

Il paziente con scompenso cardiaco nell'ambulatorio di diabetologia

Stefano Ciardullo, Rosa Cannistraci, Gianluca Perseghin

Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca

INTRODUZIONE

L'ultima decade è stata contrassegnata da un cambio di paradigma nella gestione del paziente affetto da diabete mellito, promosso da una famosa metanalisi, in seguito ampiamente criticata, che mostrò un incremento del rischio di infarto miocardico nei pazienti trattati con un farmaco in grado di migliorare il compenso glicemico, il rosiglitazone (1). Questo dato ha spostato il focus delle agenzie regolatorie, e di conseguenza della ricerca clinica in ambito diabetologico, da una visione gluco-centrica, basata sull'ipotesi secondo cui un miglioramento del compenso glicemico dovesse necessariamente tradursi in una riduzione dell'incidenza delle complicanze micro- e macro-vascolari, ad una visione prognosi-centrica, che considera valido un trattamento qualora esso riesca a ridurre (o almeno a non incrementare) l'incidenza di eventi clinici rilevanti, con particolare enfasi sull'ambito cardiovascolare. A tale proposito l'attenzione è stata rivolta principalmente agli eventi su base aterosclerotica vaso-occlusiva, i cosiddetti MACE (Major Adverse Cardiovascular Events), diventati l'end-point primario dei numerosi trial condotti nell'ultimo decennio, che comprendono infarto miocardico ed ictus non fatali e morte cardiovascolare. Mentre questi sforzi ci hanno permesso di valutare la sicurezza di molti farmaci in una fase precoce del processo di marketing, fino a pochi anni orsono non vi erano studi focalizzati specificamente su una delle complicanze più precoci,

comuni e temibili nei pazienti con diabete, rappresentata dallo scompenso cardiaco (SCC) (2). Quando si manifesta, esso determina un notevole peggioramento della qualità di vita e della prognosi del paziente, portando a numerose e ripetute ospedalizzazioni ed in ultimo al decesso. L'avvento degli inibitori del Sodium-Glucose Transporter 2 (SGLT-2), ed in particolare i risultati del primo trial pubblicato (EMPAREG-OUTCOME con empagliflozin), che dimostrava come un farmaco antidiabetico fosse in grado di ridurre considerevolmente le ospedalizzazioni per SCC (3), hanno fatto rivolgere l'attenzione del diabetologo a que-

FAD ECM "il Diabete"

Questa rassegna fa parte di un percorso di **formazione a distanza** accreditato a livello nazionale e disponibile gratuitamente nell'aula virtuale della SID (www.fad.siditalia.it).

Per partecipare al corso occorre:

1. Leggere la rassegna (disponibile anche on-line)
2. Registrarsi all'aula e iscriversi al corso "il Diabete"
3. Rispondere on-line al quiz di verifica e compilare il questionario di valutazione dell'evento FAD.

Una volta eseguito con successo il test di valutazione e compilato il questionario di valutazione dell'evento, sarà cura della Segreteria ECM della SID far pervenire l'attestato ECM del corso ai diretti interessati nei tempi e nelle modalità stabiliti dalla regolamentazione vigente.

Per ulteriori informazioni: www.fad.siditalia.it

Tabella 1 ♦ **Criteri per la diagnosi di scompenso cardiaco**

TIPO DI HF	HFREF	HFMREF	HFPEF
Criteri	1	Sintomi ± Segni	Sintomi ± Segni
	2	FE <40%	FE ≥50%
	3	- 1) BNP >35 pg/mL e/o NT-proBNP >125 pg/mL 2) Almeno uno fra: a) anomalia cardiaca strutturale (ipertrofia ventricolare sinistra e/o dilatazione atriale sinistra) b) disfunzione diastolica valutata ecocardiograficamente	1) BNP >35 pg/mL e/o NT-proBNP >125 pg/mL 2) Almeno uno fra: a) anomalia cardiaca strutturale (ipertrofia ventricolare sinistra e/o dilatazione atriale sinistra) b) disfunzione diastolica valutata ecocardiograficamente

HF = scompenso cardiaco; HFREF = scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta; HFmrEF = scompenso cardiaco a frazione d'eiezione intermedia; HFpEF = scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata; FE = frazione d'eiezione. Adattata da: Ponikowski et al. Eur Heart J 37(27): 2129-200, 2016

sta condizione clinica, che incontra di frequente nella sua attività quotidiana e che ora può contrastare attivamente. Questa rassegna ha lo scopo di fornire al diabetologo una revisione dell'epidemiologia, della fisiopatologia, e dell'approccio terapeutico, ma soprattutto informazioni pratiche per la valutazione diagnostica e follow-up del paziente diabetico con SCC o ad alto rischio di SCC nell'ambulatorio di diabetologia.

DEFINIZIONE DI SCOMPENSO CARDIACO

Lo scompenso cardiaco è definito dalle linee guida dell'European Society of Cardiology (ESC) come una sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (dispnea, ortopnea, astenia) che possono essere accompagnati o meno da segni caratteristici (turgore giugulare, crepitii polmonari ed edemi declivi). Per la diagnosi di scompenso cardiaco sono necessari anche la presenza di un rialzo dei peptidi natriuretici (BNP ≥35 pg/mL e/o NT-proBNP ≥125 pg/mL) ed almeno un criterio fra: anomalia cardiaca strutturale (per es. ipertrofia ventricolare sinistra e/o dilatazione atriale) e disfunzione diastolica valutata ecocardiograficamente (Tab. 1).

Lo scompenso viene ulteriormente classificato in base alla frazione d'eiezione (FE) in SCC a FE ridotta HFREF (<40%), SCC a frazione d'eiezione preservata HFpEF (≥50%) o SCC a FE intermedia (40-49%) (4). Le linee guida promosse congiuntamente dall'American Heart Association (AHA) e dall'American College of Cardiology (ACC) inseriscono nella classificazione dello scompenso cardiaco anche soggetti senza anomalie strutturali o asintomatici (stadio

A e B), enfatizzando l'importanza della prevenzione nei soggetti ad alto rischio (5).

EPIDEMIOLOGIA

Diabete e scompenso cardiaco sono condizioni frequenti nella popolazione generale ed in costante crescita. Si stima abbiano una prevalenza a livello globale dell'8,5% e dell'11,8% rispettivamente (6). Essi tendono a coesistere nel medesimo paziente in un rapporto di causalità spesso bi-direzionale e ad influenzare negativamente la prognosi di ciascuna condizione. Lo studio Framingham fu il primo a mostrare che i pazienti diabetici avessero un rischio due-tre volte maggiore rispetto a soggetti non diabetici di sviluppare SCC, anche dopo correzione per altri fattori di rischio noti (7). Questo dato è stato più volte confermato in studi più recenti ed in diverse etnie (8-9). Una recente metanalisi condotta su più di 12 milioni di soggetti ha messo in luce come l'eccesso di rischio di scompenso cardiaco attribuibile al diabete sia significativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini (10). Oltre al sesso, i principali fattori di rischio sono rappresentati dall'età, dalla durata di malattia, dall'ipertensione arteriosa (8), da precedenti sindromi coronariche acute, dall'insufficienza renale cronica, dalle complicanze micro-vascolari (11), dall'obesità e dal controllo glicemico (12). Si stima infatti che ad ogni aumento dell'1% dell'emoglobina glicata (HbA1c) si associ un aumento del 15% circa del rischio di scompenso (13-14). Esso risulta inoltre già aumentato nei pazienti con alterata tolleranza glucidica (15-16). La presenza di SCC peggiora sensibilmente la prognosi quo-

ad vitam e la qualità di vita del paziente diabetico (9). Dati italiani provenienti dall'osservatorio ARNO mostrano infatti come lo scompenso cardiaco sia tra le prime cause di ospedalizzazione nei soggetti diabetici, contribuendo in maniera consistente al costo associato a questa patologia (17). Dall'altra parte lo scompenso cardiaco rappresenta una condizione associata ad insulino-resistenza (18) e la prevalenza di diabete tra questi pazienti è circa del 20% nella popolazione generale (19), del 30% nei pazienti arruolati in trial clinici ed arriva al 40-45% nei registri di pazienti ospedalizzati (20). Il diabete a sua volta incrementa la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause (21), come confermato recentemente da una sottoanalisi del trial PARADIGM-HF (22).

FISIOPATOLOGIA

Fattori di rischio comuni e comorbidità: lo sviluppo di scompenso cardiaco nei pazienti affetti da diabete mellito è attribuibile in larga parte alla presenza di ipertensione e coronaropatia (23). Tuttavia, poiché questo eccesso di rischio si mantiene anche correggendo per la presenza di queste comorbidità, sono stati studiati molteplici meccanismi attraverso cui il diabete possa alterare la struttura e/o la funzionalità cardiaca (Fig. 1). Tra questi vi sono le alterazioni nel metabolismo energetico, l'iperattivazione del sistema simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'effetto dei prodotti avanzati della glicosilazione (AGEs), la presenza di necrosi miocardica subclinica, disfunzione mitocondriale, disfunzione endoteliale, stress ossidativo, alterata omeostasi del calcio, alterazioni del microcircolo e l'azione degli scambiatori sodio-idrogeno (sodium-hydrogen exchangers, NHEs).

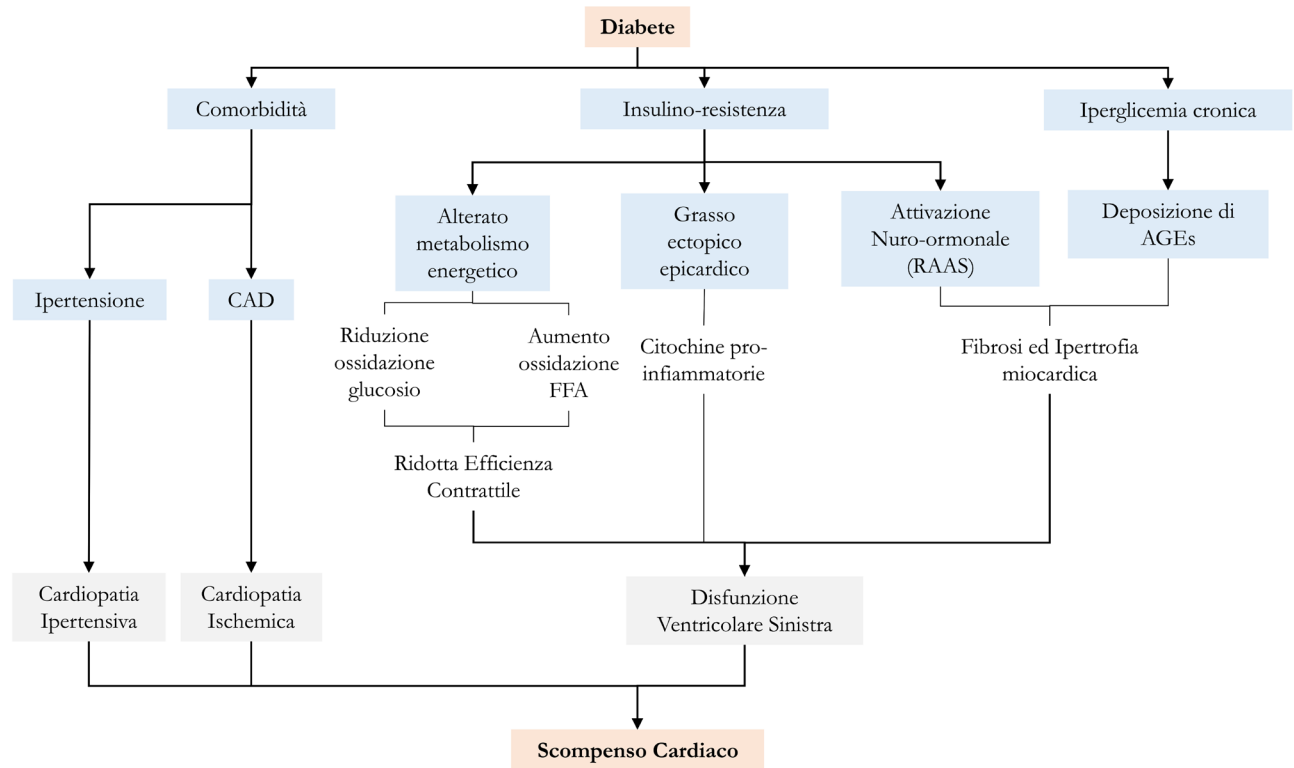
Meccanismi fisiopatologici: dal punto di vista energetico i principali substrati utilizzati dal miocardio sono rappresentati dagli acidi grassi e dal glucosio, con una componente minoritaria proveniente dai corpi chetonici (24). Nei soggetti sani il cuore ha la possibilità di passare dall'utilizzo di un substrato all'altro a seconda delle condizioni ambientali (aumento del carico di lavoro, ischemia), concetto noto col nome di flessibilità metabolica. L'insulino-resistenza che si associa ad obesità e diabete determina a livello miocardico uno shift verso l'utilizzo preferenziale di acidi grassi a scapito del glucosio (25-27) con una riduzione di questa flessibilità energetica, già in condizioni basali (28). Poiché a parità di lavoro meccanico effettuato

l'utilizzo di acidi grassi richiede un maggiore consumo di ossigeno, questa condizione si associa ad una ridotta efficienza cardiaca e ad un maggiore stress metabolico e funzionale per il miocardio (29-30). Questo ha rappresentato il razionale per valutare il potenziale effetto benefico di farmaci in grado di modulare l'utilizzo dei substrati a livello cardiaco favorendo il metabolismo ossidativo del glucosio. La molecola più studiata, la trimetazidina, ha mostrato effetti benefici in studi di piccole dimensioni (31), confermati in una successiva metanalisi (32).

L'aumentata disponibilità di acidi grassi liberi circolanti caratteristica delle condizioni di insulino-resistenza si associa poi alla deposizione di grasso epicardico che è in grado di secernere a livello locale adipochine con effetti negativi sulla funzione miocardica. In un recente studio le dimensioni del grasso epicardico correlavano infatti con una peggiore funzionalità cardiaca valutata tramite RMN (33). Inoltre è stato messo in evidenza più recentemente come vi sia un incremento dell'utilizzo di corpi chetonici come fonti di energia per i miocardiociti sia in pazienti con scompenso cardiaco (34), sia in pazienti diabetici (35); in questi ultimi, vi era poi una correlazione tra l'utilizzo di corpi chetonici e livelli ematici di pro-BNP, biomarker di disfunzione miocardica. Rimane da chiarire se questo rappresenti un adattamento alla ridotta capacità di utilizzo di substrati alternativi.

Dati provenienti dallo studio di popolazione ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) supportano invece l'ipotesi di un potenziale ruolo della necrosi miocardica subclinica nel favorire l'incidenza di scompenso. In questo studio infatti i pazienti con pre-diabete e diabete presentavano valori più elevati di troponina ad alta sensibilità (hs-TnT) e, tra i pazienti diabetici, valori più elevati di hs-TnT erano associati a maggior rischio di eventi cardiovascolari, comprese le ospedalizzazioni per scompenso (36).

Per quanto concerne la relazione tra scompenso glicemico ed incidenza di scompenso, messa in evidenza da studi osservazionali (37), essa potrebbe essere almeno in parte mediata dall'accumulo a livello miocardico di prodotti avanzati della glicosilazione. Si tratta di sostanze di natura chimica eterogenea che si formano da reazioni non enzimatiche tra il glucosio e i gruppi amino-terminali liberi di proteine, lipidi ed acidi nucleici. Essi stimolano la deposizione ed il cross-linking delle molecole di collagene, determinando un aumento della fibrosi miocardica ed una riduzione della compliance. I livelli sierici di que-

Figura 1 ♦ Meccanismi fisiopatologici che legano il diabete mellito allo sviluppo di scompenso cardiaco

sti composti correlano infatti con il tempo di rilassamento isovolumetrico (parametro di funzione diastolica) del ventricolo sinistro (38).

L'insulino-resistenza si associa frequentemente ad uno stato di attivazione del sistema renina-angiotensina aldosterone (RAAS), che è noto giocare un importante ruolo nella patogenesi di molte forme di malattia cardiovascolare, tra cui lo scompenso cardiaco (39). L'iper-attivazione del RAAS favorisce da una parte l'infiammazione (40), lo stress ossidativo (41) e la fibrosi miocardica determinando un processo di rimodellamento cardiaco, dall'altra promuove a sua volta l'insulino-resistenza tramite l'attivazione della via di trasduzione del segnale mediata da mTOR e S6K1 (42). L'importanza clinica di questo sistema è supportata dai numerosi effetti benefici dimostrati dagli ACE-inibitori e dagli antagonisti del recettore dell'angiotensina.

Recentemente hanno ricevuto attenzione gli scambiatori sodio-idrogeno (NHEs) come possibile link tra diabete e scompenso cardiaco. Essi sono proteine transmembrana in grado di favorire lo scambio tra ioni idrogeno e sodio. L'isoforma 1 è espressa in molti tipi cellulari, tra cui i miocardiociti e sembra regolare il volume ed il pH intra-

cellulari, mentre l'isoforma 3 è espressa selettivamente a livello renale dove media il riassorbimento tubulare di sodio. L'attività di entrambe le isoforme è aumentata nei pazienti diabetici e con scompenso cardiaco, condizioni caratterizzate da un incremento della concentrazione intramiocardiocitaria di sodio (43). È stato inoltre ipotizzato che l'effetto benefico dimostrato dagli SGLT2-i potrebbe essere in parte ascrivibile ad una loro dimostrata azione inibitoria nei confronti degli NHEs (44).

TERAPIA DELLO SCOMPENSO NEL PAZIENTE DIABETICO

Per quanto concerne l'HFrEF diverse classi farmacologiche hanno dimostrato in RCT di ridurre le ospedalizzazioni e la mortalità, con simili effetti nei pazienti diabetici e non diabetici. Essi sono rappresentati dagli inibitori del RAAS (ACE-inibitori, ARBs ed antagonisti dell'aldosterone), dai beta-bloccanti e dagli inibitori della neprilisina (ARNi) (45). Altri farmaci in grado di ridurre la sintomatologia ed in alcuni casi le ospedalizzazioni, ma non la mortalità, sono i diuretici dell'ansa, l'ivabradina e la digossina. Nessun approccio farmacologico si

Tabella 2 ♦ **Effetto delle principali classi di farmaci antidiabetici sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco**

CLASSE	STUDI	EFFETTO SULLE OSPEDALIZZAZIONI PER SCC
Tiazolidinedioni	RCT	↑
	RWE	↔
Sulfaniluree	RCT	↔
	RWE	↑
DPP4-i	RCT	↔/↑*
	RWE	↔
Acarbosio	RCT	↔
	RWE	↔
Insulina	RCT	↔
	RWE	↔/↑
GLP1-RA	RCT	↓
	RWE	↓
SGLT2-i	RCT	↓↓
	RWE	↓↓

* Incremento delle ospedalizzazioni per SCC con Saxagliptin (SAVOR-TIMI 53), trend riportato anche per alogliptin (EXAMINE). Abbreviazioni: RCT: Randomized Controlled Trials, RWE: Real World Evidence, SCC: Scompenso Cardiaco Congestizio; N/A: Not Available

è invece dimostrato in grado di ridurre la mortalità nei pazienti con HFpEF.

EFFETTI DEI FARMACI ANTIDIABETICI SULLO SCOMPENSO CARDIACO

Controllo glicemico

Mentre diversi studi epidemiologici hanno mostrato una relazione tra i livelli di emoglobina glicosilata ed incidenza di scompenso cardiaco, evidenze contrastanti giungono dai principali trial volti a valutare l'effetto del controllo glicemico intensivo su endpoint cardiovascolari (ACCORD (46), ADVANCE (47) e VADT (48)), i quali non hanno mostrato una riduzione delle ospedalizzazioni.

Farmaci antidiabetici

Gli effetti dei principali farmaci anti-diabetici sull'incidenza di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sono riassunti nella tabella 2.

Farmaci con potenziale effetto negativo

Tiazolidinedioni (TZD): L'attivazione dei recettori PPAR- α , uno dei bersagli principali di questa classe di farmaci, determina un aumento dell'espressione di canali del sodio ENaC a livello del dotto collettore e quindi un aumentato riassorbimento di questo ione (49-50). Questo meccanismo, unitamente all'effetto vasodilatatorio e di incremento della permeabilità capillare dimostrato da questi farmaci sembra essere responsabile dell'aumentato rischio di edema riportato da numerosi studi. Dall'altra parte il pioglitazone ha mostrato di avere un effetto positivo sulla funzione diastolica del ventricolo sinistro (51). Dati ricavati dai trial DREAM (52) e RECORD (53) con rosiglitazone e PROactive (54) con pioglitazone mostrano un incremento delle ospedalizzazioni per SCC (anche se non della mortalità), dato non confermato invece dallo studio IRIS (55), dove il dosaggio di pioglitazone è stato incrementato gradatamente ed il farmaco è stato sospeso in caso di comparsa di edema. Questi farmaci sono comunque da considerarsi controindicati nei pazienti affetti da SCC.

Inibitori della Dipeptidil-Peptidasi 4 (DPP4-i): l'uscita dei primi RCT relativi a questa classe ha destato preoccupazione per segnali sfavorevoli sul rischio di ospedalizzazione per SCC. Nel trial SAVOR-TIMI 53 i pazienti allocati a saxagliptin hanno avuto un incremento del rischio di ospedalizzazione per SCC del 27% rispetto al gruppo placebo (56); anche alogliptin ha mostrato nell'RCT EXAMINE di incrementare, anche se non in maniera statisticamente significativa questi eventi (57). Inoltre lo studio VIVID, con endpoint ecocardiografico e non clinico, ha evidenziato un aumento del volume telesistolico e telediastolico del ventricolo sinistro nei pazienti allocati a vildagliptin (58). Dati più rassicuranti sono invece giunti dai RCT effettuati con sitagliptin (TECOS) e linagliptin (CARMELINA) che non hanno mostrato alcun segnale in questo senso. Tra i meccanismi proposti alla base di questi risultati possibilmente sfavorevoli vi sono un aumento del cAMP nei miocardiociti che determinerebbe un overload di calcio ed un aumento dell'attività simpatica.

Sulfaniluree (SUs): le SU stimolano la secrezione di insulina a livello β -cellulare in modo glucosio-indipendente legandosi ad una subunità del canale del potassio, definita SUR (SulfonylUreas Receptor). È stato ipotizzato che possano modificare il preconditionamento ischemico agendo a livello cardiaco sul recettore SUR2; tuttavia non vi

sono studi che abbiano accertato il ruolo delle diverse molecole della classe che presentano differenti affinità per questa isoforma (59). Ad oggi non è disponibile alcun RCT atto a valutare specificamente la sicurezza cardiovascolare di questi farmaci. Studi osservazionali retrospettivi e prospettici hanno mostrato in modo concorde che le SU sono associate ad un rischio di scompenso cardiaco aumentato rispetto a metformina e simile a quello dei TZDs (60-61). A questo proposito il trial randomizzato pragmatico TOSCA non ha rilevato differenze in termini di incidenza di SCC tra i pazienti allocati a SU ed i pazienti allocati a pioglitazone (62). Nel recente trial CAROLINA, infine, pazienti con precedenti eventi cardiovascolari o ad alto rischio per gli stessi sono stati randomizzati a ricevere linagliptin o glimepiride (63). La prevalenza di SCC al baseline era in questo studio molto bassa (5%) e pochi pazienti lo hanno sviluppato durante il follow-up. Non è stata comunque riscontrata alcuna differenza tra i due bracci per quanto riguarda le ospedalizzazioni.

Insulina: è noto da molti anni che l'insulina esercita un effetto sodio ritentivo dose dipendente attraverso la sua azione sul canale del sodio amiloride-sensibile a livello renale (64-65). Diversi studi osservazionali e retrospettivi hanno inoltre mostrato come i pazienti diabetici con scompenso cardiaco trattati con insulina presentassero una prognosi peggiore (66). Anche in questo caso non vi sono dati provenienti da trial finalizzati a valutare l'effetto sullo scompenso cardiaco. Tuttavia i trial di sicurezza cardiovascolare condotti con insulina glargine (ORIGIN) e degludec (DEVOTE) non hanno riportato alcun incremento nelle ospedalizzazioni per SCC (67).

Farmaci neutri

Inibitori dell' α -glucosidasi: mediante l'inibizione dell'assorbimento di carboidrati a livello intestinale questi farmaci sono in grado di ridurre significativamente la glicemia post-prandiale, noto fattore di rischio cardiovascolare (68). Tuttavia il trial di efficacia cardiovascolare ACE, l'unico disponibile per questa classe, in cui pazienti con alterata tolleranza glucidica (IGT) sono stati randomizzati a ricevere acarbosio o placebo, non ha mostrato differenze tra i due gruppi né per quanto riguarda gli eventi su base ischemica né per quanto riguarda le ospedalizzazioni per SCC (69). Essi sono dunque da considerarsi neutri per questo aspetto.

Farmaci con effetti positivi

Metformina: nonostante questo farmaco sia in commercio in Europa dal 1957, il suo meccanismo d'azione non è ancora stato del tutto chiarito. A livello cardiaco è documentata la sua attività stimolatoria nei confronti dell'enzima AMPK (AMP-activated Kinase), che svolge un'azione inibitoria sulla sintesi proteica, con un possibile effetto inibitorio sull'ipertrofia cardiaca (70). Nonostante non siano mai stati condotti RCT di outcome cardiovascolare di confronto tra metformina e placebo, negli anni le evidenze accumulate suggeriscono un effetto positivo di questo farmaco. In particolare un ruolo protettivo sugli eventi cardiovascolari è suggerito dagli studi UKPDS (71) e HOME (72). Per quanto riguarda l'SCC dati provenienti da metanalisi e review sistematiche di studi osservazionali mostrano un effetto positivo della metformina rispetto a farmaci di classi differenti sulla sopravvivenza (riduzione del 20% della mortalità rispetto prevalentemente alle sulfaniluree) e le ospedalizzazioni (73-75). Sulla scorta di questi dati le linee guida della società europea di cardiologia (ESC) 2016 raccomandavano la metformina come farmaco antidiabetico di prima scelta nel paziente con scompenso cardiaco (qualora non altrimenti controindicata) (76); questa raccomandazione è cambiata più di recente (linee guida ESC/EASD 2019) dopo l'affermarsi dell'effetto protettivo degli SGLT-2 inibitori (45) (vedi paragrafo dedicato).

Agonisti recettoriali del Glucagon-Like-peptide-1 (GLP1-RA): i singoli RCT eseguiti sui GLP1-RA non avevano come endpoint primario l'ospedalizzazione per SCC. Analizzando i dati in maniera metanalitica, è emerso un lieve effetto protettivo sull'ospedalizzazione per SCC, con una riduzione del 9% (HR 0.91, 95%-CI 0.83 to 0.99, $p=0.20$) ed un Number Needed to Treat (NNT) pari a 312 (165- 2810). Si tratta quindi di una classe di farmaci che si può utilizzare con sicurezza nei pazienti con SCC (77).

SGLT2-inibitori: i risultati delle metanalisi degli RCT di outcome cardiovascolare condotti con questi farmaci hanno evidenziato una riduzione delle ospedalizzazioni per SCC del 31% (HR 0.69, 95%-CI 0.61-0.79, $p<0.001$) sia in soggetti in prevenzione cardiovascolare primaria che secondaria. Si tratta di un risultato rilevante considerando anche il numero basso di soggetti da trattare per prevenire un'ospedalizzazione per scompenso: NNT 100 (79-147) per un follow-up medio di 3,3 anni (78). Questo effetto protettivo si è osservato nelle diverse categorie antropometriche

(età, sesso, BMI), nelle diverse classi di funzionalità renale ed indipendentemente dalla terapia farmacologica basale. I benefici degli SGLT2 sono stati confermati anche da studi di *real-life*. Un'analisi ad interim dello studio EMPRISE, che confronta empagliflozin con la classe dei DDP-4 inibitori, ha confermato l'efficacia degli SGLT2 nel ridurre le ospedalizzazioni per SCC. Anche lo studio CVD REAL, che ha analizzato oltre 400.000 soggetti, ha confermato l'effetto protettivo degli SGLT2 sulle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (79-80).

Ad avvalorare ulteriormente i risultati sopracitati vi sono i risultati del trial DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*), condotto in pazienti diabetici e non diabetici con noto SCC, che mostrano come dapagliflozin, associato alle altre terapie per l'SCC raccomandate dalle LG, riduca la mortalità cardiovascolare e le ospedalizzazioni indipendentemente dalla presenza di diabete (81). Lo studio DAPA HF si concentra su pazienti con HFrEF; gli studi ongoing EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved e DELIVER forniranno informazioni sulle eventuali differenze fra HFrEF ed HfPEF (82-83).

Una recente sub-analisi di DAPA HF ha inoltre mostrato che l'effetto protettivo sullo SCC era simile in tutte le fasce di età. La popolazione over 75 ha mostrato la maggiore riduzione assoluta del rischio, visto l'aumentato profilo di rischio basale. Questa categoria di soggetti, spesso pluripatologici e quindi in polifarmacoterapia, non ha evidenziato alcun aumento degli effetti collaterali, a conferma del buon profilo di sicurezza del SGLT2 e lascia immaginare che l'era della quadruplica terapia per lo SCC (beta-bloccanti, ARNi, anti-aldosteronici ed SGLT-2) possa essere considerata (84-85).

Infine, il trial DEFINE-HF (*Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in Patients with HF with Reduced Ejection Fraction*) ha evidenziato come, in pazienti con HFrEF, dapagliflozin migliori la sintomatologia correlata allo scompenso (indagata con il *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*) a 12 settimane (86).

Come aggiustare la terapia diuretica e quella concomitante? Cherney e Udell offrono alcuni suggerimenti pratici per la gestione della terapia con diuretici in un soggetto in cui si vorrebbe introdurre SGLT2. Non è consigliato iniziare il trattamento con SGLT2 in caso di ipovolemia, mentre in caso di ipervolemia il trattamento è possibile. Se il paziente è euvolemico, bisognerebbe prestare particolare attenzione ai valori pressori: nei soggetti ipotesi non è

raccomandato intraprendere una terapia con SGLT2. Se i valori pressori sono nella norma, iniziando la terapia con SGLT2 è consigliabile ridurre la dose del diuretico dell'ansa del 50%. La terapia con tiazidici invece può rimanere invariata. È possibile reintrodurre il dosaggio pieno di diuretico in caso di aumento di peso o pressorio.

In tutti i casi di terapia combinata è consigliabile monitorare peso, pressione, funzionalità renale ed elettroliti almeno nelle prime 2 settimane di terapia. Si dovrebbe avere un riguardo particolare in situazioni di disidratazione acuta (alta temperatura, gastroenterite, stress chirurgico): è utile avvisare il paziente che in questi casi bisogna idratarsi adeguatamente e se necessario sospendere il diuretico (87). Per quanto riguarda gli ARNi, l'associazione è possibile: entrambe le classi di farmaci hanno effetti protettivi sulla perdita di eGFR, ed allo stesso tempo l'SGLT2 inibitore potrebbe controbilanciare l'aumentata escrezione di albumina associata all'assunzione di sacubitril/valsartan (88).

CHIRURGIA BARIATRICA ED INTERVENTO NUTRIZIONALE

Uno dei principali fattori di rischio per scompenso sia nella popolazione generale che nei pazienti diabetici è rappresentato dall'obesità (89); di conseguenza la chirurgia bariatrica risulta un'alternativa terapeutica attraente. I dati in nostro possesso derivano soprattutto da studi retrospettivi che hanno mostrato un miglioramento della funzionalità contrattile del ventricolo sinistro dopo interventi di bypass gastrico e bendaggio regolabile (90). Un recente studio condotto sul database della Cleveland Clinic ha inoltre mostrato una riduzione del 62% delle ospedalizzazioni per SCC in pazienti con DMT2 trattati con chirurgia bariatrica quando confrontati con pazienti comparabili per grado di obesità in terapia medica. Anche l'intervento nutrizionale si è dimostrato positivo in pazienti obesi con scompenso cardiaco, con un aumento del picco di consumo d'ossigeno (91).

PREVENZIONE PRIMARIA, LA NUOVA FRONTIERA?

I risultati delle metanalisi su SGLT2 e GLP1 hanno rivoluzionato il concetto di prevenzione primaria e secondaria: se nel 2018 ADA/EASD e gli Standard di Cura Italiani suggerivano come terapia di seconda linea SGLT2/GLP1 in

soggetti con malattia cardiovascolare o scompenso cardiaco preesistente, per la prima volta, le linee guida ACC/AHA 2019 propongono SGLT2 e GLP1 anche nei pazienti in prevenzione primaria ed alto rischio cardiovascolare (92). Un'ulteriore revisione a questa raccomandazione deriva dalle linee guida ESC/EASD 2019, dove la terapia con SGLT2/GLP1 passa addirittura in prima linea in presenza di danno d'organo o multipli fattori di rischio cardiovascolari (93). È quindi molto attuale la necessità di individuare i pazienti diabetici a maggior rischio di sviluppare SCC, allo scopo di indirizzare verso una strategia terapeutica che garantisca protezione o proporre accertamenti cardiologici più approfonditi.

Con questo intento sono stati proposti dei calcolatori di rischio validati su soggetti diabetici di facile impiego nella pratica clinica ambulatoriale.

DIAGNOSI E MONITORAGGIO NELL'AMBULATORIO DI DIABETOLOGIA

Biomarcatori di SCC

Il valore dei biomarcatori ematici per definire il rischio cardiovascolare è limitato: le linee guida ESC/EASD 2019 sconsigliano infatti l'utilizzo routinario dei biomarcatori per stratificare il rischio cardiovascolare (classe III livello B) (93).

Alcuni studi hanno evidenziato una correlazione fra albuminuria e scompenso cardiaco. Nell'*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study* un rapporto ACR urinario $>17.7\text{mg/g}$ è risultato associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per SCC [HR 3.23 (95% CI, 2.54-4.10)]. Inoltre, per ogni aumento del rapporto ACR di 3.5-mg/g vi era un aumento del rischio di ospedalizzazione per scompenso del 10,6% (95% CI, 8.4-13.0%) (94).

Fra i marcatori storicamente e culturalmente associati allo scompenso cardiaco vi è sicuramente il NT-proBNP. Nel trial clinico randomizzato PONTIAC, condotto su una popolazione di pazienti diabetici in prevenzione cardiovascolare primaria, è stato definito un cut off di NT-proBNP di 125 pg/ml che si è dimostrato associato ad un rischio aumentato di sviluppare SCC. NT-proBNP si era inoltre dimostrato essere utile nell'identificare soggetti che avrebbero beneficiato di un controllo intensivo dei fattori di rischio cardiovascolari per ridurre il rischio di ospedalizzazione e morte cardiovascolare (endpoint primario). Nello studio l'endpoint è

stato raggiunto aumentando la dose di antagonisti del RAAS e beta-bloccanti ed inviando il paziente ad eseguire accertamenti cardiologici più approfonditi (95).

In uno studio prospettico osservazionale condotto su 631 soggetti diabetici lo stesso cut off era associato ad una prognosi peggiore a 12 mesi. Il valore predittivo negativo del NT-proBNP $<125\text{ pg/ml}$ per ospedalizzazione e morte cardiovascolari nel breve termine è risultato del 98% (96). Scirica et al. in un'altra analisi hanno osservato come all'aumentare dei valori di NTproBNP vi sia un aumento proporzionale del rischio di ospedalizzazione per malattia cardiovascolare in soggetti diabetici in prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria (97). Lo studio DEFINE, che ha valutato gli effetti di dapagliflozin su NT-proBNP a 12 settimane, non ha trovato una differenza media significativa con il gruppo trattato con placebo. Lo studio ha riscontrato una maggiore variabilità baseline di NT-proBNP di quella attesa e gli autori suggeriscono che questa diminuisca il valore dell'analisi del NT-proBNP medio e precluda l'identificazione di variazioni di piccola entità del biomarker. Infatti non sono emerse differenze significative nei valori medi a 12 settimane ma una proporzione maggiore di individui trattati con dapagliflozin ha riscontrato una riduzione $\geq 20\%$ del NT-proBNP (86).

Algoritmo diagnostico

Con l'intento di offrire un approccio pragmatico per individuare pazienti ad alto rischio di sviluppare SCC tra quelli senza scompenso e senza malattia cardiovascolare basale Verma et al. propongono uno schema pratico di semplice utilizzo nella pratica clinica.

La flow chart si basa sia sulla valutazione dei fattori di rischio anamnestici, antropometrici e laboratoristici, che sulla valutazione del NT proBNP per individuare soggetti in prevenzione primaria in cui si potrebbe introdurre la classe degli SGLT2 inibitori. I parametri considerati sono correlati al diabete (utilizzo farmaci antidiabetici che possono favorire l'insorgenza di SCC, durata del diabete >10 anni, HbA1c $\geq 7\%$, evidenza di malattia microvascolare) ma anche a fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, obesità, fibrillazione atriale) e non cardiovascolari (età avanzata, storia di OSAS). Se questi fattori di rischio clinici sono presenti, è suggerita la valutazione del NTproBNP che stratifica il rischio a seconda dei valori: viene consigliata l'introduzione di SGLT2 se i valori di

NTproBNP sono superiori a 50 pg/mL. Inoltre, per valori ≥ 125 pg/mL è suggerita una valutazione ecocardiografica per lo screening della cardiopatia sottostante (98).

L'algoritmo suggerisce quindi una valutazione del NTproBNP in un grande numero di soggetti diabetici, considerando la grande prevalenza dei fattori di rischio considerati: basti pensare che oltre il 60% dei soggetti con diabete tipo 2 risulta iperteso (99). Sebbene questa flow chart non sia ancora validata, può costituire un aiuto per il clinico nel processo decisionale.

Calcolatori di rischio

La tabella 3 riassume le caratteristiche dei principali calcolatori del rischio di scompenso cardiaco in pazienti con diabete mellito.

Lo score TRS-HFDM (Timi Risk Score for Heart Failure in Diabetes): il gruppo di studio americano TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction Study Group), noto per i numerosi RCT condotti in ambito cardiovascolare, propone lo score TRS-HFDM per valutare il rischio di ospedalizzazione per SCC in soggetti con DMT2.

Lo score è stato sviluppato su pazienti diabetici con malattia cardiovascolare o con fattori di rischio cardiovascolari. In particolare sono stati valutati 8212 soggetti del gruppo placebo del trial SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients With Diabetes Mellitus- TIMI 53) e lo score così ottenuto è stato successivamente validato su 8578 soggetti del braccio placebo del trial DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-TIMI 58). Lo score è basato su 5 variabili cliniche e laboratoristiche facilmente reperibili durante la visita ambulatoriale di un soggetto diabetico: la presenza di pregresso SCC, anamnesi positiva per fibrillazione atriale, presenza di coronaropatia, eGFR e UACR (rapporto albuminuria/creatinuria suddiviso in: 30-300mg/g, >300 mg/g). Sommando le variabili si ottiene un numero intero compreso tra 0 e 7, dove tutti i parametri hanno un punteggio di 1 tranne la presenza di SCC noto e di albuminuria >300 mg/g, che hanno un peso di 2 in quanto maggiormente associate all'outcome ospedalizzazione per SCC rispetto alle altre variabili. Il punteggio finale identifica categorie di rischio da basso (0 punti) a molto alto (≥ 3 punti), con percentuale di ospedalizzazione che aumenta fino a 20 volte passando da una categoria alla successiva. Dopo la calibrazione e la valida-

zione nella coorte esterna è stata osservata una buona sovrapposizione fra il numero degli eventi attesi utilizzando lo score ed il numero di eventi che si sono verificati a distanza di 4 anni. L'aspetto interessante che caratterizza questa analisi è la successiva valutazione dell'efficacia dell'SGLT-2 inibitore dapagliflozin all'interno delle diverse categorie di rischio: come ci si potrebbe aspettare, la riduzione relativa del rischio era simile all'interno dei sottogruppi (25%-34%; P per l'interazione = 0.95), mentre la riduzione assoluta del rischio utilizzando il farmaco era maggiore nei soggetti ad alto rischio di ospedalizzazione per SCC. Nello specifico, i pazienti con rischio basso, intermedio, alto e molto alto hanno evidenziato una riduzione del rischio assoluto dello 0.3%, 0.6%, 1.5% e 2.7%; gli NNT per prevenire una ospedalizzazione per SCC a distanza di 4 anni sono risultati, rispettivamente, 303, 172, 65 e 36. Lo studio ha quindi confermato la protezione sul rischio di ospedalizzazione per SCC degli SGLT2 indipendentemente dal rischio basale, mettendo però in evidenza un gradiente assoluto di beneficio che aumenta con la classe di rischio. Questo score si propone dunque come uno strumento semplice e pratico per valutare quali soggetti possano beneficiare maggiormente dell'utilizzo di SGLT2 inibitori nella pratica ambulatoriale. Rimane tuttavia da valutare la performance di questo score in popolazioni real life per poterne estendere l'utilizzo nella pratica clinica (100).

Il WATCH-DM Risk Score: la metodologia del *machine learning* ha permesso di ottenere il WATCH-DM Risk Score. La popolazione coinvolta è composta dagli 8.756 pazienti senza SCC al basale del trial ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) ed è stato utilizzato un metodo di machine learning (random survival forest model) per identificare i predittori di incidenza di SCC. Sono stati impiegati entrambi i gruppi del trial ACCORD, sia quello sottoposto a trattamento intensivo con obiettivi di HbA1c più stringenti che quello sottoposto a trattamento standard dal momento che non era stata riscontrata alcuna differenza sul rischio di sviluppare SCC tra i due bracci; inoltre la randomizzazione al trattamento è stata inserita come covariata nel modello di predizione del rischio. Lo score è stato poi validato esternamente nella coorte del trial ALLHAT (Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) su una popolazione di 10.819 pazienti, mostrando una buona performance. L'endpoint primario

Tabella 3 ♦ **Caratteristiche principali degli algoritmi di calcolo del rischio di SCC**

RISK CALCULATOR	TRS-HFDM	WATCH-DM	QDIABETES (HEART FAILURE)	PCF-HF SCORE
VALUTAZIONE RISCHIO	incidenza di ospedalizzazione per SCC (1000 pazienti/anno)	incidenza di SCC (in 5 anni)	incidenza di SCC (in 10 anni)	incidenza di SCC (in 10 anni)
SITO WEB	timi.org	cvriskscores.com	qdiabetes.org/heart-failure/	hf-risk-calculator.surge.sh
VARIABILI CLINICHE	- presenza di scompenso cardiaco - storia di fibrillazione atriale - CAD	- età - precedente IMA - precedente bypass coronarico - BMI - pressione arteriosa sistolica e diastolica	- età - sesso - etnia - Fumo (n° sigarette/die) - diabete (tipo 1 / tipo 2) - diagnosi diabete (n° anni) - IRC - FA - pressione arteriosa sistolica (mmHg) - BMI	- età - sesso - etnia - fumo (si/no) - pressione arteriosa sistolica (mmHg) - BMI - trattamenti antipertensivi (si/no) - trattamenti antidiabetici (si/no)
VARIABILI LABORATORISTICHE	- eGFR <60 ml/min/1,73*m2 - ACR > 300 mg/g oppure 30-300 mg/g	- creatinina (mg/dL) - glicemia a digiuno (mg/dL) - colesterolo HDL (mg/dL)	- HbA1c (mmol/mol) - rapporto colesterolo/HDL	- glicemia a digiuno - colesterolo totale (mg/dL) - colesterolo HDL (mg/dL)
VARIABILI STRUMENTALI		elettrocardiogramma: QRS (ms)		elettrocardiogramma: QRS (ms)

era l'ospedalizzazione o la morte per SCC (con evidenza clinica, radiologica o post mortem di SCC in assenza di un evento ischemico acuto). Inoltre, in un sottogruppo di partecipanti di ALLHAT, erano disponibili informazioni circa il sottotipo di scompenso a FE preservata o ridotta. Sono state identificate 10 variabili, suddivise in anamnestiche (età, precedente infarto miocardico, precedente intervento di bypass coronarico, BMI, pressione arteriosa sistolica e diastolica), laboratoristiche (glicemia a digiuno, creatinina, colesterolo HDL) ed elettrocardiografiche (durata del QRS). La popolazione è stata poi suddivisa in 5 quintili di rischio che vanno da *molto basso*, con un rischio di incidenza di scompenso a 5 anni del 1,1% fino a *molto alto* con un rischio vicino al 20%. La valutazione multiorgano che emerge dallo score riflette la complessità e la multisistemicità di questo quadro clinico patologico. I parametri utilizzati si sono rivelati sovrapponibili a quelli proposti da un altro score ricavato dallo studio PREVENT HF condotto su 33.000 soggetti non cardiopatici e non diabetici; le uniche variabili per cui si differenzia WATCH-DM sono

la storia anamnestica di patologia cardiovascolare e la creatinina sierica (101). Fra i soggetti che disponevano di informazioni sulla tipologia di SCC, il 44,3% erano HFpEF ed il 55,7% HFrEF. La mediana di rischio ottenuto tramite il WATCH-DM era più alta per i soggetti con HFrEF (mediana 14 [25-75% percentile 11-16] vs. 12 [9-15], $p = 0,01$). L'incidenza cumulativa di HFrEF e HFpEF nel quintile più basso di WATCH-DM era 0,4% e dello 0,8% rispettivamente, e in quello più alto 7,1% e 4%. Lo score ha dimostrato una migliore discriminazione del rischio di sviluppare HFrEF rispetto a HFpEF. Si può ipotizzare che dato l'elevato valore predittivo di pregresso IMA e bypass, vi sia una predisposizione maggiore ad individuare la cardiomiopatia ad eziologia ischemica. Questo dato sottolinea come le due tipologie di insufficienza cardiaca non siano sovrapponibili e richiedano una valutazione del rischio e molto probabilmente anche una proposta terapeutica differente. I soggetti valutati nello studio erano caratterizzati da un alto rischio cardiovascolare e la sua applicabilità in soggetti a rischio più basso non è nota. Sarebbe

inoltre interessante valutare l'effetto degli SGLT2-i nelle diverse categorie di rischio ottenute con questo score. In conclusione, il metodo di derivazione delle variabili e dello score (che non risente delle limitazioni delle assunzioni statistiche dei modelli tradizionali) ed il campione numericamente rilevante rendono WATCH-DM uno score molto valido. Il fatto che non richieda marker o imaging cardiovascolari specifici lo rende anche facilmente inseribile nella pratica clinica ambulatoriale del diabetologo (102).

Qdiabetes: un altro score oggetto della nostra analisi è il Qdiabetes, ottenuto da una popolazione di pazienti diabetici afferenti alla medicina generale nel Regno Unito. Questo calcolatore è stato derivato in una coorte di 437.806 del QResearch primary care database, e i soggetti sono stati seguiti dal 1998 al 2014; il calcolatore del rischio è stato poi validato su due coorti esterne di 137.028 e 197.905 pazienti. Grazie alla numerosità delle popolazioni analizzate si è così ottenuto un modello ben calibrato in grado di discriminare l'insorgenza di SCC a dieci anni in soggetti diabetici. Come per gli altri score descritti, Qdiabetes non considera variabili non richieste routinariamente nella pratica clinica della medicina generale (come ad esempio i peptidi natriuretici). L'equazione include le seguenti variabili: età, sesso, etnia, BMI, pressione arteriosa sistolica, rapporto colesterolo totale/HDL, HbA1c, fumo, durata e tipo del diabete, malattia renale cronica, presenza di fibrillazione atriale. Nelle sottoanalisi è stato interessante riscontrare come il numero di sigarette/die avesse un peso rilevante, ed è quindi stata introdotta la possibilità specificare il numero di sigarette per meglio stratificare il rischio del paziente di sviluppare SCC. Nelle donne inoltre è stato osservato come il DM tipo 1 conducesse ad un rischio aumentato del 38% di sviluppare scompenso cardiaco rispetto al DM tipo 2, quindi all'interno dello score è possibile differenziare la tipologia di diabete. Lo score permette di analizzare il rischio di sviluppare scompenso cardiaco e può essere uno strumento valido anche nell'ottica di quantificare la riduzione del rischio contenendo i fattori di rischio (es. cessazione del fumo). Evidenziare i soggetti a rischio alto può inoltre indirizzare il medico nella richiesta di ulteriori analisi cardiologiche. Le curve ROC sono sovrapponibili con quelle ottenute dallo studio ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) basato su 15.792 pazienti america-

ni con età tra i 45 e i 64 anni (103). Per quanto possa essere limitato dal bias potenziale dei dati mancanti e dalla mancanza di una diagnosi formale di SCC, Qdiabetes è sicuramente uno studio con un importante campione ed un follow-up lungo e privo di bias nella selezione dei pazienti (104).

PCF-HF score (Pooled Cohort equations to Prevent HF): il PCF-HF è un calcolatore che permette di valutare il rischio di sviluppare SCC a distanza di 10 anni. È stato ottenuto e validato da un'analisi svolta su 33.010 pazienti della popolazione generale seguiti per 12 anni, in un periodo dal 1985 al 2000. I soggetti avevano un'età compresa fra i 30 e i 79 anni ed erano in prevenzione cardiovascolare primaria al basale. Da notare che solo il 12% dei soggetti sono risultati ad alto rischio di SCC. I parametri da inserire nel calcolatore sono: età, sesso, BMI, pressione arteriosa sistolica, etnia, fumo (si/no), trattamenti antipertensivi (si/no), glicemia a digiuno, trattamenti antidiabetici (si/no), colesterolo totale (mg/dL), colesterolo HDL (mg/dL), durata del QRS (ms). Seppure non si tratti di uno strumento di calcolo sviluppato su una popolazione diabetica, PCF-HF tiene conto di parametri metabolici nella valutazione del rischio e potrebbe essere considerato anche in un ambulatorio di medicina generale per definire quali pazienti indirizzare a misure di screening aggiuntive (101).

CONCLUSIONI

Lo SCC è una condizione che riscontriamo con elevata frequenza nei nostri pazienti affetti da diabete. Fino a pochi mesi fa la nostra preoccupazione doveva essere solo quella di evitare il rischio di riacutizzazioni della malattia con l'uso incongruo di farmaci anti-diabetici che si associavano ad un rischio assoluto o relativo più alto. Ora, come testimoniato dalle linee guida nazionali e internazionali, che riflettono la documentata possibilità di migliorare la prognosi dei nostri pazienti, viene richiesto al diabetologo di imparare ad utilizzare con destrezza i nuovi strumenti terapeutici con un duplice intento. Non solo metabolico ma anche emodinamico, dove il secondo aspetto diventa molto rilevante e richiede una più stretta collaborazione con il collega cardiologo per massimizzare gli effetti benefici e minimizzare gli effetti collaterali e gli eventuali eventi avversi associati a queste terapie.

Il compito non si deve limitare ai pazienti che sono già affetti da una delle forme di SCC, ma in presenza dei dati di prevenzione del rischio di ricovero nei pazienti in prevenzione cardio-vascolare primaria e in virtù del fatto che è sempre più evidente che la distinzione tra prevenzione primaria e secondaria è artificiosa nel contesto di un continuum prognostico più ampio che potrebbe arrivare alle condizioni di pre-diabete, il diabetologo deve imparare a identificare i pazienti che più si possono avvantaggiare dall'utilizzo delle diverse classi di farmaci che hanno documentato effetti cardiovascolari e renali positivi precocemente nella storia naturale della malattia.

Per questo motivo imparare a considerare i fattori di rischio su cui focalizzare l'attenzione clinica esplorando gli strumenti clinico-diagnostici necessari con crescente competenza è diventato mandatorio. In questo senso gli algoritmi terapeutici e i calcolatori di rischio di SCC, e non solo di malattia aterosclerosi-relata, anche se di non semplice applicazione clinica nella routine quotidiana, possono aiutarci nella nostra attività quotidiana nell'assolvere al compito di personalizzare l'intervento terapeutico prima che la complicità del SCC si manifesti.

BIBLIOGRAFIA

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 356(24): 2457-71, 2007.
2. McMurray JJV, Gerstein HC, Holman RR, et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2(10): 843-51, 2014.
3. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373(22): 2117-28, 2015.
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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* 18(8): 891-975, 2016.
5. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 23(8): 628-51, 2017.
6. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 18(3): 242-52, 2016.
7. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA* 241(19): 2035-38, 1979.
8. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 24(9): 1614-9, 2001.
9. Bertoni AG, Hundley WC, Massing MW, et al. Heart Failure Prevalence, Incidence, and Mortality in the Elderly With Diabetes. *Diabetes Care* 27(3): 699-703, 2004.
10. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, et al. Diabetes as a risk factor for heart failure in women and men: a systematic review and meta-analysis of 47 cohorts including 12 million individuals. *Diabetologia* 62(9): 1550-60, 2019.
11. Tromp J, Lim SL, Tay WT, et al. Microvascular Disease in Patients With Diabetes With Heart Failure and Reduced Ejection Versus Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care* 42(9): 1792-99, 2019.
12. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321 (7258): 405-12, 2000.
13. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic Control and Heart Failure Among Adult Patients With Diabetes. *Circulation* 103(22): 2668-73, 2001.
14. Tomova GS, Nimbal V, Horwich TB. Relation Between Hemoglobin A1c and Outcomes in Heart Failure Patients With and Without Diabetes Mellitus. *The American Journal of Cardiology* 109(12): 1767-73, 2012.
15. Matsushita K, Blecker S, Pazin-Filho A, et al. The Association of Hemoglobin A1c With Incident Heart Failure Among People Without Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 59(8): 2020-26, 2010.
16. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, et al. The Association Between Glucose Abnormalities and Heart Failure in the Population-Based Reykjavik Study. *Diabetes Care* 28(3): 612-16, 2005.

17. Osservatorio ARNO Diabete Il profilo assistenziale della popolazione con diabete, Rapporto 2019 Volume XXXI - Collana Rapporti ARNO, 2019.
18. Doehner W, Rauchhaus M, Ponikowski P, et al. Impaired Insulin Sensitivity as an Independent Risk Factor for Mortality in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 46(6): 1019-26, 2005.
19. Davies MK, Hobbs FDR, Davis RC, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet* 358(9280): 439-44, 2001.
20. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 20(5): 853-72, 2018.
21. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. 40(11): 1597-605, 2017.
22. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, et al. Risk Related to Pre-Diabetes Mellitus and Diabetes Mellitus in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Insights From Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. *Circ Heart Fail* 9(1), 2016.
23. Boonman-de Winter LJ, Rutten FH, Cramer MJ, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 55(8): 2154-62, 2012.
24. Neubauer S. The Failing Heart - An Engine Out of Fuel. *N Engl J Med* 356(11): 1140-51, 2007.
25. Iozzo P, Chareonthaitawee P, Rimoldi O, et al. Mismatch between insulin-mediated glucose uptake and blood flow in the heart of patients with Type II diabetes. *Diabetologia* 45(10): 1404-9, 2002.
26. Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, et al. Effect of Obesity and Insulin Resistance on Myocardial Substrate Metabolism and Efficiency in Young Women. *Circulation* 109(18): 2191-96, 2004.
27. Herrero P, Peterson LR, McGill JB, et al. Increased Myocardial Fatty Acid Metabolism in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 47(3): 598-604, 2006.
28. Perseghin G, Ntali G, De Cobelli F, et al. Abnormal left ventricular energy metabolism in obese men with preserved systolic and diastolic functions is associated with insulin resistance. *Diabetes Care* 30(6): 1520-26, 2007.
29. Korvald C, Elvenes OP, Myrnes T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 278(4): H1345-H51, 2000.
30. Salerno A, Fragasso G, Esposito A, et al. Effects of short-term manipulation of serum FFA concentrations on left ventricular energy metabolism and function in patients with heart failure: no association with circulating bio-markers of inflammation. *Acta Diabetol* 52(4):753-61, 2015.
31. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J* 27(8): 942-48, 2006.
32. Lionetti V, Stanley WC, Recchia FA. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. *Cardiovasc Res* 90(2): 202-09, 2011.
33. Levelt E, Pavlides M, Banerjee R, et al. Ectopic and Visceral Fat Deposition in Lean and Obese Patients With Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol* 68(1): 53-63, 2016.
34. Bedi KC, Snyder NW, Brandimarto J, et al. Evidence for Intramyocardial Disruption of Lipid Metabolism and Increased Myocardial Ketone Utilization in Advanced Human Heart Failure. *Circulation* 133(8): 706-16, 2016.
35. Mizuno Y, Harada E, Nakagawa H, et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism* 77: 65-72, 2017.
36. Selvin E, Lazo M, Chen Y, et al. Diabetes Mellitus, Pre-diabetes, and Incidence of Subclinical Myocardial Damage. *Circulation* 130(16): 1374-82, 2014.
37. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. *Circulation* 101(19): 2271-6, 2000.
38. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22(7): 1186-90, 1999.
39. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. *Diabetologia* 57(4): 660-71, 2014.
40. Candido R, Allen TJ, Lassila M, et al. Irbesartan but not amlodipine suppresses diabetes-associated atherosclerosis. *Circulation* 109(12): 1536-42, 2004.

41. Fiordaliso F, Cuccovillo I, Bianchi R, et al. Cardiovascular oxidative stress is reduced by an ACE inhibitor in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Life Sci* 79(2): 121-29, 2006.
42. Jia G, Aroor AR, Martinez-Lemus LA, et al. Overnutrition, mTOR signaling, and cardiovascular diseases. *American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology* 307(10): R1198-R206, 2014.
43. Lambert R, Srodulski S, Peng X, et al. Intracellular Na⁺ Concentration ([Na⁺]_i) Is Elevated in Diabetic Hearts Due to Enhanced Na⁺-Glucose Cotransport. *Journal of the American Heart Association* 4(9): e002183, 2015.
44. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁽⁺⁾/H⁽⁺⁾ exchanger, lowering of cytosolic Na⁽⁺⁾ and vasodilation. *Diabetologia* 61(3): 722-26, 2018.
45. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 2019.
46. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of Intensive Blood-Pressure Control in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 362(17): 1575-85, 2010.
47. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358(24): 2560-72, 2008.
48. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 360(2): 129-U62, 2009.
49. Seki G, Endo Y, Suzuki M, et al. Role of renal proximal tubule transport in thiazolidinedione-induced volume expansion. *World journal of nephrology* 1(5): 146-50, 2012.
50. Basu A, Jensen MD, McCann F, et al. Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, body water content, and hemodynamics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 29(3): 510-14, 2006.
51. Clarke GD, Solis-Herrera C, Molina-Wilkins M, et al. Pioglitazone Improves Left Ventricular Diastolic Function in Subjects With Diabetes. *Diabetes Care* 40(11): 1530-36, 2017.
52. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 368(9541): 1096-105, 2006.
53. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 373(9681): 2125-35, 2009.
54. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366(9493): 1279-89, 2005.
55. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 374(14): 1321-31, 2016.
56. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 369(14): 1317-26, 2013.
57. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 369(14): 1327-35, 2013.
58. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Jacc-Heart Failure* 6(1): 8-17, 2018.
59. Quast U, Stephan D, Bieger S, et al. The impact of ATP-sensitive K⁽⁺⁾ channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium. *Diabetes* 53: S156-S64, 2004.
60. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, et al. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail* 10(7): 703-08, 2008.
61. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, et al. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 46(2): 145-54, 2009.
62. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2

- diabetes inadequately controlled with metformin (TOS-CA.IT): a randomised, multicentre trial. *The lancet Diabetes & endocrinology* 5(11): 887-97, 2017.
63. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322(12): 1155-66, 2019.
 64. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, et al. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 55(4): 845-55, 1975.
 65. Horita S, Seki G, Yamada H, et al. Insulin Resistance, Obesity, Hypertension, and Renal Sodium Transport. *Int J Hypertens*, 2011.
 66. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Arch Intern Med* 164(20): 2273-79, 2004.
 67. Gerstein HC, Jung H, Ryden L, et al. Effect of Basal Insulin Glargine on First and Recurrent Episodes of Heart Failure Hospitalization The ORIGIN Trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation* 137(1): 88-90, 2018.
 68. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 354(9179): 617-21, 1999.
 69. Holman RR, Coleman RL, Chan JCN, et al. 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 & Endocrinology* 5(11): 877-86, 2017.
 70. Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde J-L, et al. AMP-activated protein kinase in the control of cardiac metabolism and remodeling. *Curr Heart Fail Rep* 9(3): 164-73, 2012.
 71. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *Bmj-British Medical Journal* 321(7258): 405-12, 2000.
 72. Wulffélé MC, Kooy A, Lehert P, et al. Combination of Insulin and Metformin in the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 25(12): 2133-40, 2002.
 73. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Metformin in Patients With Diabetes Mellitus and Heart Failure Systematic Review of Observational Studies Involving 34 000 Patients. *Circulation-Heart Failure* 6(3): 395-402, 2013.
 74. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease A Systematic Review. *Ann Intern Med* 166(3): 191-200, 2017.
 75. Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *Bmj-British Medical Journal* 354, 2016.
 76. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 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 Heart J* 37(27): 2129-200, 2016.
 77. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 139(17): 2022-31, 2019.
 78. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 393(10166): 31-39, 2019.
 79. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol* 71(23): 2628-39, 2018.
 80. Schernthaner G, Karasik A, Abraitene A, et al. Evidence from routine clinical practice: EMPRISE provides a new perspective on CVOTs. *Cardiovasc Diabetol* 18(1): 115, 2019.
 81. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381(21): 1995-2008, 2019.

82. Packer M, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality of patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Reduced trial. *Eur J Heart Fail* 21(10): 1270-78, 2019.
83. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 21(10): 1279-87, 2019.
84. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*, 2019.
85. Felker GM. Building the Foundation for a New Era of Quadruple Therapy in Heart Failure. *Circulation*, 2019.
86. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation* 140(18): 1463-76, 2019.
87. Cherney DZ, Udell JA. Use of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Hands of Cardiologists: With Great Power Comes Great Responsibility. *Circulation* 134(24): 1915-17, 2016.
88. Störk S. Renal effects of sacubitril/valsartan in patients with diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 6(7): 519-21, 2018.
89. Aune D, Sen A, Norat T, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation* 133(7): 639-49, 2016.
90. Leichman JG, Wilson EB, Scarborough T, et al. Dramatic Reversal of Derangements in Muscle Metabolism and Left Ventricular Function After Bariatric Surgery. *Am J Med* 121(11): 966-73, 2008.
91. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction A Randomized Clinical Trial. *Jama-Journal of the American Medical Association* 315(1): 36-46, 2016.
92. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 140(11): e596-e646, 2019.
93. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 41(2): 255-323, 2019.
94. Hertz C, Gerstein. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286(4): 421-6, 2001.
95. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 62(15): 1365-72, 2013.
96. Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, et al. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J* 29(18): 2259-64, 2008.
97. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Prognostic Implications of Biomarker Assessments in Patients With Type 2 Diabetes at High Cardiovascular Risk: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 1(9): 989-98, 2016.
98. Verma S, Sharma A, Kanumilli N, et al. Predictors of heart failure development in type 2 diabetes: a practical approach. *Curr Opin Cardiol* 34(5): 578-83, 2019.
99. Nathan DM, Bayless M, Cleary P, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes* 62(12): 3976-86, 2013.
100. Berg DD, Wiviott SD, Scirica BM, et al. Heart Failure Risk Stratification and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus 1569-69-77, 2019.
101. Khan SS, Ning H, Shah SJ, et al. 10-Year Risk Equations for Incident Heart Failure in the General Population. *J Am Coll Cardiol* 73(19): 2388-97, 2019.
102. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, et al. Machine Learning to Predict the Risk of Incident Heart Failure Hospitalization Among Patients With Diabetes: The WATCH-DM Risk Score. *Diabetes Care* 42(12): 2298-306, 2019.
103. Agarwal SK, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. Prediction of incident heart failure in general practice: the

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circ Heart Fail* 5(4): 422-9, 2012.

104. Hippisley-Cox J, Coupland C. Development and validation of risk prediction equations to estimate future risk of heart failure in patients with diabetes: a prospective cohort study. *BMJ Open* 5(9): e008503, 2015.