MT. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology. *Diabetes Vasc Dis Res* 2013;10:330–336.
 76. Kamalesh M, Cleophas TJ. Heart failure due to systolic dysfunction and mortality in diabetes: pooled analysis of 39,505 subjects. *J Card Fail* 2009;15:305–309.
 77. Kamalesh M, Subramanian U, Sawada S, Eckert G, Temkit M, Tierney W. Decreased survival in diabetic patients with heart failure due to systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2006;8:404–408.
 78. Bobbio M, Ferrua S, Opasich C, Porcu M, Lucci D, Scherillo M, Tavazzi L, Maggioni AP; 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.
79. Carrasco-Sanchez FJ, Gomez-Huelgas R, Formiga F, Conde-Martel A, Trullas JC, Bettencourt P, Arévalo-Lorido JC, Pérez-Barquero MM; RICA investigators. Association between type-2 diabetes mellitus and post-discharge outcomes in heart failure patients: findings from the RICA registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104:410–419.
80. Fernandez-Berges D, Consuegra-Sanchez L, Felix-Redondo FJ, RoblesNR, Galan Montejano M, Lozano-Mera L. Clinical characteristics and mortality of heart failure. INCAex study. *Rev Clin Esp (Barc)* 2013;213:16–24.
81. Croft JB, GilesWH, Pollard RA, Keenan NL, Casper ML, Anda RF. Heart failure survival among older adults in the United States: a poor prognosis for an emerging epidemic in the Medicare population. *Arch Intern Med* 1999;159:505–510.
82. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, Chiswell K, Clare R, Stough WG, Gheorghiad M, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2007;154:277.e1–8.
83. Kapoor JR, Fonarow GC, Zhao X, Kapoor R, Hernandez AF, Heidenreich PA. Diabetes, quality of care, and in-hospital outcomes in patients hospitalized with heart failure. *Am Heart J* 2011;162:480–6.e3.
84. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, Clare R, Gattis Stough W, Gheorghiad M, Greenberg BH, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2008;156:662–673.
85. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76–84.
86. Parissis JT, Rafouli-Stergiou P, Mebazaa A, Ikonomidis I, Bistola V, Nikolaou M, Meas T, Delgado J, Vilas-Boas F, Paraskevaidis I, Anastasiou-Nana M, Follath F. Acute heart failure in patients with diabetes mellitus: clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality. *Int J Cardiol* 2012;157:108–113.
87. MacDonald MR, Jhund PS, Petrie MC, Lewsey JD, Hawkins NM, Bhagra S, Munoz N, Varyani F, Redpath A, Chalmers J, MacIntyre K, McMurray JJ. Discordant short- and long-term outcomes associated with diabetes in patients with heart failure: importance of age and sex: a population study of 5.1 million people in Scotland. *Circ Heart Fail* 2008;1:234–241.
88. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, Pinkett T, Ghali JK, Wilson AC. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 1996;77:1017–1020.
89. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, Mann DL, Bozkurt B. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2010;105:373–377.
90. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *NEngl J Med* 2008;359:2456–2467.
91. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; 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.
92. Konstam MA, Gheorghiad M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, Udelson JE, Zannad F, Cook T, Ouyang J, Zimmer C, Orlandi C; Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319–1331.
93. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Targher G. Prognostic impact of diabetes on long-term

- survival outcomes in patients with heart failure: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2017;40:1597–1605.
94. Domanski M, Krause-Steinrauf H, Deedwania P, Follmann D, Ghali JK, Gilbert E, Haffner S, Katz R, Lindenfeld J, Lowes BD, Martin W, McGrew F, Bristow MR; BEST Investigators. The effect of diabetes on outcomes of patients with advanced heart failure in the BEST trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:914–922.
 95. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, Gillum RF, Holme I, Njøstad I, Fletcher A, Nilsson P, Lewington S, Collins R, Gudnason V, Thompson SG, Sattar N, Selvin E, Hu FB, Danesh J; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829–841.
 96. Andersson C, Weeke P, Pecini R, Kjaergaard J, Hassager C, Kober L, Torp-Pedersen C. Long-term impact of diabetes in patients hospitalized with ischemic and non-ischemic heart failure. *Scand Cardiovasc J* 2010;44:37–44.
 97. De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, Bauters C. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2004;25:656–662.
 98. Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ. Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:421–428.
 99. Brophy JM, Dagenais GR, McSherry F, Williford W, Yusuf S. A multivariate model for predicting mortality in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Am J Med* 2004;116:300–304.
 100. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Hildebrandt P, Kober L, Torp-Pedersen C; Danish Investigator of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:771–777.
 101. Varela-Roman A, Grigorian Shamagian L, Barge Caballero E, Mazon Ramos P, Rigueiro Veloso P, Gonzalez-Juanatey JR. Influence of diabetes on the survival of patients hospitalized with heart failure: a 12-year study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:859–864.
 102. 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.
 103. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34.
 104. Gerstein HC, Swedberg K, Carlsson J, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S; CHARM Program Investigators. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Arch Intern Med* 2008;168:1699–1704.
 105. Elder DH, Singh JS, Levin D, Donnelly LA, Choy AM, George J, Struthers AD, Doney AS, Lang CC. Mean HbA1c and mortality in diabetic individuals with heart failure: a population cohort study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:94–102.
 106. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J* 2006;151:91.
 107. Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, Nicolosi GL, Marchioli R, Tognoni G, Latini R, Cosmi F, Tavazzi L, Maggioni AP; 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.
 108. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MM, Kober L, Solomon SD, Granger CB, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ; 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.
 109. Goode KM, John J, Rigby AS, Kilpatrick ES, Atkin SL, Bragadeesh T, Clark AL, Cleland JG. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. *Heart* 2009;95:917–923.

110. Avery CL, Loefer LR, Baggett C, Chang PP, Kucharska-Newton AM, Matsushita K, Rosamond WD, Heiss G. The population burden of heart failure attributable to modifiable risk factors: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1640–1646.
111. Wang Y, Negishi T, Negishi K, Marwick TH. Prediction of heart failure in patients with type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2015;108:55–66.
112. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Pocock SJ, Curtis PS, Jones NP, Home PD. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010;31:824–831.
113. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699–703.
114. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, Kuder J, Im K, Wilson PW, Bhatt DL; 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.
115. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Rutten GE, Hoes AW. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:2154–2162.
116. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
117. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, Tsuyuki RT, White M, Rouleau J, Latini R, Maggioni A, Young J, Pogue J. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100:1056–1064.
118. Kievit RF, Gohar A, Hoes AW, Bots ML, van Riet EE, van Mourik Y, Bertens LC, Boonman-de Winter LJ, den Ruijter HM, Rutten FH; Queen Of Hearts And RECONNECT Consortium. Efficient selective screening for heart failure in elderly men and women from the community: a diagnostic individual participant data meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2018 Jan 1. <https://doi.org/10.1177/2047487317749897>. [Epub ahead of print]
119. van Giessen A, Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, Landman MJ, Liem AH, Hoes AW, Kofijberg H. Cost-effectiveness of screening strategies to detect heart failure in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:48.
120. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL. ESC 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.
121. Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res* 2006;98:596–605.
122. Doehner W, Frenneaux M, Anker SD. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:1388–1400.
123. Paternostro G, Pagano D, Gneccchi-Ruscone T, Bonser RS, Camici PG. Insulin resistance in patients with cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res* 1999;42:246–253.
124. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PW, Vasan RS. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:448–454.
125. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, Falcao-Pires I, Musters RJ, Kupreishvili K, Ijsselmuiden AJ, Schalkwijk CG, Bronzwaer JG, Diamant M, Bordeny A, van der Velden J, Stienen GJ, Laarman GJ, Niessen HW, Paulus WJ. Diastolic stiffness

- of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation* 2008;117:43–51.
126. Falcao-Pires I, Hamdani N, Borbely A, Gavina C, Schalkwijk CG, van der Velden J, van Heerebeek L, Stienen GJ, Niessen HW, Leite-Moreira AF, Paulus WJ. Diabetes mellitus worsens diastolic left ventricular dysfunction in aortic stenosis through altered myocardial structure and cardiomyocyte stiffness. *Circulation* 2011;124:1151–1159.
 127. Zhang M, Kho AL, Anilkumar N, Chibber R, Pagano PJ, Shah AM, Cave AC. Glycated proteins stimulate reactive oxygen species production in cardiac myocytes: involvement of Nox2 (gp91phox)-containing NADPH oxidase. *Circulation* 2006;113:1235–1243.
 128. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, Romijn JA, de Roos A, Lamb HJ. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1793–1799.
 129. Lundbaek K. Diabetic angiopathy: a specific vascular disease. *Lancet* 1954;266:377–379.
 130. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595–602.
 131. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007;115:3213–3223.
 132. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, Perez JE. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004;93:870–875.
 133. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, Bella JN, Fabsitz R, Howard BV, Welty TK, Lee ET, Devereux RB. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1943–1949.
 134. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskamper A, Dungen HD, Scherer M, Kochen MM, Binder L, Herrmann-Lingen C, Schönbrunn L, Gelbrich G, Hasenfuss G, Pieske B, Wachter R. Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 2010;53:1331–1340.
 135. Blomstrand P, Engvall M, Festin K, Lindstrom T, Lanne T, Maret E, Nyström FH, Maret-Ouda J, Östgren CJ, Engvall J. Left ventricular diastolic function, assessed by echocardiography and tissue Doppler imaging, is a strong predictor of cardiovascular events, superior to global left ventricular longitudinal strain, in patients with type 2 diabetes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1000–1007.
 136. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:300–305.
 137. Mogelvang R, Sogaard P, Pedersen SA, Olsen NT, Marott JL, Schnohr P, Goetze JP, Jensen JS. Cardiac dysfunction assessed by echocardiographic tissue Doppler imaging is an independent predictor of mortality in the general population. *Circulation* 2009;119:2679–2685.
 138. Poulsen MK, Henriksen JE, Dahl J, Johansen A, Gerke O, Vach W, Haghfelt T, Hoiland-Carlsen PF, Beck-Nielsen H, Møller JE. Left ventricular diastolic function in type 2 diabetes mellitus: prevalence and association with myocardial and vascular disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:24–31.
 139. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138–1145.
 140. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979;2:120–126.
 141. Lee WL, Cheung AM, Cape D, Zinman B. Impact of diabetes on coronary artery disease in women and men: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care* 2000;23:962–968.
 142. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, Rhodes S, Barrett M, Fonarow GC, Greenberg B, Heidenreich PA, Knabel T, Konstam MA, Steinkle A, Warner Stevenson L. 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.
 143. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Rydén L, Thygesen K, Uretsky BF. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality

- in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999;100:2312–2318.
144. Rydén L, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, Packer M, Polle-Wilson PA. Efficacy and safety of high-dose lisinopril in chronic heart failure patients at high cardiovascular risk, including those with diabetes mellitus. Results from the ATLAS trial. *Eur Heart J* 2000;21:1967–1978.
145. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). 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.
146. Konstam MA, Neaton JD, Dickstein K, Drexler H, Komajda M, Martinez FA, Riegger GA, Malbecq W, Smith RD, Guptha S, Poole-Wilson PA; 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.
147. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, Dunlap ME, Solomon SD, Hainer JW, Olofsson B, Michelson EL, Pfeffer MA; CHARM Program Investigators. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1959–1966.
148. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, Chavers BM, Gilbertson D, Ishani A, Kasiske BL, Liu J, Mau LW, McBean M, Murray A, St Peter W, Guo H, Li Q, Li S, Li S, Peng Y, Qiu Y, Roberts T, Skeans M, Snyder J, Solid C, Wang C, Weinhandl E, Zaun D, Arko C, Chen SC, Dalleska F, Daniels F, Dunning S, Ebben J, Frazier E, Hanzlik C, Johnson R, Sheets D, Wang X, Forrest B, Constantini E, Everson S, Eggers PW, Agodoa L. Excerpts from the US Renal Data System 2009 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis* 2010;55(1 Suppl 1):S1–420, A6–7.
149. de Chatel R, Weidmann P, Flammer J, Ziegler WH, Beretta-Piccoli C, Vetter W, Reubi FC. Sodium, renin, aldosterone, catecholamines, and blood pressure in diabetes mellitus. *Kidney Int* 1977;12:412–421.
150. Anderson S, Jung FF, Ingelinger JR. Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Physiol* 1993;265(4 Pt 2):F477–486.
151. DeFronzo RA. Hyperkalemia and hyporeninemic hypoaldosteronism. *Kidney Int* 1980;17:118–134.
152. 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.
153. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (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.
154. Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Remme WJ, Scherhag A; COMET Investigators. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart* 2007;93:968–973.
155. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL; Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
156. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003;146:848–853.
157. Bell DS, Lukas MA, Holdbrook FK, Fowler MB. The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: results of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2006;22:287–296.
158. Pitt B, Zannad F, RemmeWJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
159. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.

160. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, Mentz RJ, Bonow RO, Avogaro A, Tschoepe D, Doehner W, Greene SJ, Senni M, Gheorghiade M, Fonarow GC. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2015;3:136–145.
161. Vardeny O, Claggett B, Anand I, Rossignol P, Desai AS, Zannad F, Pitt B, Solomon SD; Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail* 2014;7:573–579.
162. Seferovic JP, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, Rouleau JL, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi VC, Desai AS, McMurray JJ, Solomon SD. 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.
163. Taylor AL, Ziesche S, Yancy CW, Carson P, Ferdinand K, Taylor M, Adams K, Olukotun AY, Oili E, Tam SW, Sabolinski ML, Worcel M, Cohn JN; African-American Heart Failure Trial Investigators. Early and sustained benefit on event-free survival and heart failure hospitalization from fixed-dose combination of isosorbide dinitrate/hydralazine: consistency across subgroups in the African-American Heart Failure Trial. *Circulation* 2007;115:1747–1753.
164. Komajda M, Tavazzi L, Francq BG, Bohm M, Borer JS, Ford I, Swedberg K; SHIFT Investigators. Efficacy and safety of ivabradine in patients with chronic systolic heart failure and diabetes: an analysis from the SHIFT trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1294–1301.
165. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, Domanski M, Troutman C, Anderson J, Johnson G, McNulty SE, Clapp-Channing N, Davidson-Ray LD, Fraulo ES, Fishbein DP, Luceri RM, Ip JH; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:225–237.
166. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haerbo J, Videbaek L, Korup E, Jensen G, Hildebrandt P, Steffensen FH, Bruun NE, Eiskjær H, Brandes A, Thøgersen AM, Gustafsson F, Egstrup K, Videbæk R, Hassager C, Svendsen JH, Høfsten DE, Torp-Pedersen C, Pehrson S; DANISH Investigators. Debrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375:1221–1230.
167. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, Carson P, DiCarlo L, DeMets D, White BG, DeVries DW, Feldman AM; Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Debrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140–2150.
168. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
169. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeiffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361:1329–1338.
170. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, Hohnloser SH, Nichol G, Birnie DH, Sapp JL, Yee R, Healey JS, Rouleau JL; Resynchronization-Debrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385–2395.
171. Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, Saxon LA, Demarco T, Carson P, Yong P, Galle EG, Leigh J, Ecklund FL, Bristow MR. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2007;13:769–773.
172. Hoppe UC, Freemantle N, Cleland JG, Marijjanowski M, Erdmann E. Effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality of diabetic patients with severe heart failure. *Diabetes Care* 2007;30:722–724.
173. Martin DT, McNitt S, Nesto RW, Rutter MK, Moss AJ. Cardiac resynchronization therapy reduces the risk of cardiac events in patients with diabetes enrolled in the multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT). *Circ Heart Fail* 2011;4:332–338.

174. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, Ratner RE, Resnick HE, Devereux RB. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391–397.
175. Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Type 2 diabetes as a “coronary heart disease equivalent”: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005;28:2901–2907.
176. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, Michler RE, Bonow RO, Doenst T, Petrie MC, Oh JK, She L, Moore VL, Desvigne-Nickens P, Sopko G, Rouleau JL; STICHES Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016;374: 1511–1520.
177. MacDonald MR, She L, Doenst T, Binkley PF, Rouleau JL, Tan RS, Lee KL, Miller AB, Sopko G, Szalewska D, Waclawiw MA, Dabrowski R, Castelvichio S, Adlbrecht C, Michler RE, Oh JK, Velazquez EJ, Petrie MC. Clinical characteristics and outcomes of patients with and without diabetes in the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH) trial. *Eur J Heart Fail* 2015;17:725–734.
178. Kilic A, Weiss ES, George TJ, Arnaoutakis GJ, Yuh DD, Shah AS, Conte JV. What predicts long-term survival after heart transplantation? An analysis of 9,400 ten-year survivors. *Ann Thorac Surg* 2012;93:699–704.
179. MacDonald MR, Eurich DT, Majumdar SR, Lewsey JD, Bhagra S, Jhund PS, Petrie MC, McMurray JJ, Petrie JR, McAlister FA. Treatment of type 2 diabetes and outcomes in patients with heart failure: a nested case-control study from the U.K. General Practice Research Database. *Diabetes Care* 2010;33:1213–1218.
180. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hanselmann A, Nilsson B, Møller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) – a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:69–77.
181. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:500–508.
182. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. 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.
183. Lago RM, Singh PP, Nesto RW. Congestive heart failure and cardiovascular death in patients with prediabetes and type 2 diabetes given thiazolidinediones: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Lancet* 2007;370:1129–1136.
184. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, Bakris GL, Menon V, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Lam H, White WB; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067–2076.
185. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, Standl E, Koglin J, Green JB, Bethel MA, Cornel JH, Lopes RD, Halvorsen S, Ambrosio G, Buse JB, Josse RG, Lachin JM, Pencina MJ, Garg J, Lokhnygina Y, Holman RR, Peterson ED; Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes With Sitagliptin (TECOS) Study Group. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:126–135.
186. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844.
187. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367: 319–328.
188. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, Chiasson JL, Feng H, Ge J, Gerstein HC, Gray R, Huo Y, Lang Z, McMurray JJ, Rydén L, Schröder S, Sun Y, Theodorakis MJ, Tendera M, Tucker L, Tuomilehto J, Wei Y, Yang W, Wang D, Hu D, Pan C; ACE Study Group.

- Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:877–886.
189. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Fabbrini E, Sun T, Li Q, Desai M, Matthews DR; 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.
190. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, Haws T, Fang Z, Barbour AM, Fossler M, Davila-Roman VG, Russell SD, Gropler RJ. Effects of the novel long-acting GLP-1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016;4:559–566.