

il Diabete

Vol. 34, N. 4, dicembre 2022

SUPPLEMENTO

Diabete e scompenso cardiaco

 **SID**
Società Italiana
di Diabetologia

Bologna
University Press



Coordinamento scientifico:

Stefano Del Prato, Giorgio Sesti

Comitato di esperti:

Enzo Bonora

Dipartimento di Medicina
Università di Verona

Agostino Consoli

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento
Università degli Studi di Chieti

Stefano Del Prato

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Pisa

Andrea Giaccari

Divisione di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Università del Sacro Cuore, Roma

Roberto Miccoli

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Università di Pisa

Pasquale Perrone Filardi

Scuola di Specializzazione in Malattie dell'apparato
cardiovascolare
Università Federico II di Napoli

Gianluca Perseghin

Dipartimento di Medicina e Chirurgia
Università degli Studi Milano Bicocca

Roberto Pontremoli

Dipartimento di medicina interna e specialità mediche -
DIMI
Università degli Studi di Genova

Giorgio Sesti

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università Magna Grecia, Catanzaro

Anna Solini

Dipartimento di Patologia Chirurgica
Università di Pisa

Massimo Volpe

Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare
Università La Sapienza, Roma

Coordinamento organizzativo:

AIM Education

Un ringraziamento a:



Questo documento è reso possibile grazie
ad grant incondizionato di



Sommario

- 1 **Introduzione**
- 2 **Diabete e scompenso cardiaco: qual è l'entità del problema?**
Enzo Bonora
- 7 **Scompenso cardiaco nella persona con diabete: quali sono i fenotipi e quale è la fisiopatologia?**
Gianluca Perseghin
- 15 **Quali sono le evidenze sull'efficacia e la sicurezza della terapia con inibitori del recettore dell'angiotensina II e della neprilisina (ARNi) nelle persone con diabete e scompenso cardiaco?**
Massimo Volpe
- 21 **Quali sono le raccomandazioni delle Linee Guida sul trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco nelle persone con diabete?**
Andrea Giaccari
- 25 **SGLT2 inibitori nel trattamento dello scompenso cardiaco: quali meccanismi?**
Anna Solini
- 28 **Quali sono le evidenze sulla efficacia e sicurezza della terapia con inibitori di SGLT2 nelle persone con diabete e scompenso cardiaco?**
Agostino Consoli
- 31 **ARNi nel trattamento dello scompenso cardiaco: quali meccanismi?**
Pasquale Perrone Filardi
- 36 **Esiste un razionale per aggiungere SGLT2i alla preesistente terapia con ARNi?**
Roberto Pontremoli
- 41 **Conclusioni**
- 42 **Bibliografia**

Introduzione

È ben noto che il diabete di tipo 2 sia associato ad un elevato rischio di malattie cardiovascolari che risulta essere da due a due volte e mezzo maggiore rispetto alla popolazione non diabetica (1). Tra le complicanze cardiovascolari, l'insufficienza cardiaca è emersa come la complicanza cardiovascolare iniziale più comune del diabete. Il diabete contribuisce al suo sviluppo attraverso una serie di meccanismi incluse modifiche strutturali, funzionali e metaboliche del miocardio. Molti casi di insufficienza cardiaca nella popolazione diabetica sono secondari a infarto del miocardio. Accanto a questi fattori, è stata descritta una disfunzione del ventricolo sinistro sistolica e diastolica non correlata alla presenza di malattia coronarica macro-vascolare. Sebbene la cardiomiopatia diabetica, caratterizzata da struttura e funzione cardiaca anormali in assenza di altri fattori di rischio cardiaco, sia stata descritta più di 40 anni fa, la sua prevalenza nei soggetti con diabete rimane sottostimata. La prevalenza dell'insufficienza cardiaca nella popolazione generale è stata stimata essere pari all'11,8% (2), mentre negli studi clinici di *outcome* cardiovascolari nei soggetti con diabete di tipo 2, la prevalenza dell'insufficienza cardiaca al momento del reclutamento variava tra circa il 10% e il 30%, comprendendo sia l'insufficienza cardiaca con riduzione di frazione di eiezione ridotta (HFrEF), sia quella con frazione di eiezione conservata (HFpEF). L'incidenza di insufficienza cardiaca (HF) negli uomini e nelle donne con diabete di tipo 2 è almeno 2,4 volte e 5,1 volte superiore, rispettivamente, rispetto a individui di sesso corrispondente senza diabete (3).

Nonostante i progressi nella gestione farmacologica dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), i pazienti affetti rimangono ad alto rischio di morbilità e mortalità. Negli ultimi dieci anni è iniziata una nuova era nella gestione farmacologica dell'HFrEF con la disponibilità di quattro classi di farmaci che interessano cinque distinte vie fisiologiche e che sono considerate come pietre miliari della farmacoterapia della HFrEF: gli inibitori del recettore dell'angiotensina II e della neprilisina (ARNi), i beta-bloccanti, gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) e, più recentemente, gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i). In studi randomizzati e controllati con placebo, gli SGLT2i, inizialmente studiati come agenti ipoglicemizzanti, hanno ridotto lo sviluppo di insufficienza cardiaca in soggetti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata o ad alto rischio cardiovascolare (4). I benefici clinici degli SGLT2i risultano indipendenti dal loro effetto ipoglicemizzante come dimostrato in studi randomizzati controllati con placebo che hanno riportato che gli SGLT2i hanno migliorato la morbilità e la mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca, indipendentemente dallo stato di diabete (5). Lo scopo di questo documento è quello di fornire informazioni aggiornate sull'uso SGLT2i e ARNi nei pazienti con diabete ed insufficienza cardiaca. A tale proposito saranno riviste le evidenze per il loro uso anche in combinazione e su come possono essere implementati nella pratica clinica e discusse le raccomandazioni delle Linee Guida sul trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco nelle persone con diabete.

Diabete e scompenso cardiaco: qual è l'entità del problema?

Enzo Bonora

*Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del Metabolismo,
Università e Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, Verona*

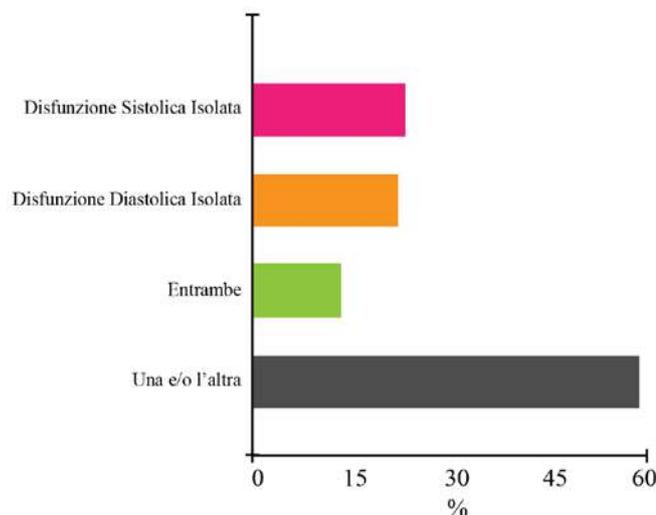
La prevalenza e l'incidenza dello scompenso cardiaco (*Heart Failure*, HF) nel diabete sono aumentati rispetto alla popolazione non diabetica. Inoltre, la presenza di HF nelle persone con diabete comporta un aumentato rischio di ospedalizzazioni e di mortalità sia cardiovascolare sia per tutte le cause con conseguente aggravio dei costi sanitari. In questo capitolo sono presentati vari aspetti epidemiologici del problema con particolare riferimento alla situazione in Italia.

PRECURSORI DI SCOMPENSO CARDIACO: DISFUNZIONE SISTOLICA E DISFUNZIONE DIASTOLICA

Le Linee Guida dell'*American College of Cardiology* (ACC) e dell'*American Heart Association* (AHA), così come le raccomandazioni di consenso della recente *Universal Definition and Classification of HF* (6-7), identificano 4 stadi di HF, che vanno da una condizione di aumentato rischio (stadio A), alla cardiopatia strutturale asintomatica o anomalie dei biomarcatori cardiaci (stadio B o pre-HF), alla forma sintomatica (stadio C) e a quella refrattaria (stadio D). A differenza delle classi della *New York Heart Association* (NYHA), che si basano sui sintomi in modo bidirezionale, riflettendo i miglioramenti o il declino dello stato funzionale, questa recente classificazione categorizza l'HF sulla base della sua fisiopatologia, che è tipicamente progressiva.

La difficoltà nel riconoscere lo stadio B dell'insufficienza cardiaca risiede nel fatto che questi pazienti sono asintomatici o presentano minima sintomatologia. Proprio in questo stadio sono state identificate anomalie ecocardiografiche multiple, quali una maggiore massa del ventricolo sinistro (LV), un aumento dello spessore della parete, un allargamento dell'atrio sinistro (LAE), una disfunzione ventricolare sinistra diastolica (LVD) e una compromissione della deformazione (*strain*) longitudinale globale (GLS). La prevalenza della disfunzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica in pazienti con diabete in assenza di segni clinici di cardiopatia è stata valutata in 751 pazienti, raccolti in 37 centri diabetologici italiani, mediante ecocardiografia e analisi di diversi parametri descrittivi della geometria e della funzione ventricolare (8). Una isolata LVD sistolica era presente nel 22,0% dei pazienti, mentre una isolata LVD diastolica nel 21,5%, e la combinazione di LVD sistolica e diastolica nel 12,7%. Quindi oltre la metà dei diabetici mostrava segni di disfunzione ventricolare (Fig. 1).

Una metanalisi recente ha dimostrato che la prevalenza della LVD diastolica è presente nel 48% (IC 38-59) della popolazione ambulatoriale e nel 35% (IC 24-46) di quella generale con diabete, con percentuali simili negli uomini e nelle donne (9).

Figura 1 ♦ **Disfunzione sistolica e/o diastolica nel diabete di tipo 2**

RICOVERI IN ITALIA PER SCOMPENSO CARDIACO FRA I DIABETICI

Nel database dell'Osservatorio ARNO Diabete SID-CINE-CA-ReS (10) sono raccolti dati amministrativi (farmaci, specialistica, ricoveri ospedalieri) relativi al 2018 di circa 11 milioni di italiani, fra cui circa 700.000 soggetti con diabete mellito (DM). I 2/3 erano soggetti di età superiore ai 65 anni, mentre 1/3 erano soggetti più giovani. Tra le diagnosi principali di ricovero desunte dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), al primo posto vi era l'insuf-

ficienza respiratoria e/o l'edema polmonare, che rappresentava il 5,7% del totale dei ricoveri, con un tasso di 10,8 per 1000 diabetici. Al secondo posto vi era l'insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco), che rappresentava il 5,4% dei ricoveri, con un tasso di 10,2 ricoverati per 1.000 diabetici (Tab. 1).

Il confronto fra diabetici e non diabetici mostra tassi di ospedalizzazione decisamente più alti nei primi, praticamente per tutte le patologie. La figura 2 evidenzia come nei diabetici i tassi per 1.000 persone/anno sono stati nel 2018 più che doppi per molte patologie cardiovascolari, fra cui insufficienza respiratoria e/o edema polmonare acuto, scompenso cardiaco, ischemia miocardica acuta e cronica, aritmie, ictus (11).

Considerando i primi venti *Diagnosis Related Groups* (DRG) registrati nello stesso Osservatorio, insufficienza respiratoria e/o edema polmonare e scompenso cardiaco rappresentavano rispettivamente il 6,4% e 6,0% dei casi di ricovero ordinari. Quindi oltre 1 su 10 dei ricoveri nell'anno era attribuibile a scompenso cardiaco. Le malattie cardiovascolari nel loro complesso rappresentavano circa il 20% dei ricoveri (Tab. 2).

Il confronto dei dati dell'Osservatorio ARNO Diabete raccolti nel 2014 e nel 2016 con quelli raccolti nel 2018 ha mostrato una riduzione di circa il 40% dei ricoveri per scompenso cardiaco (Fig. 3).

Estrapolando i dati dalle informazioni fornite dall'Osservatorio ARNO, e considerando i quattro milioni di persone con DM presenti nel nostro Paese, si può stimare che i casi

Tabella 1 ♦ **Prime 10 diagnosi principali in caso di ricovero fra le persone con diabete. (Mod da 10)**

Rank	Diagnosi	Diagnosi principale	N° totale ricoveri	% su totale ricoveri	N° pazienti ricoverati	Ricoverati per 1000 diabetici
1	518	Insufficienza respiratoria e/o edema polmonare	9.081	5,7	7.323	10,8
2	428	Insufficienza cardiaca (scompenso cardiaco)	8.594	5,4	6.867	10,2
3	250	Diabete mellito	6.605	4,2	4.832	7,1
4	414	Altre forme di cardiopatia ischemica cronica	4.401	2,8	3.627	5,4
5	427	Aritmie cardiache	3.546	2,2	2.974	4,4
6	410	Infarto miocardico acuto	3.544	2,2	2.949	4,4
7	584	Insufficienza renale acuta	2.545	1,6	2.295	3,4
8	820	Frattura del collo del femore	2.368	1,5	2.233	3,3
9	585	Insufficienza renale cronica	2.728	1,7	2.102	3,1
10	434	Occlusione delle arterie cerebrali	2.091	1,3	1.952	2,9

Figura 2 ♦ Tassi di ospedalizzazione nei soggetti con e senza diabete nel 2018. (Mod da 11)

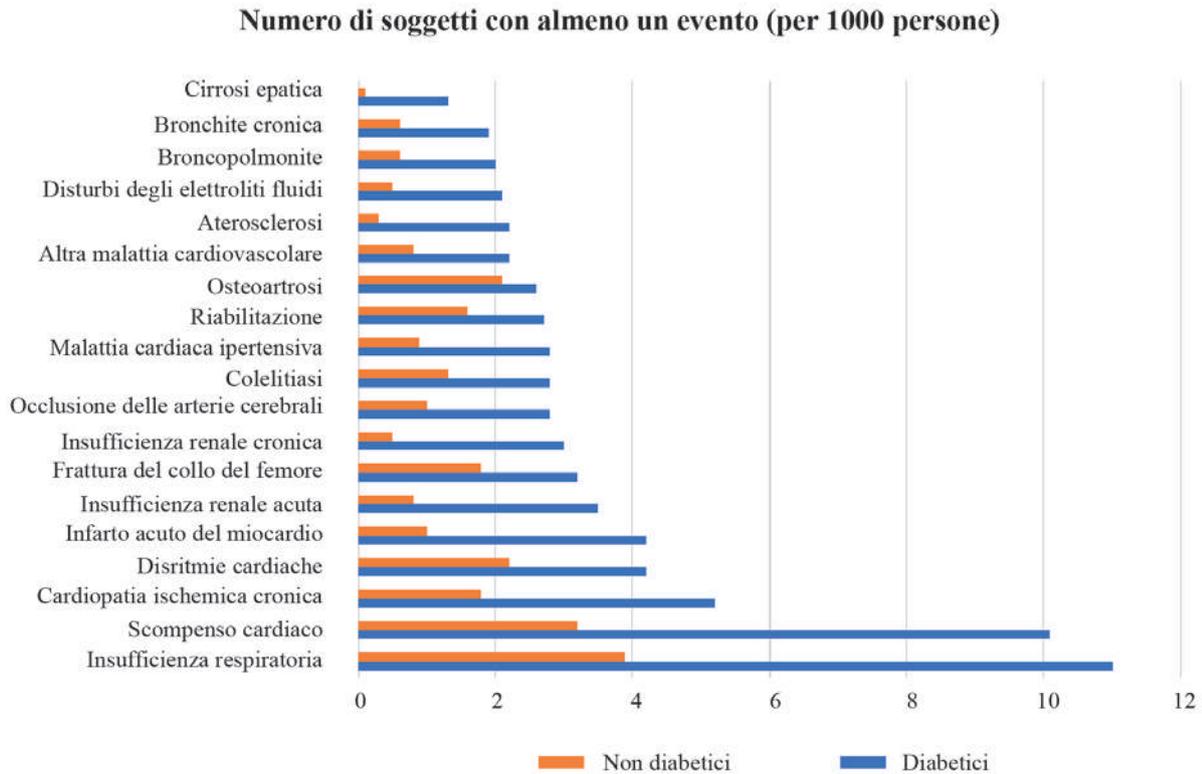


Tabella 2 ♦ I primi *Diagnosis Related Groups* in caso di ricovero ordinario. (Mod da 10)

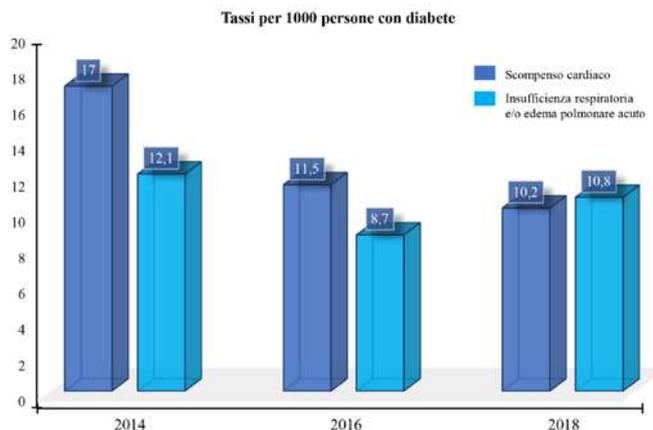
Rank	DRG	Diagnosi principale	N° totale ricoveri	% su totale ricoveri
1	127	Insufficienza cardiaca e shock	10.490	6,4
2	87	Edema polmonare e insufficienza respiratoria	9.827	6
5	14	Emorragia intracranica o infarto cerebrale	3.629	2,2
8	125	Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi non complicata	2.744	1,7
9	557	Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato con diagnosi cardiovascolare maggiore	2.481	1,5
10	558	Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea con stent medicato senza diagnosi cardiovascolare maggiore	2.240	1,4
14	552	Altro impianto di pacemaker cardiaco permanente senza diagnosi cardiovascolare maggiore	1.591	1
17	524	Ischemia cerebrale transitoria	1.542	0,9
19	124	Malattie cardiovascolari eccetto infarto miocardico acuto, con cateterismo cardiaco e diagnosi complicata	1.457	0,9

di insufficienza respiratoria e/o edema polmonare in un anno siano stati circa 40.000 e quelli di scompenso cardiaco circa 40.000, per un totale di circa 80.000 casi.

Nello studio TOSCA (12) 3.028 pazienti (età 62±6 anni) senza precedente storia di scompenso cardiaco (erano stati esclusi i soggetti di classe NYHA da 1 a 4) sono stati

randomizzati a trattamento con pioglitazone o sulfoniluree in aggiunta all'esistente terapia con metformina. Nel corso di un follow-up medio di 4,5 anni, i casi aggiudicati di scompenso con frazione di eiezione ridotta ($FE \leq 45\%$) sono stati 27, ovvero 2/1000 persone/anno, cioè numeri decisamente più bassi rispetto a quanto riferito

Figura 3 ♦ **Scompensio cardiaco come causa principale di ricovero (Osservatorio ARNO Diabete SID-CINECA)**



in precedenza e a quanto generalmente descritto in letteratura. Va peraltro considerato che i soggetti reclutati nel *trial* erano più giovani e con storia negativa di scompenso cardiaco.

PREVALENZA DI DIABETE FRA I SOGGETTI CON SCOMPENSO CARDIACO E VICEVERSA

Un recente *position statement* della *Heart Failure Association of the European Society of Cardiology*⁽¹³⁾ riporta che la prevalenza di DM fra i soggetti con scompenso cardiaco negli studi di popolazione è compresa tra il 12% e il 30%. Nello stesso *report*, la prevalenza di DM in soggetti arruolati nei *trial* di *outcome* cardiovascolare, inclusi alcuni specifici per lo scompenso cardiaco, era pari al 15-47%. La prevalenza di soggetti con scompenso cardiaco entrati in sperimentazioni di ambito diabetologico con farmaci per la cura del DM era invece più bassa, seppure considerevole (4-28%). Una recente metanalisi (14) mostra che il rischio di un primo episodio di scompenso cardiaco in una persona con DM è circa doppio rispetto a quello di un soggetto non diabetico (RR 2,14), mentre più basso era il rischio di scompenso ricorrente (RR 1,39). Un'ulteriore metanalisi (15) ha analizzato le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco acuto o cronico in soggetti con DM ed ha evidenziato un rischio aumentato di circa il 35% (RR=1,35). Non ci sarebbero invece differenze nel rischio di un primo episodio di scompenso cardiaco in soggetti con FE preservata o ridotta con un RR identico (2,22) in entrambe le condizioni (14).

TIPO DI DIABETE, GENERE ED ETÀ E RISCHIO DI SCOMPENSO CARDIACO

Il RR di scompenso cardiaco rispetto a soggetti non diabetici è più alto sia nel diabete mellito tipo 1 (DMT1) che nel DMT2 con un trend a un rischio maggiore nel sesso femminile. Nelle donne con DMT1 il RR è 5,15, mentre nelle donne con DMT2 è 1,95. Negli uomini con DMT1 il RR è 3,47 e negli uomini con DMT2 è 1,74.

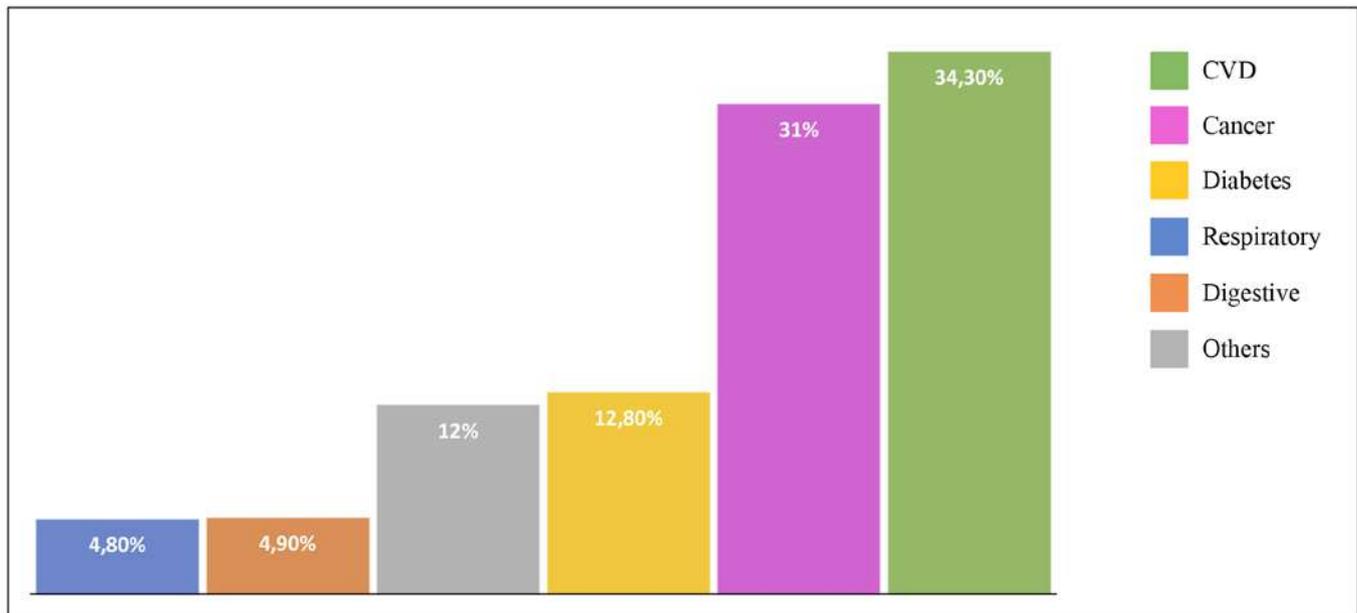
Uno studio su 17.000 persone stratificate per età ha evidenziato un rischio di scompenso cardiaco più alto nei soggetti più giovani rispetto a quelli di età avanzata. In particolare, il rischio rispetto ai non diabetici era circa 10 volte più alto nei soggetti di età inferiore a 45 anni ma non significativamente aumentato nei soggetti di età superiore a 85 anni.

Un ulteriore studio (17) ha confermato un rischio maggiore di scompenso cardiaco nelle donne rispetto agli uomini con diabete a tutte le età ma con differenze più evidenti nelle persone più giovani.

SCOMPENSO CARDIACO NEL DIABETE E MORTALITÀ

I soggetti con DM e scompenso cardiaco acuto hanno una mortalità per tutte le cause significativamente più alta rispetto a quella osservata nelle persone senza diabete (RR 1,15) (13, 15). Tale aumento diviene più evidente in caso di scompenso cardiaco cronico (RR 1,37) (15). Analogamente, aumentato è il rischio di morte per cause cardiovascolari (RR 1,34) (13, 15).

Il Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca (18), analizzando la mortalità per tutte le cause e l'ospedalizzazione per malattie cardiovascolari in pazienti con e senza prediabete o DM e scompenso cardiaco, ha evidenziato un rischio di mortalità o di ospedalizzazione aumentato in caso di diabete (HR 1,21) ma non di prediabete (HR 0,93) (18). In un altro studio condotto su un ampio registro multicentrico la presenza di diabete nello scompenso cardiaco era associata ad aumentato rischio di morte entro un anno per tutte le cause (HR 1,28), le cause cardiovascolari (HR 1,28) e anche per l'ospedalizzazione associata a scompenso cardiaco (HR 1,37) (19). Dati provenienti dallo stesso registro hanno mostrato che nei diabetici con scompenso cardiaco risulta aumentata la mortalità acuta intra-ospedaliera (HR 1,77) (15).

Figura 4 ♦ Cause di morte in soggetti diabetici italiani nel periodo di osservazione 2007-2010 (3 anni)

In 5 grandi studi condotti dalla comunità cardiologica italiana nel periodo 2001-2014 su quasi 30.000 soggetti ricoverati in terapia intensiva coronarica, si è osservato che lo *shock* cardiogeno (scompenso cardiaco acuto) si presenta molto più spesso in pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, con tassi circa doppi e che raggiungono nei primi anche il 10% dei casi (15, 20).

Uno studio condotto nella regione Veneto (21) ha valutato le cause di morte di 167.621 pazienti con DM nel periodo 2007-2010. Su un totale di 17.134 decessi, il 34,3% era causato da malattie cardiovascolari, il 31% dal cancro, il 12,8% dal DM, il 12% da altre patologie, il 4,9% da malattie dell'apparato digerente, il 4,8% da malattie respiratorie (Fig. 4). Le malattie cardiovascolari, quindi, restavano sempre la principale causa di morte e tra queste in modo particolare lo scompenso cardiaco.

HIGHLIGHT

1. Lo scompenso cardiaco è di gran lunga la più frequente causa di ospedalizzazione nelle persone con diabete che vivono in Italia e rende conto di circa 1 ricovero su 10.
2. In Italia si stimano circa 80 mila ricoveri/anno per scompenso cardiaco nelle persone con diabete.
3. Il rischio di scompenso cardiaco è circa doppio nelle persone con diabete, senza differenze fra quelle con FE ridotta o conservata.
4. Il rischio di ospedalizzazione per scompenso è aumentato del 35-40% in presenza di diabete.
5. In presenza di diabete il rischio di morte dopo ospedalizzazione è aumentato di circa il 15% se lo scompenso cardiaco è acuto e del 35% se lo scompenso è cronico.
6. Il rischio relativo di scompenso è maggiore nel DMT1 che nel DMT2.
7. Il rischio relativo di scompenso è maggiore nel sesso femminile che nel sesso maschile.
8. Il rischio relativo di scompenso cardiaco è maggiore nelle persone "giovani" con diabete rispetto a quelle "anziane".

Scompenso cardiaco nella persona con diabete: quali sono i fenotipi e quale è la fisiopatologia?

Gianluca Perseghin

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Milano Bicocca, Milano

QUALE DEFICIT FUNZIONALE CORRISPONDE A QUALE DANNO D'ORGANO?

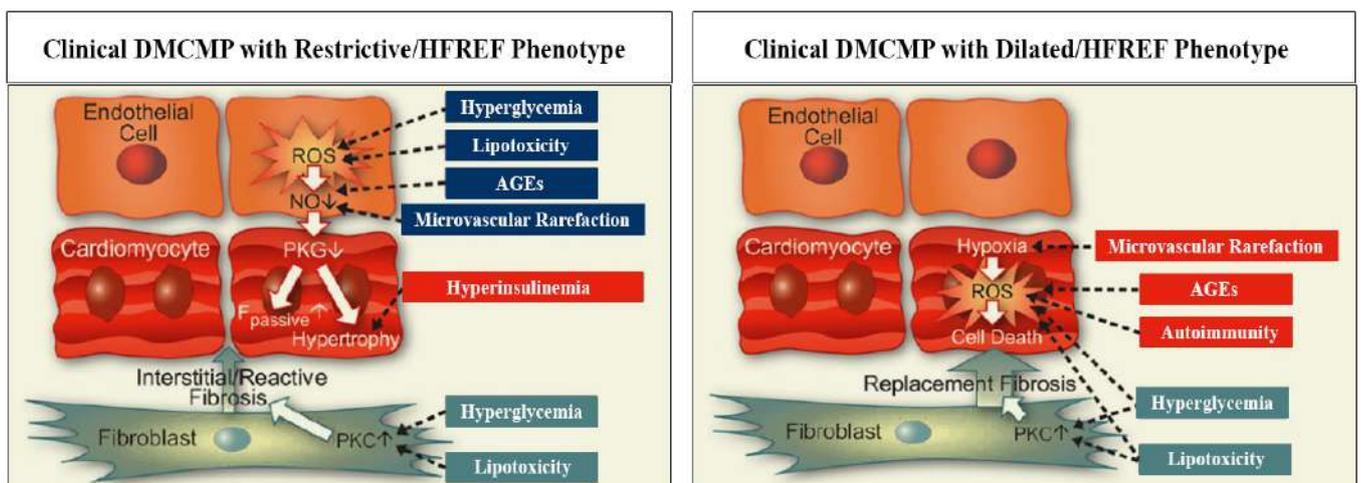
I fenotipi dello scompenso cardiaco nel paziente con diabete si possono identificare nella cardiomiopatia con frazione di eiezione ventricolare preservata (HFpEF) e nella cardiomiopatia con frazione di eiezione ventricolare ridotta (HFrEF), come descritto originariamente da Seferovic (22).

Nel primo caso, nella fisiopatologia della malattia cardiaca vengono prevalentemente coinvolti l'endotelio e il miocardiocita. Il fibroblasto sembra non essere ancora

pienamente coinvolto anche se le metodiche di studio morfologiche *in vivo* nell'uomo a nostra disposizione (ad esempio la CINE RM cardiaca con *late enhancement*) non permettono la massima sensibilità e specificità nella capacità di identificare la fibrosi interstiziale in fase iniziale.

Nel secondo caso, l'elemento caratterizzante è la cardiomiopatia dilatativa, dove il bersaglio della malattia è il cardiomiocita e lo sviluppo di tessuto fibroso che può occupare buona parte della massa cardiaca che, nelle fasi avanzate, può essere dimostrabile e misurabile con la risonanza magnetica (Fig. 5).

Figura 5 ♦ Fenotipi distinti di scompenso cardiaco



CLASSIFICAZIONE FUNZIONALE E CLINICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

La classificazione dello scompenso cardiaco secondo le linee guida europee (23) fornisce dei criteri secondo i quali i sintomi devono essere sempre presenti sia nel caso di HFpEF sia di HFrEF. Ciò che definisce il tipo di scompenso cardiaco è la frazione di eiezione (FE): se $\leq 40\%$, lo scompenso viene definito a FE ridotta (HFrEF), se compresa tra il 41 ed il 49% a FE moderatamente ridotta (HFmrEF), se $\geq 50\%$ a FE preservata (HFpEF). In questo ultimo caso, si parla di evidenza oggettiva di anomalie strutturali e/o funzionali cardiache coerenti con la presenza di una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro/un aumento della pressione di riempimento del ventricolo, e sulla base degli esami ematochimici con un aumento dei peptidi natriuretici circolanti (Fig. 6).

Le linee guida annoverano tra i segni e sintomi della malattia quelli classici come dispnea, ortopnea, dispnea parossistica notturna, ridotta tolleranza all'esercizio fisico, astenia, edemi peri-malleolari e quelli meno frequenti come tosse notturna, fiato corto, inappetenza, confusione, depressione, palpitazioni, vertigine, sincope, bendopnea (respiro affannoso quando il paziente si piega in avanti).

Le linee guida propongono un algoritmo per la valutazione della funzionalità ventricolare. A seguito dei sintomi riportati dal paziente, il primo passaggio proposto è l'esecuzione del dosaggio del peptide natriuretico. Successivamente, viene proposto di eseguire l'ecocardiografia, con la quale si possono misurare i parametri funzionali sistolici, diastolici e di disfunzione subclinica, che permetteranno di porre la diagnosi di scompenso (Fig. 7).

I parametri che si possono misurare con l'ecocardiografia sono la FE, la funzione diastolica, le pressioni di riempimento e la geometria cardiaca.

La risonanza magnetica costituisce uno strumento diagnostico sicuramente più complesso e meno disponibile nella routine quotidiana, ma si presta bene alla descrizione degli eventi fisiopatologici di tipo morfologico e funzionale dello scompenso cardiaco. Nella figura 8, per esempio, si osservano i volumi del ventricolo sinistro durante il ciclo cardiaco in un volontario sano a sinistra e in un paziente con scompenso cardiaco cronico a FE moderatamente ridotta a destra. È evidente come durante la diastole del paziente con scompenso cardiaco la curva di riempimento sia piatta e come la velocità di riempimento del ventricolo sinistro sia molto ridotta (scarsa pendenza della curva) rispetto al soggetto sano normale.

Per quanto riguarda la funzione diastolica del ventricolo sinistro, in condizioni di normalità, il flusso trans-mitralico aumenta all'apertura della valvola mitrale per poi tornare al livello basale. Il flusso che determina il riempimento ventricolare è dovuto al gradiente pressorio presente tra atrio e ventricolo sinistro generato dal rilasciamento ventricolare (picco precoce). La fase successiva consta della vera e propria sistole atriale (picco atriale), la quale contribuisce in minima parte al riempimento del ventricolo sinistro (picco E>A). Al contrario, nel caso del paziente con scompenso cardiaco, si assiste ad un mancato rilasciamento del ventricolo sinistro che non è in grado di generare il sopradescritto gradiente pressorio, quindi la prima fase del riempimento è significativamente deficitaria (Fig. 9 a destra), con un picco di flusso atriale che diventa quasi compensatorio tanto che il rapporto tra picco iniziale e picco atriale (E/A) si inverte.

Figura 6 ♦ Classificazione dello scompenso cardiaco secondo le Linee Guida ESC del 2021

Type of HF	Criteria	1	2	3	
HFrEF	Symptoms ± Signs ^a		LVEF $\leq 40\%$	–	EF <40%
HFmrEF	Symptoms ± Signs ^a		LVEF 41-49%	–	EF 41-49%
HFpEF	Symptoms ± Signs ^a		LVEF $\geq 50\%$	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c	EF $\geq 50\%$

Figura 7 ♦ Ecocardiografia: studio della funzione ventricolare

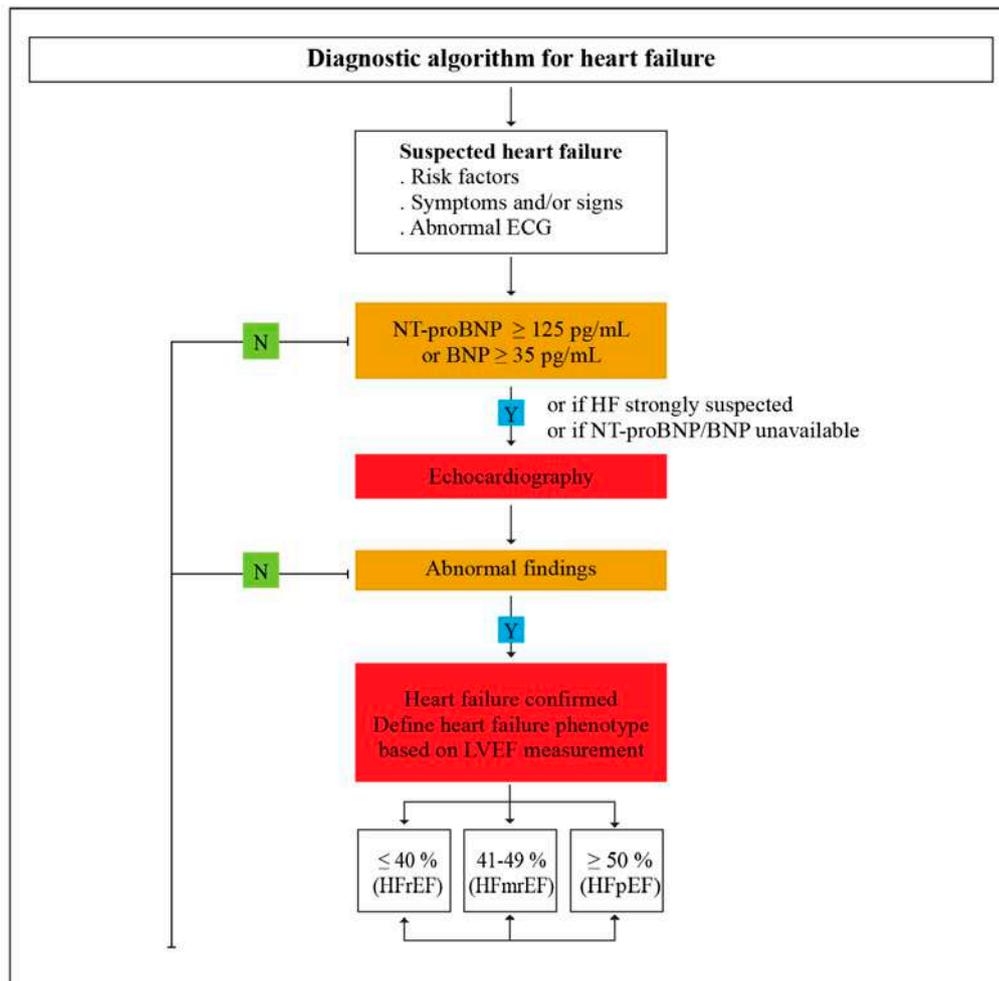


Figura 8 ♦ Volumi del ventricolo sinistro durante il ciclo cardiaco in volontario sano a sinistra e paziente con scompenso cardiaco a destra

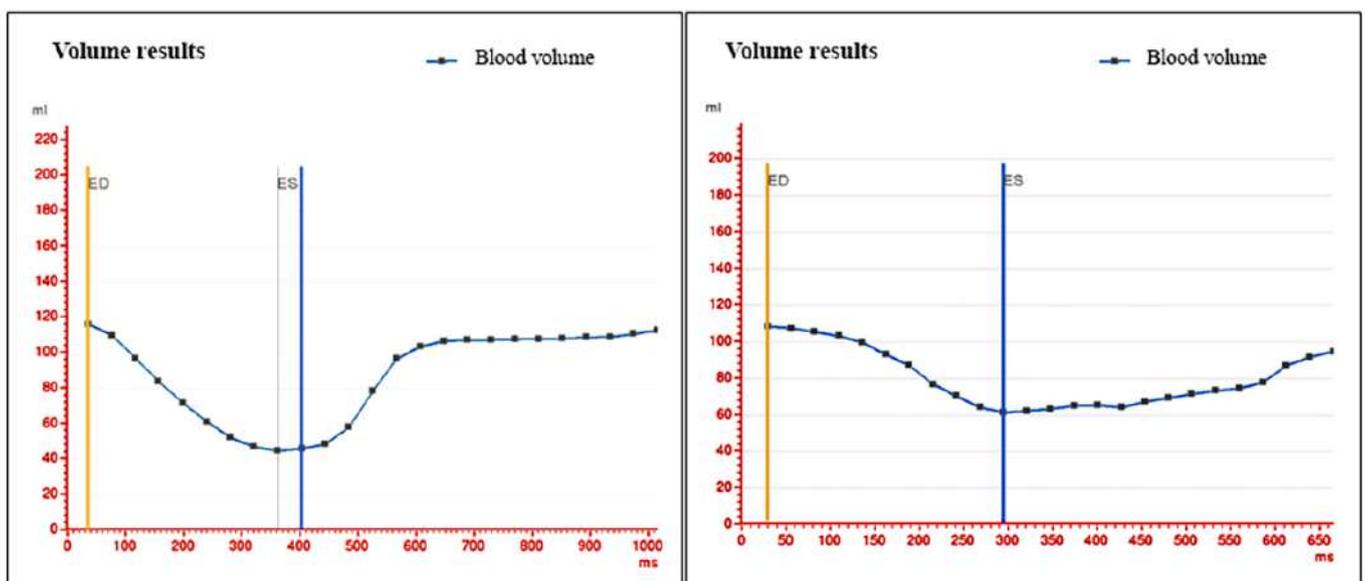
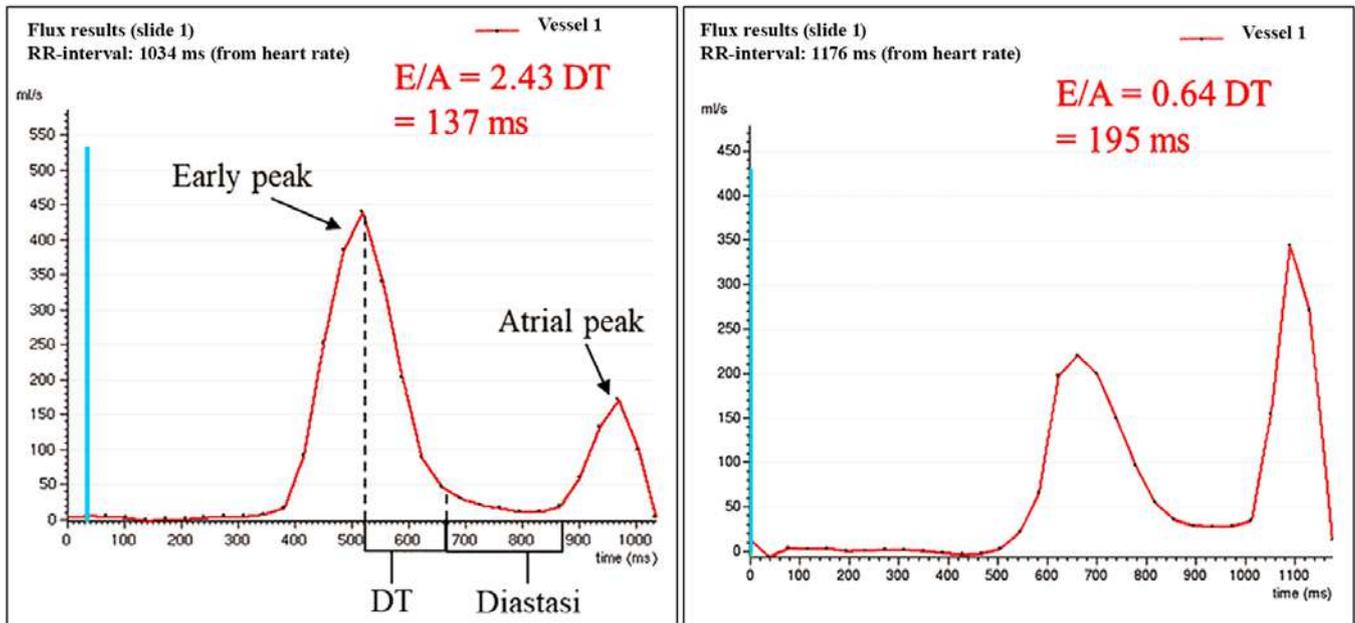


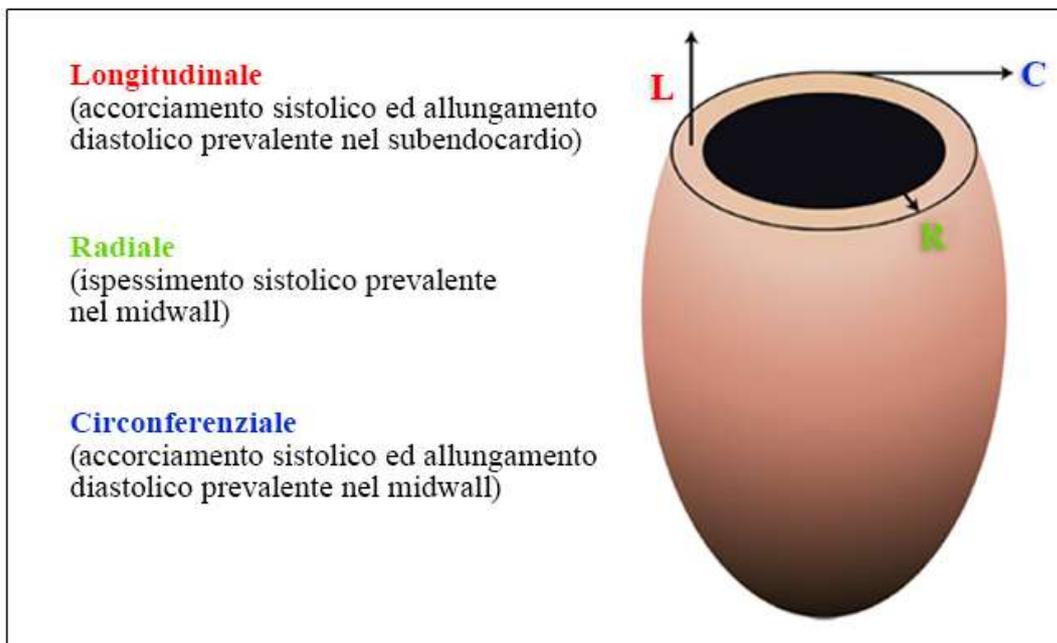
Figura 9 ♦ Funzionalità diastolica: il flusso transmitralico in caso di scompenso cardiaco



La ricerca di marcatori di funzione ventricolare sta diventando un tema di grande interesse in questo campo. Il movimento delle fibre del miocardio non è solo longitudinale e radiale ma anche circonferenziale. In particolare, si osserva un movimento longitudinale (accorciamento sistolico ed allungamento diastolico prevalente nel subendocardio), radiale (ispessimento sistolico prevalente

nel *midwall*) e circonferenziale (accorciamento sistolico ed allungamento diastolico prevalente nel *midwall*) (Fig. 10). Questi eventi possono essere espressi con il parametro “*global longitudinal strain*”; un parametro sempre più comunemente misurato e riportato come informazione ecocardiografica nei pazienti con scompenso a FE preservata e ridotta. Esso viene anche valutato come sintomo di

Figura 10 ♦ Tipi di deformazione del cuore durante la contrazione delle fibre

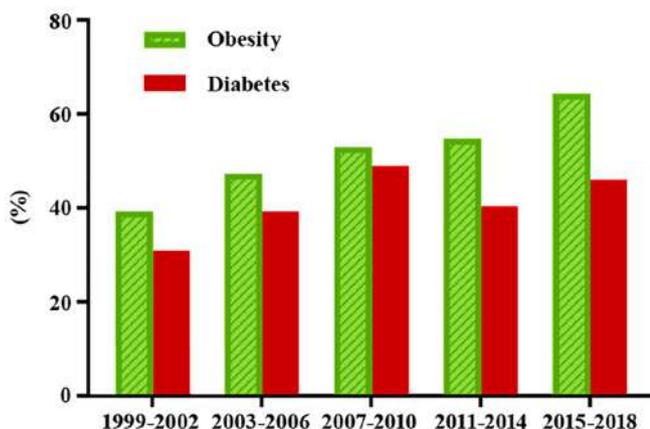


scompenso precoce in pazienti senza diagnosi accertata. Dal punto di vista clinico, bisogna chiedersi qual è il momento nella storia di un paziente con diabete in cui bisogna affidarsi all'esito delle informazioni generabili da un ecocardiogramma. Le linee guida del 2019 suggeriscono che lo *screening* della malattia cardiovascolare deve essere eseguito con l'elettrocardiogramma (alla diagnosi e annualmente). Il suggerimento più recente (2021) è che l'esecuzione dell'ecocardiogramma in associazione all'elettrocardiogramma deve essere eseguito ogni qualvolta siano presenti segni e sintomi, anomalie elettrocardiografiche e/o anomalie dei peptidi natriuretici, come mostrato nell'algoritmo in figura 7.

DIABETE ED OBESITÀ: I MOTIVI DELL'ASSOCIAZIONE ALLO SCOMPENSO CARDIACO

Il 10-15% dei casi di insufficienza cardiaca nella popolazione sono attribuibili all'obesità sia negli uomini che nelle donne (24). In uno studio relativo alla popolazione americana Ciardullo et al. (25), usando dati del registro del NHANES, non ha riportato variazioni della prevalenza dello scompenso cardiaco dal 1999 al 2018, oscillando tra il 3% e il 4%. In maniera interessante, le due comorbidità più comunemente presenti ed in continua crescita negli anni, osservate nei pazienti con scompenso cardiaco, sono state l'obesità ed il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) (Fig. 11).

Figura 11 ♦ Aumentata prevalenza di obesità e diabete mellito di tipo 2 in pazienti con scompenso cardiaco



I principali meccanismi alla base della presenza di queste due comorbidità, possono essere quelli metabolici, attualmente molto discussi in relazione all'uso degli SGLT2i (26). Il tessuto adiposo è un organo che può andare incontro a insufficienza. In particolare, non riuscendo a riesterificare l'eccesso calorico nel citoplasma dell'adipocita sotto forma di trigliceridi, questi vengono riesterificati in altri distretti corporei detti ectopici come il muscolo scheletrico, il fegato, la cellula β ed il miocardio (27). La risonanza magnetica nucleare eseguita in spettroscopia nello studio di McGavock et al. (28) mostra come il miocardio dei pazienti con DMT2 presentano, a livello del setto interventricolare, livelli di trigliceridi intracardiaco superiore rispetto ai soggetti magri, obesi non diabetici e prediabetici (grasso ectopico) (Fig. 12).

Viene definito ectopico anche il grasso pericardico (29). Con la risonanza magnetica si riescono a distinguere i due componenti del grasso epicardico, quello intrapericardico, a diretto contatto con i miocardiociti, e quello extra-pericardico, che invece viene drenato nel circolo venoso sistemico (30).

La *Non-alcoholic Fatty Liver Disease* (condizione che spesso si associa al prediabete, prima che a diabete vero e proprio) si caratterizza per un aumento non solo del grasso nel muscolo cardiaco ma anche del grasso che circonda il muscolo cardiaco. Questo grasso ectopico ha una rilevanza in termini di funzionalità. In uno studio del 2009 (31) è stato dimostrato come l'accumulo di grasso intracardiaco sia

Figura 12 ♦ Steatosi miocardica in obesità, alterata tolleranza al glucosio e T2DM

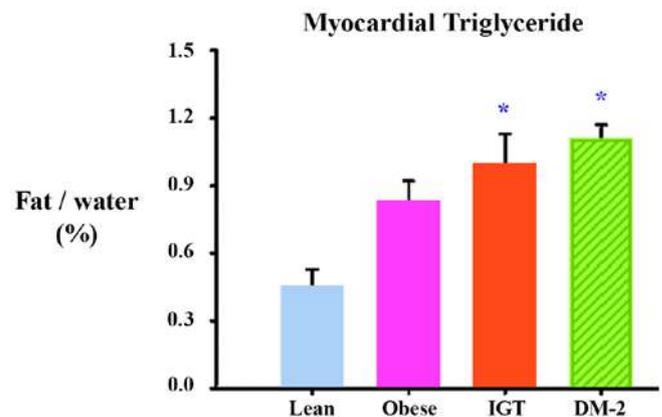


Figura 13 ♦ Grasso cardiaco ectopico e funzione del ventricolo sinistro

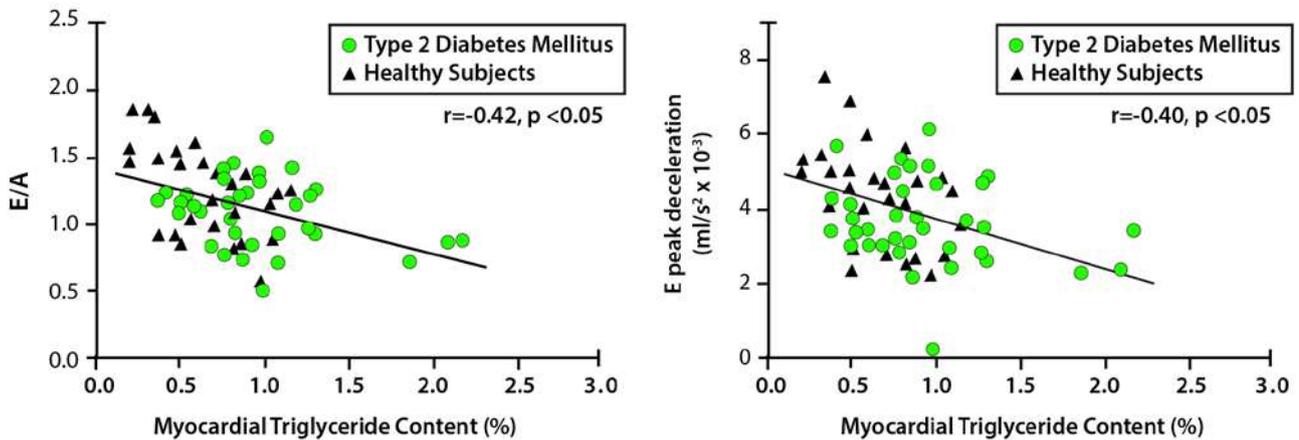
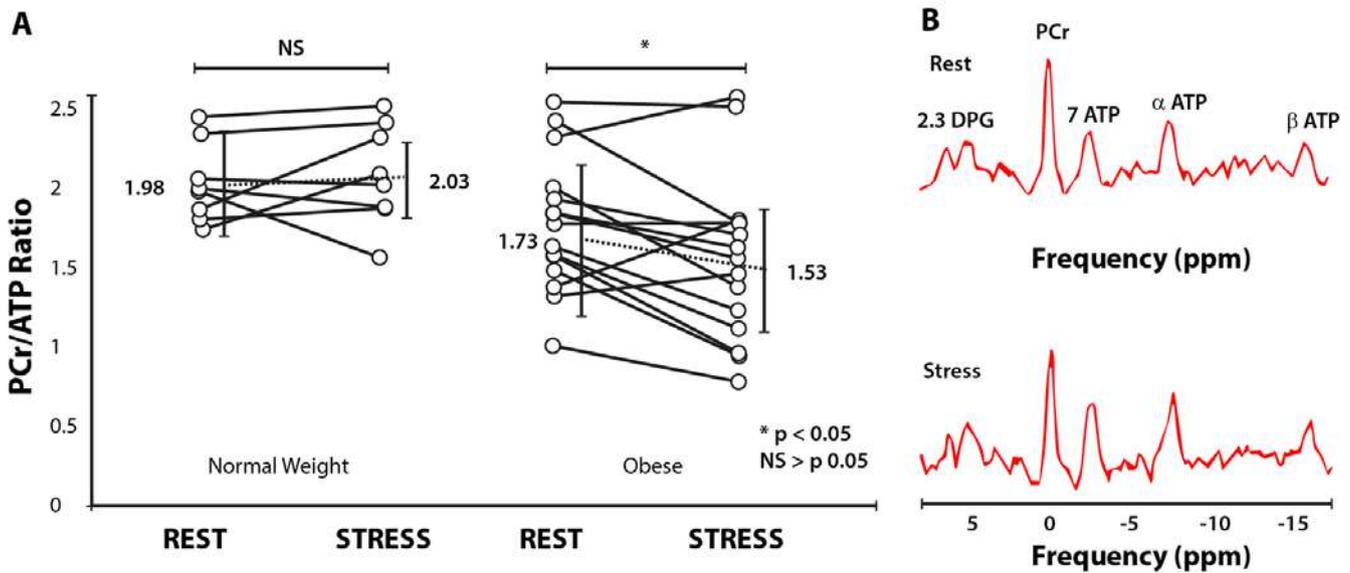


Figura 14 ♦ Obesità: anomalie metaboliche e alterazioni funzionali durante il test da sforzo con catecolamine



associato all'alterazione dei parametri di funzione ventricolare diastolica (Fig. 13).

L'accumulo di grasso ectopico intra-cardiaco osservato nei pazienti con DMT2 (32) si associa spesso con ipertrofia del ventricolo sinistro (alterazione morfologica) e, con spettroscopia NMR del fosforo, è stato documentato un ridotto rapporto fosfocreatina/ATP, un'alterazione metabolica che rappresenta un buon surrogato del metabolismo energetico cardiaco, evidenziabile anche in fasi molto precoci della storia naturale della malattia (33). In soggetti non diabetici stratificati in quartili di indice di massa corporea (BMI), è stato osservato che, all'aumentare del BMI, era presente un riarrangiamento geometrico del ventricolo sinistro e che questo evento si associava già precocemente

ad alterazioni del metabolismo energetico del ventricolo stesso. In uno studio dinamico (34) si osservava che, mentre nel soggetto sano i processi di sintesi di fosfocreatina e ATP durante stress indotto dalla somministrazione di catecolammine non comportava alterazioni del rapporto fosfocreatina/ATP, nel soggetto obeso, tale rapporto si riduce significativamente.

È POSSIBILE UNA TERAPIA METABOLICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO?

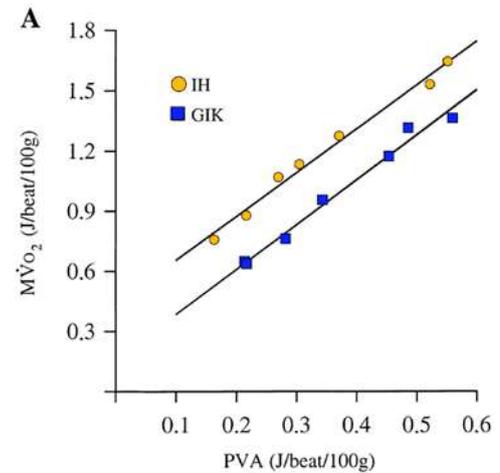
Il mantenimento di un appropriato metabolismo energetico può essere sostenuto da diversi substrati, tra cui glucosio e acidi grassi liberi. Stefan Neubauer (35) descri-

ve il cuore scompensato come un organo “affamato” di energia, poiché il substrato fatica a rendersi disponibile. In particolare, studiando il cuore scompensato in modelli animali e umani si osserva uno *switch* di utilizzo dei substrati, tipicamente tra acidi grassi e glucosio. Uno studio condotto sul cuore di maiale isolato e perfuso con una soluzione ricca glucosio o acidi grassi mostrava come, per qualsiasi livello di lavoro meccanico richiesto dal cuore isolato, il consumo di ossigeno necessario a sostenerlo era sempre più elevato quando il substrato disponibile era l'acido grasso invece del glucosio (36)³ (Fig. 15).

In conclusione, sembrerebbe più conveniente usare glucosio e non acidi grassi. A conferma di questa ipotesi, la somministrazione di trimetazidina, un farmaco che inibisce un enzima della β -ossidazione in modo reversibile favorendo la glicolisi, per 3 mesi comportava un beneficio non solo energetico ma anche funzionale del ventricolo (37).

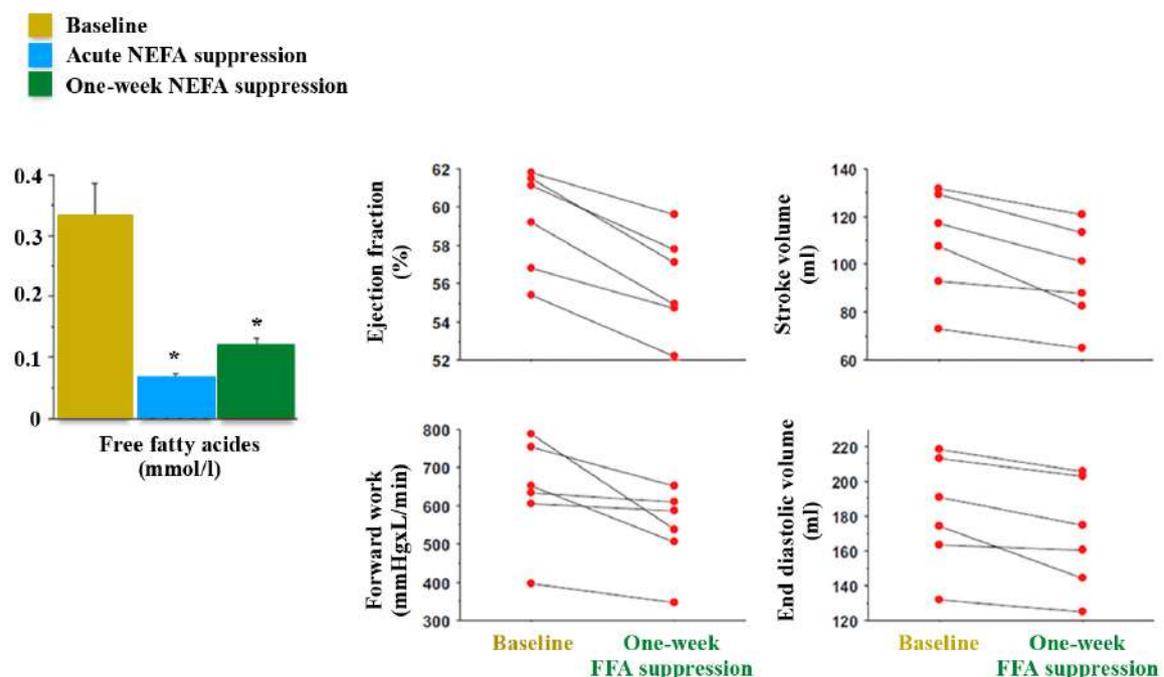
È stato quindi ipotizzato che nel ventricolo sinistro, riducendo la disponibilità degli acidi grassi a favore del glucosio, si possa indurre un miglioramento della sua *performance*. In realtà gli studi sperimentali hanno dimostrato un quadro energetico più complesso. In uno studio del 2015 (38), soggetti con scompenso cardiaco hanno ricevuto due trattamenti. Il primo prevedeva l'infusione di un'e-

Figura 15 ♦ Switch metabolico di utilizzo dei substrati nel cuore di maiale



mulsione di eparina in modo da aumentare i livelli di acidi grassi liberi, il secondo la somministrazione per os di acipimox (un inibitore della lipolisi) con lo scopo contrario di sopprimere i livelli di acidi grassi, ipotizzando che ciò potesse migliorare la *performance* del ventricolo sinistro. Peraltro, i risultati hanno mostrato una riduzione del rapporto fosfocreatina/ATP quando si riducevano i livelli di acidi grassi con acipimox e una concomitante riduzione della frazione di eiezione.

Figura 16 ♦ Soppressione della disponibilità di acidi grassi in soggetti sani



Queste osservazioni dell'effetto negativo della deprivazione del substrato lipidico non sono state eseguite solamente in pazienti con scompenso cardiaco. Un ulteriore studio (39) ha mostrato come la somministrazione di acipimox inducesse un peggioramento dei parametri sopracitati anche in soggetti normali (Fig. 16).

Ferrannini et al. (40) hanno proposto che i corpi chetonici (β -idrossibutirrato) derivanti dalla β -ossidazione a livello epatico degli acidi grassi liberi, possano giocare un ruolo energetico importante a livello cardiaco in aggiunta al glucosio e acidi grassi. Nello studio precedente, quindi, non sarebbe sorprendente il risultato deleterio sulla funzione ventricolare associato alla soppressione della concentrazione degli acidi grassi circolanti, perché acipimox, riducendo la disponibilità di acidi grassi liberi, ridurrebbe anche quella dei corpi chetonici. L'aumento della disponibilità di corpi chetonici è stato ipotizzato, tra l'altro, che possa rendere conto dell'effetto benefico degli SGLT2i a livello cardiaco già a partire da poche ore dalla loro somministrazione. L'ipotesi che gli SGLT2i possano esercitare un siffatto effetto metabolico positivo è affascinante, ma sembra richiedere ulteriori conferme sperimentali.

HIGHLIGHT

- Lo scompenso cardiaco cronico, in base ai *cut-off* di frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FE), viene definito a FE ridotta (HFrEF: $\leq 40\%$), a FE moderatamente ridotta (HFmrEF: 41% e 49%) e a FE preservata (HFpEF: $\geq 50\%$).
- Lo studio della funzionalità ventricolare necessita della valutazione dei sintomi e, successivamente, del dosaggio del peptide natriuretico e dell'ecocardiografia.
- Le due comorbidity maggiormente presenti ed in continua crescita negli anni, osservate nei pazienti con scompenso cardiaco, sono l'obesità ed il diabete mellito tipo 2.
- L'espansione del tessuto adiposo epicardico può portare a disfunzione microcircolatoria e fibrosi miocardica.
- L'aumento dei livelli di corpi chetonici sembra riflettere un processo adattativo che ottimizza il metabolismo energetico cardiaco e potrebbe spiegare il miglioramento della funzione cardiaca complessiva nei pazienti trattati con inibitori di SGLT2.

Quali sono le evidenze sull'efficacia e la sicurezza della terapia con inibitori del recettore dell'angiotensina II e della neprilisina (ARNi) nelle persone con diabete e scompenso cardiaco?

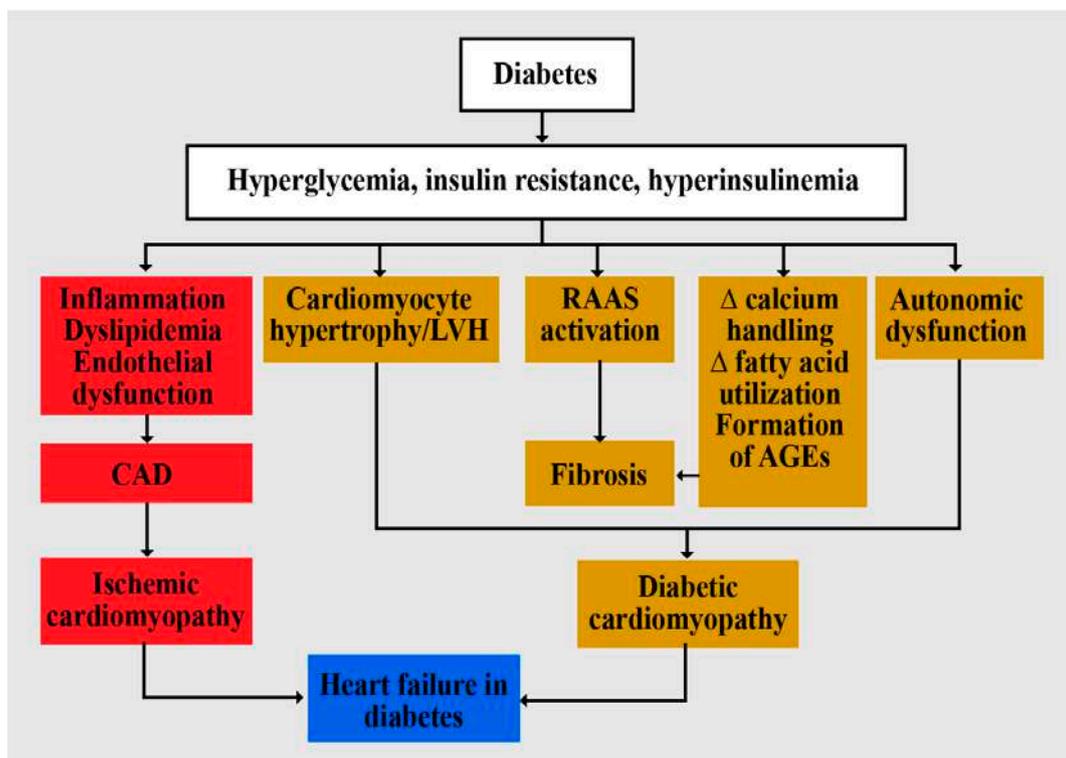
Massimo Volpe

Presidente Società Italiana per la Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC)

I due meccanismi fisiopatologici principali che determinano lo sviluppo di scompenso cardiaco nel diabete sono legati all'evoluzione della cardiomiopatia ischemica e della cardiomiopatia diabetica. In entrambi i casi, i sistemi neuro-ormonali possono causare disfunzione endoteliale

e contribuire al processo infiammatorio allo sviluppo di fibrosi come nel caso della cardiomiopatia diabetica (3). Come illustrato nella figura 17, i meccanismi patogenetici sono in realtà spesso integrati e riconoscono un "primum movens" comune e "steps" intermedi molto complessi.

Figura 17 ♦ Fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca nel diabete mellito



Uno degli obiettivi della terapia dello scompenso cardiaco è quello di riequilibrare lo sbilanciamento neuro-ormonale esistente tra i sistemi del peptide natriuretico, del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone.

Si sono recentemente affermati in questo contesto gli *Angiotensin Receptor Neprilysin inhibitor* (ARNi) che si basano su un duplice meccanismo d'azione, ovvero l'inibizione esclusiva della neprilisina ed il blocco dei recettori dell'angiotensina, evitando quindi un aumento di angiotensina II e di altri peptidi (41-42) (Fig. 18). Il principio terapeutico illustrato nella Figura 18 è quello di promuovere gli effetti favorevoli dei peptidi natriuretici, bloccandone il catabolismo enzimatico, e di antagonizzare le azioni nocive dell'angiotensina II nello scompenso cardiaco impedendone il legame al recettore che ne media gli effetti biologici. Lo studio PARADIGM-HF (43) ha valutato l'effetto dell'ARNi sacubitril/valsartan in pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco in seconda e terza classe funzionale confrontandolo con l'ACE-inibitore Enalapril "on top" alla terapia ottimale dello scompenso cardiaco. I pazienti reclutati nel trial presentavano frazione d'eiezione (FE) ridotta con media inferiore al 30% e cardiomiopatia prevalentemente ischemica. Analizzando i sottogruppi di pazienti, si è

osservato che il 35% di questi ultimi era affetto da diabete. I risultati di questo studio dimostrano una maggiore efficacia, di circa il 20%, degli ARNi rispetto all'enalapril sull'endpoint primario composito, sulla morte per malattie cardiovascolari, sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, e sulla morte per ogni causa (Fig. 19).

Analizzando i risultati dei vari gruppi di pazienti, si osserva che la significatività statistica per l'endpoint primario, tranne che per la mortalità per tutte le cause, si conferma anche nel gruppo dei pazienti diabetici.

Un secondo studio (10), il PARAGON, ha analizzato l'efficacia degli ARNi in soggetti con scompenso cardiaco o FE preservata. Il controllo era l'antagonista recettoriale dell'angiotensina II valsartan che è anche un componente del sacubitril/valsartan. Nello studio sono stati arruolati 4.800 pazienti, randomizzati e seguiti per un periodo sufficientemente lungo di tempo. Il gruppo dei pazienti diabetici trattati con valsartan rappresentava il 42,5% (1.046 pazienti) della popolazione oggetto di studio, mentre quello dei pazienti diabetici trattati con sacubitril/valsartan ne rappresentava il 43,5% (1016 pazienti). I pazienti arruolati in questo studio erano più anziani rispetto allo studio PARADIGM-HF, con prevalenza di donne. La FE era mediamente del 60%. L'endpoint primario di questo studio

Figura 18 ♦ Equilibrio neuro-ormonale tra il sistema dei peptidi natriuretici, del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone come target terapeutico

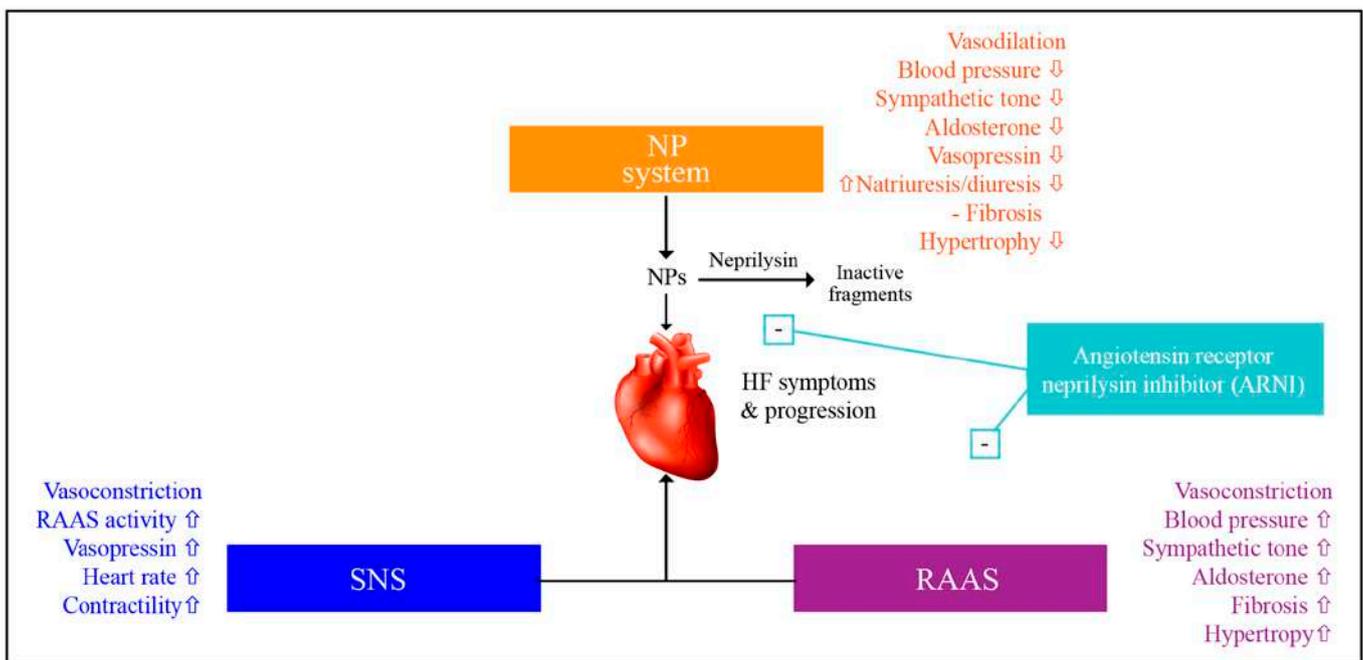
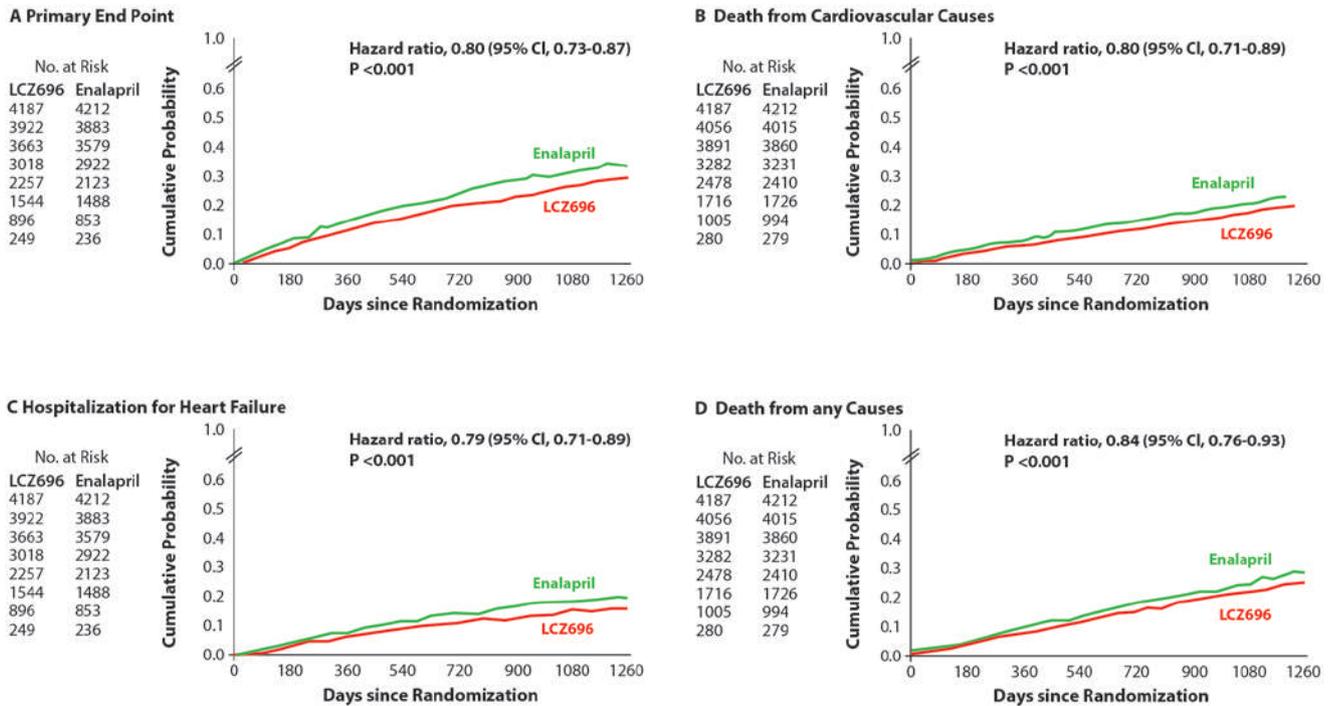


Figura 19 ◆ ARNi vs Enalapril per il trattamento dello scompenso cardiaco (Studio PARADIGM-HF) (43)



non è stato raggiunto in termini di significatività statistica. Non è stata riscontrata nessuna differenza per morte per malattie cardiovascolari ed ospedalizzazioni tra i due

gruppi di trattamento (Fig. 20). Anche nei pazienti diabetici non si è riscontrata nessuna differenza statisticamente significativa.

Figura 20 ◆ Outcome primari e suoi componenti dello studio PARAGON (10)

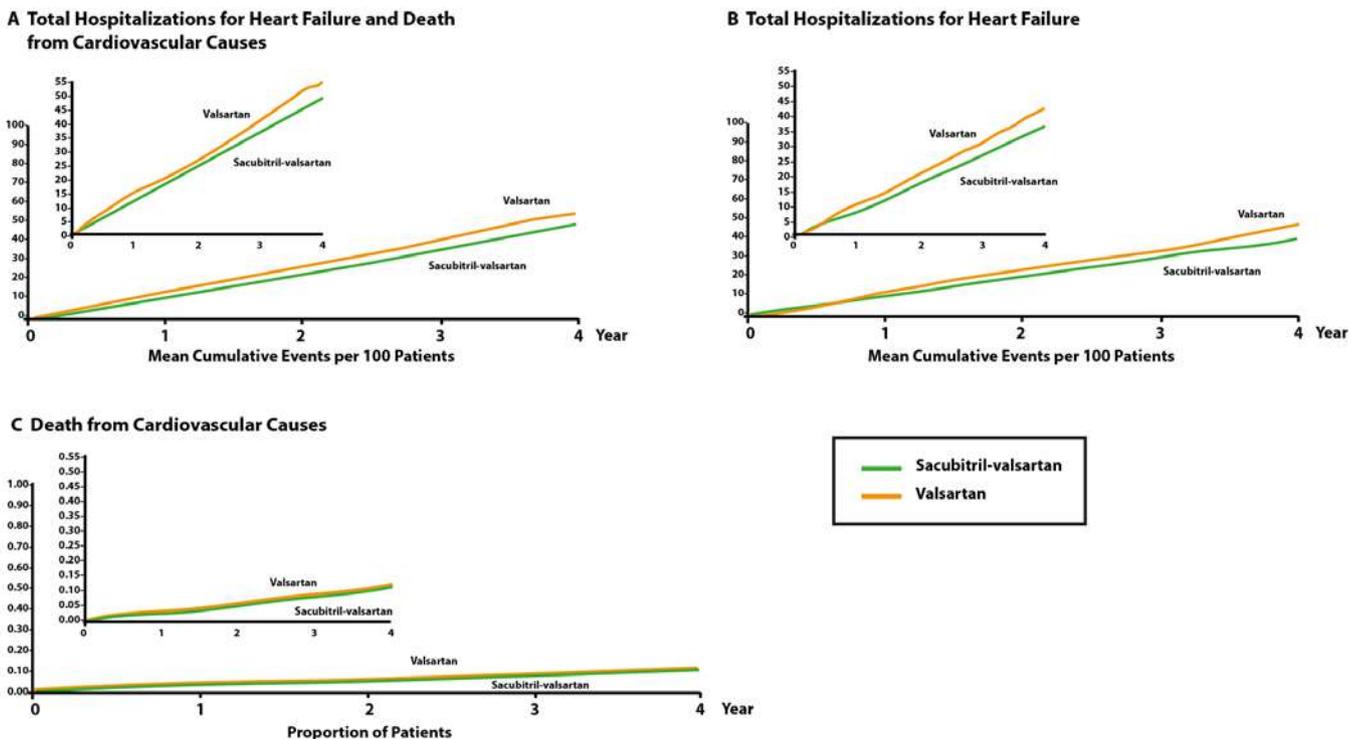
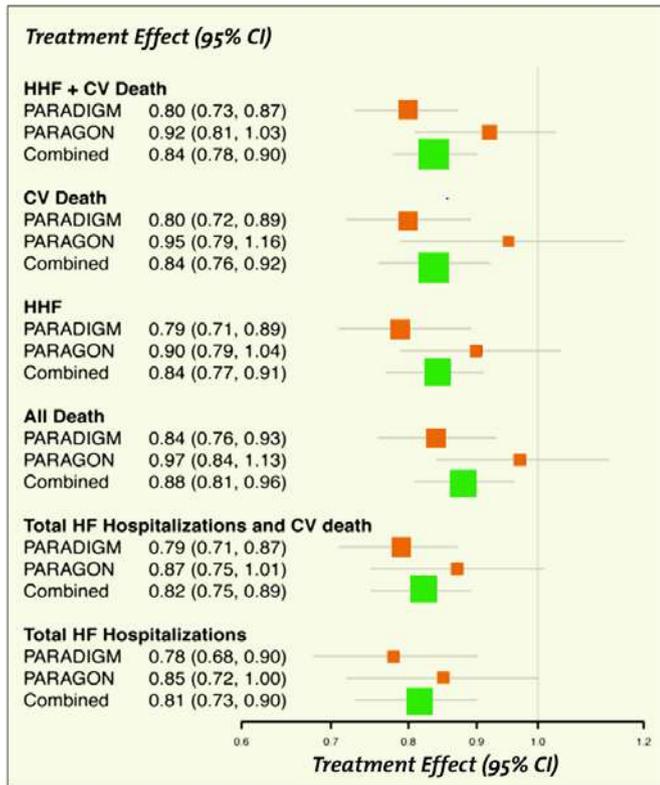


Figura 21 ♦ Metanalisi ottenuta dal “pool” di risultati degli studi PARADIGM-HF e PARAGON (44)

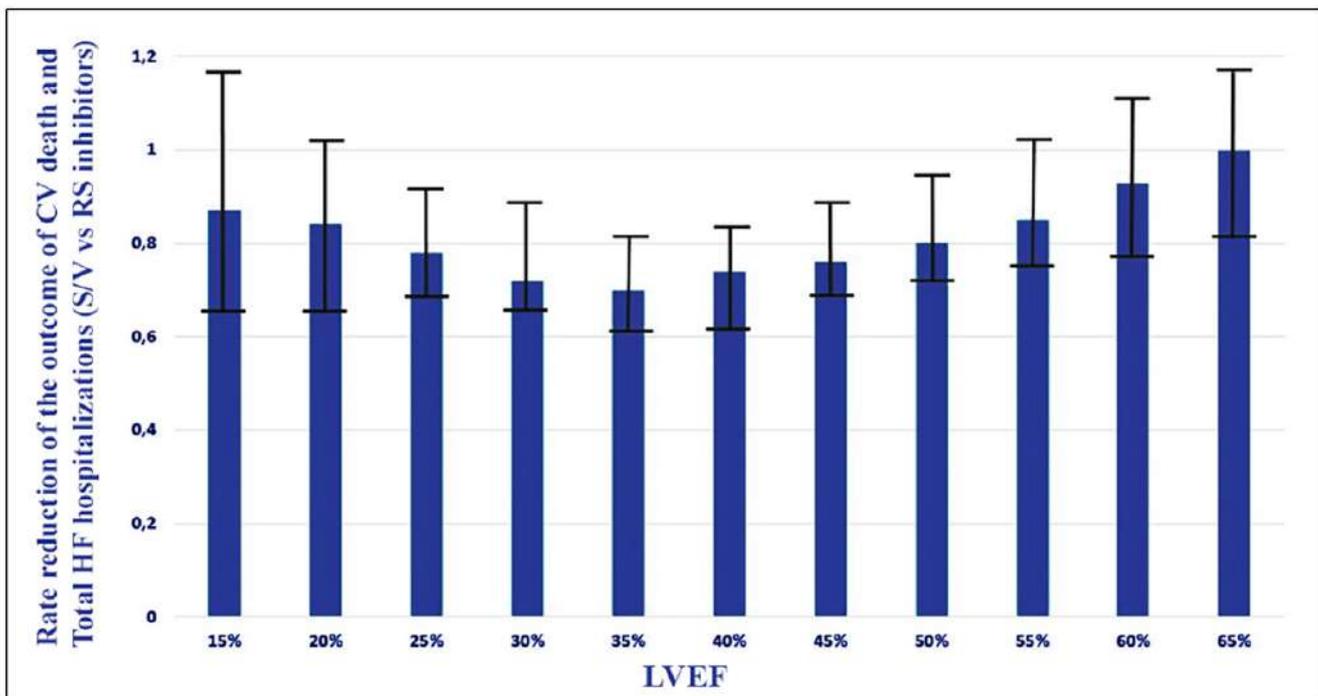


Considerando complessivamente i risultati dei due studi PARADIGM e PARAGON e, quindi, prescindendo dal criterio basato sulla FE di ingresso, in una recente metanalisi è stato osservato un beneficio del trattamento con ARNi su tutti gli *endpoint*. In questo modo, viene valutato l’effetto degli ARNi sullo scompenso cardiaco e non su gruppi inseriti nei due studi sulla base della FE (Fig. 21).

Uno studio (45) che ha coinvolto 11 centri per la cura dello scompenso cardiaco ha valutato gli effetti di sacubitril e valsartan in relazione allo spettro della FE in confronto al comparatore (enalapril o valsartan). I dati mostrano che un beneficio di almeno il 20% in termini di mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione comincia ad essere evidente per livelli di FE di circa il 50% e si esaurisce per livelli di FE al di sotto del 25% (Fig. 22).

Un ulteriore studio (46) ha valutato l’uso degli ARNi rispetto all’enalapril in pazienti con scompenso acuto ed ospedalizzati. Gli *endpoint* primari valutati erano rappresentati da obiettivi intermedi e quindi meno forti (*soft endpoints*) rispetto ad ospedalizzazione e mortalità (*hard endpoints*), come negli studi precedenti. In particolare, venivano valutate le variazioni delle concentrazioni plasmatiche del NT-proBNP dopo 4 e 8 settimane di terapia. Lo studio, per quanto di breve durata, ha fornito risultati promettenti

Figura 22 ♦ Effetti dell’ARNi sacubitril/valsartan in pazienti con scompenso cardiaco in relazione allo spettro della frazione d’iezione. Un beneficio sull’*endpoint* primario si osserva in un intervallo di FE compreso tra il 20% ed il 50% (45)



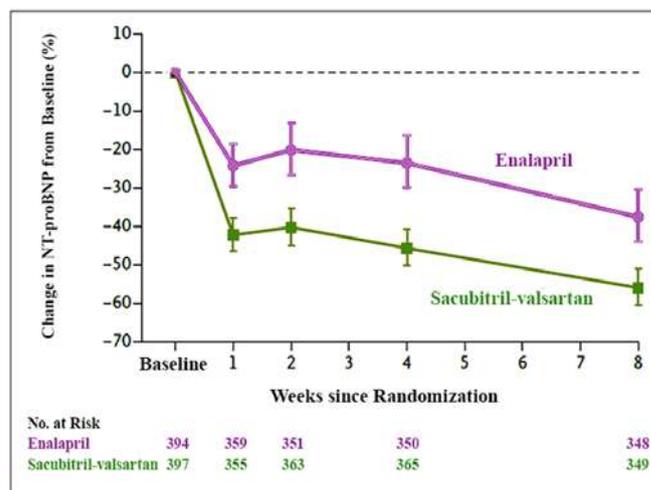
(Fig. 23) e informazioni iniziali sull'efficacia e sulla sicurezza del trattamento.

Lo studio TRANSITION (47) ha preso in considerazione un vasto numero di pazienti con scompenso cardiaco a FE ridotta, emodinamicamente stabili prima della dimissione dall'ospedale. Confrontando i dati ottenuti con la terapia con ARNi rispetto a quelli alla dimissione si è potuto verificare la possibilità di iniziare la terapia con sacubitril/valsartan già in ambito ospedaliero sia in fase acuta che alla dimissione (Fig. 24).

Per quanto riguarda gli schemi di terapia integrati e basati sull'impiego di più farmaci nello scompenso cardiaco, vi è un interesse crescente sull'associazione di nuovi farmaci, che hanno mostrato significativi benefici, in trials clinici controllati, sugli eventi maggiori. Da questo punto di vista, in letteratura sono presenti studi che hanno esaminato l'associazione tra ARNi e SGLT2i.

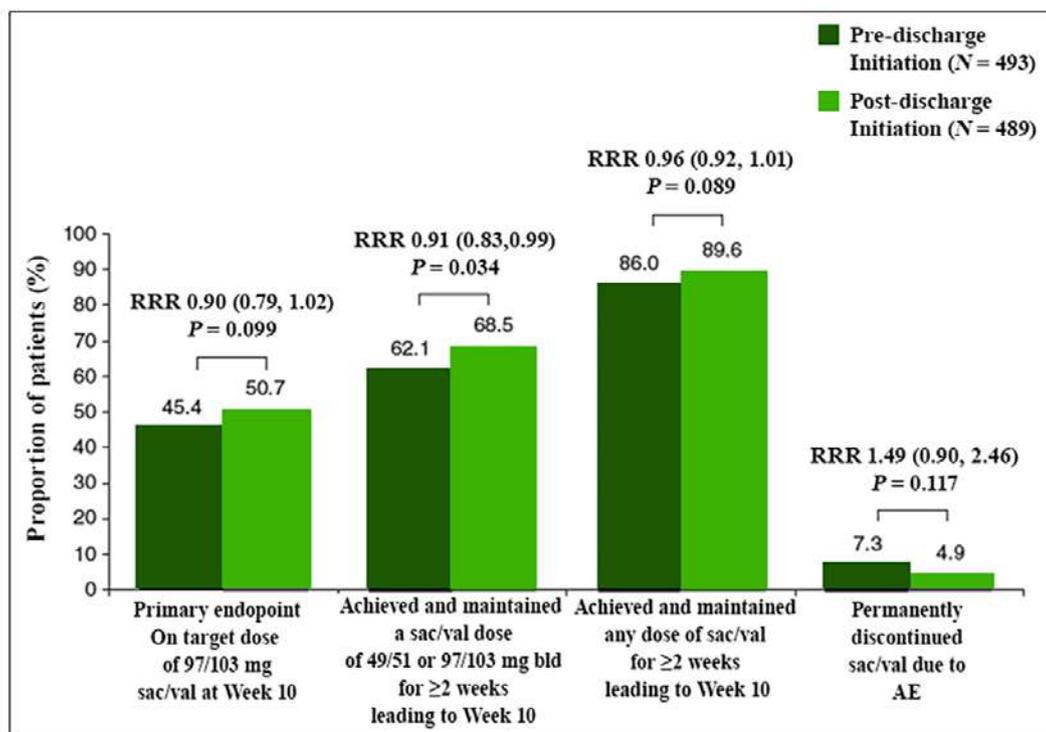
Una di queste analisi (44) ha valutato gli effetti di dapagliflozin in pazienti con FE ridotta trattati con sacubitril-valsartan, evidenziando come gli effetti positivi dello SGLT2i era presente senza differenze sugli *outcomes* presi in considerazione tra coloro in trattamento con ARNi e quelli non trattati. Lo stesso risultato si osservava nello studio

Figura 23 ♦ **Variazioni delle concentrazioni plasmatiche di NT-proBNP dopo 4 e 8 settimane di trattamento con ARNi o enalapril (46)**



EMPEROR-Reduced (48). Tuttavia, la numerosità dei pazienti trattati con ARNi in questi studi è limitata e pertanto, per superare questo problema, una metanalisi (49) ha esaminato i due studi insieme, evidenziando un beneficio significativo della associazione di SGLT2i e ARNi.

Figura 24 ♦ **Endpoints primari e secondari esaminati iniziando sacubitril/valsartan prima e dopo la dimissione (studio TRANSITION) (47)**



Un'altra metanalisi (50) ha incluso anche i risultati di SOLOIST, uno studio interrotto prematuramente, ma che ha ulteriormente confermato il potenziale beneficio dell'associazione di ARNi e SGLT2i nel trattamento dello scompenso cardiaco.

Le Linee Guida nordamericane (51) raccomandano l'utilizzo di ARNi, ACE inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) nella maggior parte di pazienti con scompenso cardiaco. A questi vengono aggiunti, a seconda della situazione clinica del paziente, anche gli SGLT2i. Le Linee Guida europee (23) raccomandano l'utilizzo di ACE inibitori/ARNi, β -bloccanti, antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi e SGLT2i, lasciando spazio anche alla fenotipizzazione del paziente con scompenso cardiaco, nel tentativo di personalizzare il più possibile la terapia.

Rimane però ancora incerta la sequenza più efficace con cui introdurre i vari farmaci o come identificare i soggetti meritori di un inizio simultaneo di SGLT2i ed ARNi. In questo caso, studi clinici pragmatici e *real world* potrebbero fornire utili indicazioni (52). Comunque, sembra intuitivo quanto sia importante modulare l'intervento e la scelta dei farmaci sulla base delle caratteristiche del paziente.

HIGHLIGHT

- L'insufficienza cardiaca è una sindrome complessa.
- Il riequilibrio della disfunzione neuro-ormonale rimane una priorità terapeutica e gli ARNi possono soddisfare questo obiettivo nella maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco anche nei pazienti diabetici.
- Il rimodellamento cardiaco inverso può fornire una spiegazione meccanicistica per gli effetti favorevoli di sacubitril/valsartan nei pazienti con scompenso cardiaco anche quando coesiste il diabete.
- L'inizio precoce di sacubitril/valsartan in pazienti recentemente ricoverati per scompenso cardiaco acuto è fattibile sia in ospedale che dopo la dimissione oltre che naturalmente nel contesto ambulatoriale.
- L'associazione sacubitril/valsartan con SGLT2i sembra essere sicura, anche se appaiono necessari ulteriori studi.

Quali sono le raccomandazioni delle Linee Guida sul trattamento farmacologico dello scompenso cardiaco nelle persone con diabete?

Andrea Giaccari

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Le Linee Guida ESC del 2019 (5) hanno fornito le seguenti informazioni riguardo la gestione dello scompenso cardiaco in soggetti con diabete:

- i pazienti con pre-diabete e diabete sono a maggior rischio di sviluppare lo scompenso cardiaco;
- i pazienti con diabete sono a maggior rischio di scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) o scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF); allo stesso modo, la presenza di scompenso cardiaco aumenta il rischio di sviluppare diabete;
- la coesistenza di diabete e scompenso cardiaco comporta un rischio maggiore di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, morte per tutte le cause e morte per cause cardiovascolari;
- le terapie mediche e i dispositivi basati sulle linee guida sono ugualmente efficaci nei pazienti con e senza diabete; poiché la compromissione renale e l'iperpotassiemia sono più diffuse nei pazienti con diabete, si consiglia un adeguamento della dose di alcuni farmaci per lo scompenso cardiaco (ad esempio i bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone);
- il trattamento di prima linea del diabete nello scompenso dovrebbe includere metformina e SGLT2i; al contrario, saxagliptin, pioglitazone e rosiglitazone non sono raccomandati per i pazienti con diabete e scompenso cardiaco. Le suddette linee guida e quelle per la gestione delle dislipidemie (5, 53) classificano il rischio cardiovascolare in pazienti con diabete. Pazienti con diabete e malattie cardio-

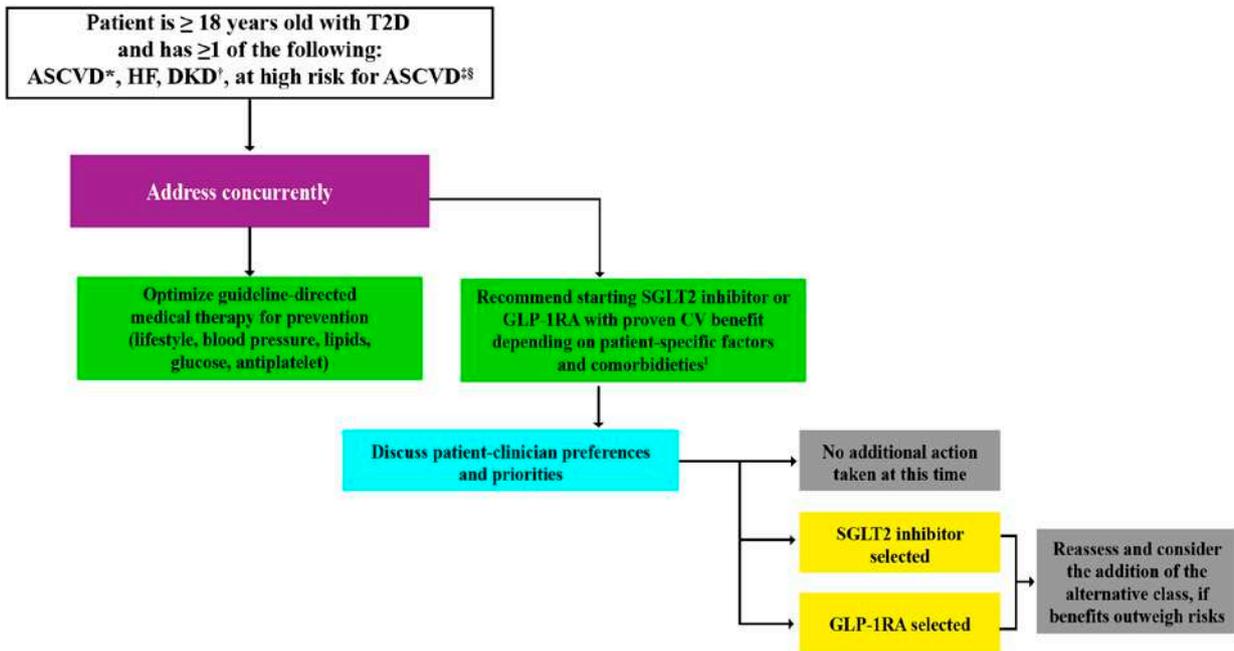
vascolari consolidate o altri danni agli organi bersaglio, o tre o più fattori di rischio principali, o diabete mellito tipo 1 (DMT1) ad esordio precoce di lunga durata (>20 anni) sono a rischio molto alto; pazienti con durata del diabete ≥ 10 anni senza danno agli organi bersaglio più qualsiasi altro fattore di rischio aggiuntivo sono a rischio alto; pazienti giovani (T1DM di età <35 anni o T2DM di età <50 anni) con durata del diabete <10 anni, senza altri fattori di rischio, sono a rischio moderato. Tra le due linee guida, sono state notate delle piccolissime differenze nella classificazione.

Fino al 2019, quindi prima della pubblicazione dei grandi *trials* clinici su scompenso cardiaco, per gli SGLT2i era stata dimostrata una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, senza nessuna menzione sul tipo di scompenso valutato. Quindi, gli SGLT2i non erano raccomandati per la terapia dello scompenso cardiaco ma per la sua prevenzione in persone con diabete.

Alla luce dei risultati degli studi di *outcome* cardiovascolare che hanno evidenziato una protezione ad opera di SGLT2i e GLP1-Ra, le Linee Guida dell'*American Heart Association* (AHA) (54) hanno fornito suggerimenti per indirizzare la scelta, condivisa con il paziente, per l'utilizzo di questi farmaci (Fig. 25).

Ancora più dettagliate sono le raccomandazioni delle più recenti Linee Guida dell'*American College of Cardiology* (ACC) (55). In particolare, gli SGLT-2 inibitori vengono raccomandati come farmaci di prima linea in caso di prevenzione di eventi cardiaci avversi maggiori, prevenzione di

Figura 25 ♦ Linee guida dell'American Heart Association sull'utilizzo di SGLT2i e GLP-1RA



scompenso cardiaco, prevenzione di progressione di malattia renale (valutati con +++ e per promuovere la perdita di peso (valutato con +). I GLP-1 RA invece vengono raccomandati come utilizzo in prima linea in caso di prevenzione di eventi cardiaci avversi maggiori, per promuovere

la perdita di peso (valutati con +++ e per prevenzione di progressione di malattia renale (valutato con +). Le stesse linee guida suggeriscono quando sia opportuno iniziare SGLT-2 inibitori o GLP-1 RA con dimostrato beneficio cardiovascolare o renale (Fig. 26).

Figura 26 ♦ Linee Guida dell'American College of Cardiology sulle opportunità nell'iniziare una terapia con SGLT2i o GLP-1RA

Table 5
Opportunities to initiate an SGLT2 inhibitor or a GLP-1RA with demonstrated CV or Renal Benefit in Patients with T2D*

- In a patient with T2D and ASCVD (SGLT2 inhibitor or GLP-1RA)
- At the time of diagnosis of clinical ASCVD (SGLT2 inhibitor or GLP-1RA), DKD, and/or HF (SGLT2 inhibitor)† in a patient with T2D on a drug regimen that does not include an SGLT2 inhibitor or GLP-1RA with CV benefit
- At the time of diagnosis of T2D in a patient with clinical ASCVD (SGLT2 inhibitor or GLP-1RA), DKD, and/or HF (SGLT2 inhibitor)†‡
- At hospital discharge (with close outpatient follow-up) after admission for an ASCVD (SGLT2 inhibitor or GLP-1RA) or HF (SGLT2 inhibitor) event§
- In a patient with T2D and diabetic kidney disease (SGLT2 inhibitor, alternatively GLP-1RA for eGFR <30 ml/min/1.73 m²)‡
- In patients determined to be at high risk of ASCVD || (SGLT2 inhibitor or GLP-1RA) or HF (SGLT2 inhibitor)†‡

* At the time of hospital discharge or in the outpatient setting. Increased vigilance regarding hypoglycemia surveillance is warranted, especially if on background insulin, sulfonylurea, or glinide therapy

† A minority of patients included in the CANVAS, LEADER, SUSTAIN-6, and EXSCEL trials and a majority of patients in the REWIND trial could be characterized as high-risk primary prevention patients. These patients did not have established ASCVD but did have prespecified ASCVD risk factors.

‡ Use clinical judgement when initiating an SGLT2 inhibitor in a patient who will be starting or up-titrating an ACE inhibitor or ARB if the patient's renal function is impaired

§ Hospitalized patients were not included in most of the CV outcome trials discussed here. There is a lack of practical and safety data regarding in-hospital addition of SGLT2 inhibitors or GLP-1RAs to a patient's regimen

|| Consider for patients at very high risk of ASCVD to include patients with end-organ damage such as left ventricular hypertrophy or retinopathy or with multiple CV risk factors (e.g., age, hypertension, smoking, dyslipidemia, obesity)

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CANVAS = Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study; CV = cardiovascular; DKD = diabetic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; EXSCEL = Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial; GLP-1RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HF = Heart failure; LEADER = Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results; REWIND = Researching CV Events With a Weekly Incretin in Diabetes; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2; SUSTAIN-6 = Trial to Evaluate CV and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with T2D; T2D = type 2 diabetes

Nelle figure 27 e 28 vengono illustrate le differenze tra i tre SGLT2i attualmente disponibili e le potenziali controindicazioni.

Le Linee Guida AHA/ACC/HFSA 2022 (56), oltre a indicare che gli inibitori di SGLT2 devono rientrare tra le quattro

classi di farmaci raccomandati per la terapia medica guidata per HF con HFrEF, affermano che, nei pazienti con HF e diabete di tipo 2, l'uso di SGLT2i è raccomandato per la gestione dell'iperglicemia e per ridurre la morbilità e la mortalità legate all'HF.

Figura 27 ♦ Linee Guida dell'American College of Cardiology sulle differenze tra Canaglifozin, Dapaglifozin e Empaglifozin in termini di dosaggio, indicazioni, modificazioni del dosaggio ed effetti avversi

Table 2
Doses, Indications, Dose Modifications, Contraindications, Cautions, and Adverse Effects of SGLT2 Inhibitors with demonstrated CV benefit

	Canaglifozin	Dapaglifozin	Empaglifozin
Recommended doses for CV benefit*	● 100 mg PO daily	● 10 mg PO daily	● 10 mg PO daily
Indications	<ul style="list-style-type: none"> ● Improve glycemic control in adults with T2D as an adjunct to diet and exercise ● Reduce risk of MI, stroke, or CV death in adults with T2D and CV disease ● Reduce the risk of end-stage kidney disease, doubling of serum creatinine, CV death, and hospitalization for HF in patients with T2D and diabetic nephropathy with albuminuria 	<ul style="list-style-type: none"> ● Improve glycemic control in adults with T2D as an adjunct to diet and exercise ● Reduce the risk of hospitalization for HF in adults with T2D and established CV disease or multiple CV risk factors ● Reduce the risk of CV death and hospitalization for HF in adults with HFrEF 	<ul style="list-style-type: none"> ● Improve glycemic control in adults with T2D as an adjunct to diet and exercise ● Reduce risk of CV death in adults with T2D and established CV disease
Dose modifications	<ul style="list-style-type: none"> ● eGFR 30 to 59 mL/min/1.73 m²: max dose 100 mg daily ● eGFR <30 mL/min/1.73 m²: use is not recommended for glycemic control 	<ul style="list-style-type: none"> ● eGFR <45 mL/min/1.73 m²: use is not recommended for glycemic control ● eGFR <30 mL/min/1.73 m²: use is contraindicated. 	<ul style="list-style-type: none"> ● eGFR <45 mL/min/1.73 m²: use is not recommended.

*Because there is no evidence of a graded dose response regarding CV and renal effects, SGLT2 inhibitors with CV benefit should be initiated at the lowest dose tested in CV and renal outcomes trials. Those doses are listed here. No further dose titration is needed for CV or renal risk reduction. However, dose increases may provide further glucose reduction benefits if indicated.

CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESRD = end-stage renal disease; HbA1c = hemoglobin A1c; HF = heart failure; PO = "per os," by mouth; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2; T2D = type 2 diabetes.

Figura 28 ♦ Linee Guida dell'American College of Cardiology sulle controindicazioni nell'utilizzo di SGLT2i

Table 2
Doses, Indications, Dose Modifications, Contraindications, Cautions, and Adverse Effects of SGLT2 Inhibitors with demonstrated CV benefit

Contraindications	<ul style="list-style-type: none"> - History of serious hypersensitivity reaction to drug - Pregnancy or breastfeeding - On dialysis - eGFR <30 mL/min/1.73 m² (dapaglifozin) - ESRD (dapaglifozin and empaglifozin) - Severe renal impairment (empaglifozin)
Cautions	<ul style="list-style-type: none"> - Discontinue at least 3 days before a planned surgery to prevent postoperative ketoacidosis. - If HbA1c well-controlled at baseline, or known history of frequent hypoglycemic events, wean or stop sulfonylurea or gliinide and consider reducing total daily insulin dose by ~20% when starting therapy. - May contribute to intravascular volume contraction; consider stopping or reducing diuretic dose if applicable. - Use with caution in patients with prior amputation, severe peripheral neuropathy, severe peripheral vascular disease, or active diabetic foot ulcers or soft tissue infections. - Possible increased risk of bone fractures (canaglifozin)
Adverse effects to monitor	<ul style="list-style-type: none"> - Genital fungal infections - Urinary tract infections - Euglycemic diabetic ketoacidosis - Lower limb ulcerations and soft tissue infections

*Because there is no evidence of a graded dose response regarding CV and renal effects, SGLT2 inhibitors with CV benefit should be initiated at the lowest dose tested in CV and renal outcomes trials. Those doses are listed here. No further dose titration is needed for CV or renal risk reduction. However, dose increases may provide further glucose reduction benefits if indicated.

CV = cardiovascular; eGFR = estimated glomerular filtration rate; ESRD = end-stage renal disease; HbA1c = hemoglobin A1c; HF = heart failure; PO = "per os," by mouth; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2; T2D = type 2 diabetes.

Secondo alcuni autori (57) gli SGLT2i dovrebbero essere introdotti precocemente indipendentemente dalla condizione diabetica.

Le Linee Guida ESC per lo scompenso cardiaco e cronico (23) raccomandano l'uso di SGLT2i in pazienti con diabete a rischio cardiovascolare per ridurre le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, gli eventi cardiovascolari maggiori, la dialisi, e la morte per malattie cardiovascolari. Sono inoltre raccomandati in pazienti con diabete e scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta per ridurre le ospedalizzazioni per scompenso e le morti cardiovascolari.

Le Linee Guida canadesi (58) forniscono le stesse raccomandazioni, senza alcuna differenza tra pazienti con e senza diabete.

HIGHLIGHT

- Esiste un amplissimo consenso fra cardiologi e fra diabetologi sull'uso di SGLT2i in pazienti con HFrEF.
- Al momento sono presenti pochi report sull'uso di tali farmaci nei casi con HFpEF.
- Lo studio EMPEROR-Reduced condotto in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HFpEF), con o senza diabete ha dimostrato che un trattamento con l'inibitore di SGLT2 empagliflozin riduce il rischio di un endpoint composto di morte cardiovascolare e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco rispetto a un placebo (HR 0,79; P=0.0003).
- Tra le molecole sono riscontrabili piccole differenze riguardanti le indicazioni.
- Sono riportate piccole differenze fra valutazioni delle stesse evidenze.
- Non sono disponibili istruzioni su come gestire il resto della terapia per il diabete.

SGLT2 inibitori nel trattamento dello scompenso cardiaco: quali meccanismi?

Anna Solini

Università di Pisa

Gli SGLT2i proteggono dal rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco attraverso diversi meccanismi. Gli effetti diretti sul cuore includono il miglioramento del metabolismo energetico e del rimodellamento cardiaco, la riduzione del danno ischemico, la ridotta espressione dell'inflammasoma NLRP3, la modulazione dello scambiatore sodio/idrogeno e la riduzione dello stress ossidativo. Altri meccanismi agiscono sul rene, con ovvie ricadute positive sulla funzione cardiaca: a questo gruppo appartengono l'aumento della natriuresi, la ridotta concentrazione plasmatica di acido urico, una probabile inibizione dello scambiatore sodio/idrogeno a livello renale (di cui non sono disponibili dati convincenti nell'uomo) e il miglioramento del metabolismo energetico renale. Vi sono poi effetti sui vasi (riduzione della pressione arteriosa, miglioramento della funzionalità vascolare, promozione della produzione di cellule progenitrici endoteliali), ed infine effetti sistemici, che comprendono il calo ponderale, una riduzione piccola ma significativa della pressione sistolica, l'inibizione del tono adrenergico e il miglioramento della eritropoiesi. Esaminiamo più in dettaglio alcuni di questi meccanismi (59).

EFFETTO NATRIURETICO E SUL TONO ADRENERGICO

Gli SGLT2i possono essere definiti dei diuretici non tradizionali. Essi inducono una modica contrazione della volemia, mentre la natriuresi aumenta, seppur lievemente in cronico, con effetti positivi sul pre-carico e post-carico cardiaco e miglioramento dell'ossigenazione miocardica senza modifiche del potassio e con un aumento dei livelli ematici di magnesio e dell'escrezione di acido urico. Tutto ciò è molto diverso da quanto si osserva con un diuretico dell'ansa, che induce una aumentata escrezione di Na^+ , K^+ e Mg^{2+} e una ridotta escrezione di acido urico (60). Un'altra importante differenza tra gli SGLT2i ed i diuretici tradizionali è la capacità dei primi di ridurre prevalentemente il volume interstiziale, con una modesta riduzione del volume intravascolare (61); ciò spiega come, a fronte della riduzione della pressione sistemica, gli SGLT2i non aumentino la frequenza cardiaca. Studi condotti in pazienti con frazione di eiezione ridotta documentano una riduzione significativa del volume extracellulare e del volume plasmatico stimati, e una riduzione altrettanto significativa del filtrato misurato, ipotizzando quindi che queste modificazioni nel volume dei fluidi possano essere un importante meccanismo coinvolto nei benefici clinici degli SGLT2i (62).

EFFETTI METABOLICI SUL CUORE

L'ipotesi di un effetto metabolico cardiaco degli SGLT2i vede l'utilizzo preferenziale da parte del cuore scompen- sato di substrati che migliorano il metabolismo energe- tico miocardico, cioè i corpi chetonici (ipotesi del "thrifty fuel"). I grassi di origine esogena (trigliceridi a catena media idrolizzati dalle lipasi per generare acidi grassi, ed acidi grassi provenienti da un aumento della lipolisi per riduzione relativa dei livelli circolanti di insulina) vanno incontro, nel fegato, a ossidazione mitocondriale, con produzione di acetyl-CoA, che entra nel ciclo di sintesi di due corpi chetonici: acetoacetato ed il β -OH-butirrato. Attraverso trasportatori monocarbossilici, una parte di questi corpi chetonici viene esportata nel miocardio; in particolare, l'acetyl-CoA entra nel ciclo degli acidi triclo- ci. Una parte di questi corpi chetonici può subire un altro destino metabolicamente interessante, entrando nella via della sintesi *de novo* del colesterolo e dei lipidi, o può essere escreta con la respirazione o attraverso il rene. Gli SGLT2i possono favorire questo lieve eccesso di produzione di corpi chetonici (Fig. 29) (63), con potenziale migliona- mento dell'*output* cardiaco, riduzione della pressione di riempimento e modico aumento del lattato.

Vale la pena richiamare brevemente anche alcune vie di segnale molecolari coinvolte in una serie di processi anti-infiammatori e metabolicamente efficienti degli SGLT2i. La perdita urinaria di calorie che deriva dal loro uso innesca una riprogrammazione trascrizionale che richiama strettamente quanto si può osservare in caso di

deprivazione di nutrienti. La deplezione dei nutrienti tis- suttali che segue la glicosuria porta all'attivazione di SIRT1 e AMPK e alla soppressione di chinasi che normalmente sono attivate dall'eccesso di nutrienti, quali la pathway AKT/mTOR. Si spiega così la capacità di questi farmaci di promuovere un'autofagia in diversi organi, incluso il cuore, e l'induzione di autofagia è alla base della capaci- tà degli SGLT2i di ridurre lo stress ossidativo, promuovere l'integrità degli organelli intracellulari, sopprimere i se- gnali pro-infiammatori e, in ultima analisi, migliorare il corso della miocardiopatia (64).

EFFETTI SULLA ERITROPOIESI E SULLA OSSIGENA- ZIONE TISSUTALE

È noto che gli SGLT2i inducono un modico aumento dell'ematocrito. Si tratta di un effetto di classe, a com- parsa precoce (già dopo un mese di trattamento), inizial- mente attribuito alla emo-concentrazione. Più recen- temente, in pazienti trattati con empagliflozin, è stato però dimostrato un aumento effettivo della massa eritro- citaria, associato ad un'aumentata produzione di eritro- poietina (Fig. 30) (65).

Figura 29 ♦ Percorsi di chetogenesi epatica e utilizzo miocardico dei corpi chetonici

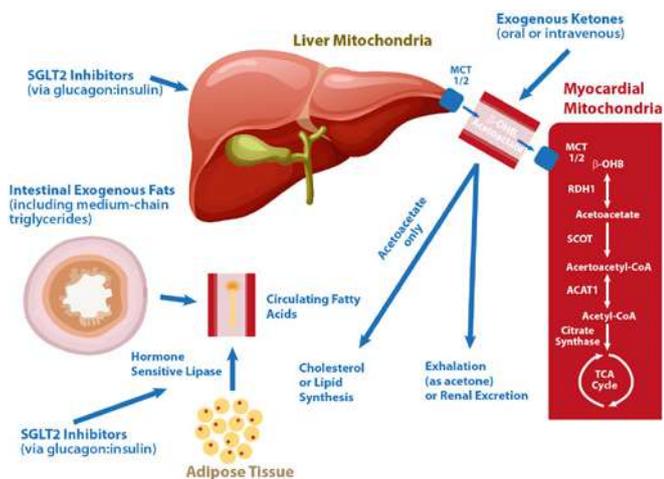


Figura 30 ♦ Gli SGLT2i determinano un aumento dell'eritropoietina

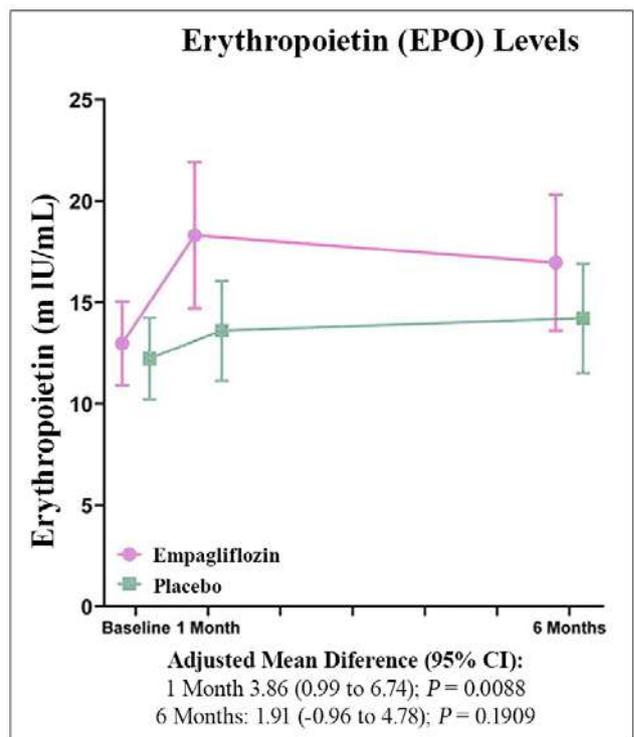
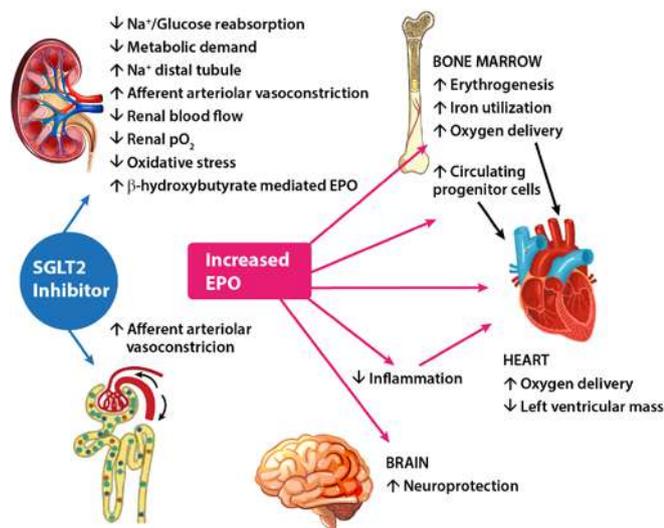


Figura 31 ♦ Meccanismi renali proposti per l'aumento di eritropoietina



Sono state avanzate varie ipotesi per spiegare questo particolare effetto degli SGLT2i. Una molto razionale considera il fatto che il rene del paziente diabetico utilizza molta energia nel riassorbimento di sodio e glucosio a livello del tubulo prossimale; la SGLT2-inibizione riduce il lavoro del tubulo, con risparmio di ATP e di ossigeno che porta ad una migliore ossigenazione del tubulo e dell'interstizio renale, con maggiore efficacia dei fibroblasti nel produrre eritropoietina. È stato anche ipotizzato che il β -OH-butirrato faciliti la produzione di eritropoietina. In ogni caso l'eritropoietina, oltre a stimolare l'eritropoiesi e quindi aumentare l'apporto di ossigeno al cuore e al rene, ha anche una azione anti-infiammatoria e un'azione di stimolo sulle cellule progenitrici circolanti (Fig. 31) (65).

Importante è anche il miglioramento dell'ossigenazione tissutale. Gli *Hypoxia Inducible Factors* (HIF) regolano la sintesi degli eritrociti modulando il gene dell'eritropoietina. Le due isoforme inducibili, 1α e 2α , sono modulate dall'ipossia o da farmaci che mimano l'ipossia in condizioni di normale ossigenazione. Queste due isoforme regolano in maniera coordinata l'espressione di numerosi geni e proteine che giocano un ruolo cruciale nel promuovere la biodisponibilità di ossigeno, stimolando l'eritropoiesi e l'angiogenesi, nonché riducendo il consumo di ossigeno mediante la down-regolazione di alcune vie di segnale metaboliche ad alto consumo di ossigeno. La up-regolazione di SIRT1, operata dagli SGLT2i, stimola la produzione di HIF2- α , isoforma che promuove la eritropoiesi (48).

MODULAZIONE DEGLI ELETTROLITI E RUOLO DELLO SCAMBIATORE Na^+/H^+

Gli SGLT2i sembrano anche in grado di inibire lo scambiatore sodio/idrogeno e l'inflammasoma a livello del cuore. I pazienti con scompenso cardiaco hanno una iperattivazione del Na^+/H^+ exchanger-1 (isoforma cardiaca dello scambiatore Na^+/H^+ , regolatore cruciale del pH intracellulare), che porta all'aumento di concentrazione di sodio e calcio intracitoplasmatica. Un interessante studio condotto in modelli sperimentali di scompenso cardiaco ha dimostrato un effetto inibitorio diretto di empagliflozin sul trasportatore Na^+/H^+ a livello cardiaco, con conseguente riduzione della concentrazione intra-citoplasmatica di sodio e calcio, e aumento del calcio mitocondriale che può avere importanti ripercussioni sulla contrattilità miocardica. In alcuni modelli sperimentali è stato poi dimostrato un effetto inibitorio degli SGLT2i sulla espressione genica di NLRP3, con conseguente riduzione dell'espressione di varie citochine proinfiammatorie (66). Questo processo assume particolare rilevanza nei pazienti con scompenso cardiaco, caratterizzati da un aumento dell'attività di questa piattaforma infiammatoria, peraltro inibita anche dal β -OH-butirrato. Gli SGLT2i inibiscono anche la $\text{Ca}^{2+}/\text{Calmodulin-dependent kinase II}$ (CaMKII), una *serine/threonine kinase* marcatamente upregolata nello scompenso cardiaco e coinvolta nel suo sviluppo, con effetti negativi sulla eccitabilità e la contrattilità miocardica. L'inibizione di questa chinasi riduce la concentrazione di Na^+ e Ca^{2+} nel miocardiocita a cui sembra associarsi un effetto diretto sul mitocondrio con riduzione della generazione di specie reattive dell' O_2 (67).

HIGHLIGHT

- Diversi meccanismi potenziali possono spiegare gli effetti benefici degli SGLT2i sullo scompenso cardiaco.
- La riduzione dei livelli di sodio intracellulare favorirebbe la prevenzione dello stress ossidativo.
- L'aumento dell'eritropoiesi migliora l'apporto di ossigeno al cuore e al rene, ma ha anche una azione anti-infiammatoria e una azione di stimolo sulle cellule progenitrici circolanti.
- Questi farmaci promuovono l'autofagia in diversi organi, incluso il cuore e, quindi riducono lo stress ossidativo, promuovono l'integrità degli organelli intracellulari, sopprimono i segnali pro-infiammatori e, quindi, migliorano il decorso della miocardiopatia.

Quali sono le evidenze sulla efficacia e sicurezza della terapia con inibitori di SGLT2 nelle persone con diabete e scompenso cardiaco?

Agostino Consoli

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento & CAST,
Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti

Gli SGLT2i sono efficaci in diversi stadi dell'HF, dalla pre-HF all'HF avanzata, nonché nelle fasi acute e croniche della malattia. Di seguito si cercherà di valutare l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci nella gestione dei pazienti diabetici affetti da HF.

EFFICACIA

Esistono oramai evidenze molto solide che dimostrano in maniera incontrovertibile la riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso associata all'utilizzo di inibitori di SGLT2.

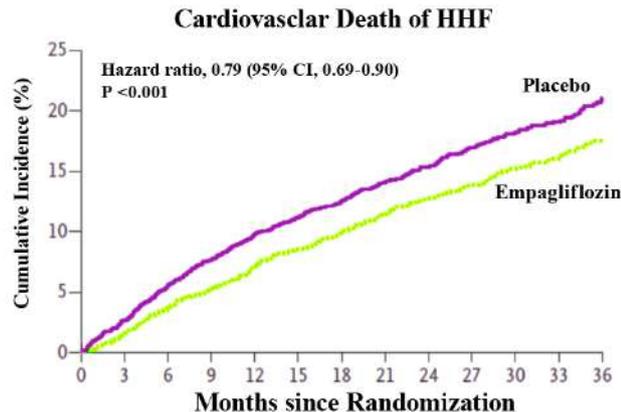
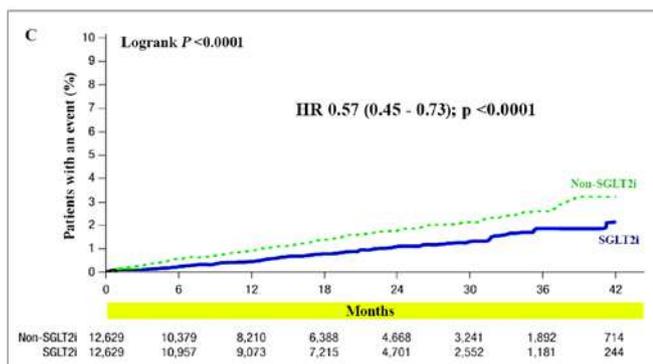
Dalla metanalisi di Giugliano et al. (68) che ha valutato l'effetto degli SGLT2i sul rischio di morte per cause cardiovascolari o di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in 11 *trial di outcome cardiovascolare* (CVOT) emerge una riduzione del 23% del rischio [HR 0,77 (95% CI 0,73-0,82)]. Scorporando il dato per soggetti diabetici e non diabetici si ottiene lo stesso risultato [HR 0,77 (95% CI 0,64-0,91)], a ulteriore dimostrazione del fatto che l'azione protettiva nei confronti dello scompenso cardiaco degli SGLT2i è indipendente dalla presenza o meno di diabete e quindi, molto verosimilmente, indipendente dalla azione di questi farmaci sulla riduzione dei livelli di HbA1c.

Una più recente metanalisi di Bhattacharai et al. (69) arriva a risultati simili [OR 0,67 (95% CI 0,62-0,72)], testimoniando la riproducibilità del dato ed aggiungendo la dimostrazione che il vantaggio ottenuto con gli SGLT2i

è indipendente dall'età della popolazione studiata. Egualmente l'effetto protettivo di questi farmaci è indipendente dalla storia di insufficienza cardiaca o pregresso evento cardiovascolare. I dati ad oggi disponibili documentano dunque concordemente l'efficacia degli SGLT2i, in termini di riduzione del rischio di scompenso cardiaco, nei soggetti diabetici e non diabetici, giovani e meno giovani, maschi e femmine, con precedente o meno episodio di scompenso o evento cardiovascolare manifesto (70).

Questo effetto protettivo è stato confermato anche in pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (HFpEF) (71) (Fig. 32), sia nello studio EMPEROR-*Preserved* che in una metanalisi condotta su soggetti con HFpEF che unisce i risultati ottenuti dallo studio EMPEROR-*Preserved* insieme a quelli ottenuti in soggetti con HFpEF preservata individuati tra i soggetti arruolati in altri RCT (72). Ulteriori prove a sostegno dell'uso degli SGLT2i come terapia essenziale nei pazienti con insufficienza cardiaca derivano dal recente studio DELIVER (73). Dapagliflozin ha ridotto significativamente l'endpoint primario composito del 18%, con tassi numericamente inferiori di tutte le componenti dell'endpoint primario. Questi benefici sono stati coerenti tra i sottogruppi prespecificati, con benefici simili nei pazienti con frazione di eiezione pari, inferiore o superiore al 60%, in quelli con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione migliorata, nonché nei pazienti ricoverati di re-

Figura 32 ♦ Effetto degli SGLT2i in soggetti con HFpEF

Figura 33 ♦ Curve di eventi per scompenso cardiaco nella coorte *intention to treat* (SGLT2i trattati vs NON-SGLT2i trattati)

cente, e sono stati accompagnati da un miglioramento dei sintomi.

A supporto della efficacia dei SGLT2i nella protezione verso il rischio di scompenso cardiaco vi sono anche dati ottenuti in studi osservazionali, che, tra l'altro, evidenziano anche una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause (74).

Nello studio AESEL, per esempio, l'incidenza di ospedalizzazioni per scompenso sono state confrontate in soggetti trattati con SGLT2i e in soggetti trattati con farmaci per il diabete non della classe dei SGLT2i evidenziando un HR di 0,57 (0,45-0,73) (75) (Fig. 33).

In una *network* metanalisi del 2021 (12), il vantaggio sul rischio di mortalità per tutte le cause con SGLT2i versus *placebo* nei soggetti a basso rischio risulta modesto, mentre per classi a rischio alto (con diabete e malattia renale cronica), o soggetti diabetici con malattia cardiovasco-

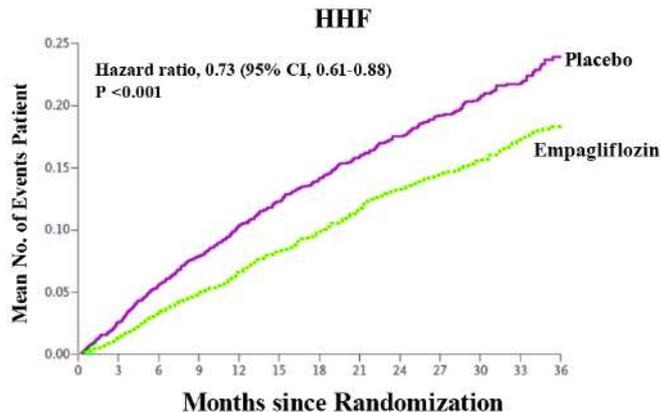
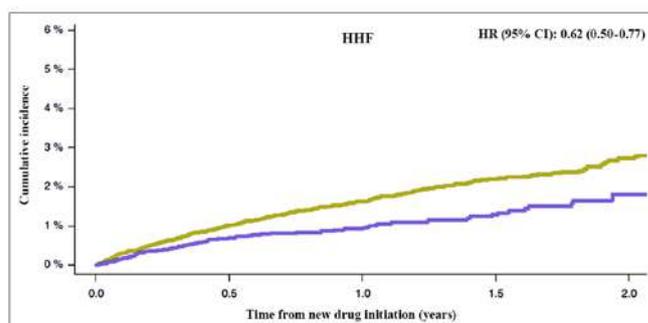


Figura 34 ♦ Incidenza cumulativa di scompenso cardiaco in soggetti con diabete mellito di tipo 2 trattati con dapagliflozin o inibitori DPP-IV



lare e malattia renale cronica, il risparmio di morti per tutte le cause è di circa 40 morti in meno per 1000 soggetti in 5 anni.

Nello studio CVD-REAL NORDIC, invece, il confronto era tra soggetti trattati con SGLT2i rispetto a soggetti con simili caratteristiche ma trattati con i DPP-IV inibitori (76). Anche in questo caso, un vantaggio degli SGLT2i rispetto ai DPP-IV inibitori era chiaramente dimostrabile (Fig. 34).

Questo dato è stato confermato dallo studio EMPRISE-US, uno studio di osservazione retrospettiva della durata di 3 anni, dove il vantaggio della terapia con SGLT2i veniva confermato sia in coloro che avevano una diagnosi di dimissione ospedaliera specifica per scompenso cardiaco sia che venisse considerata una diagnosi meno specifica. Risultati simili sono stati confermati anche in studi *real life* di confronto verso GLP-1 RA (77).

Figura 35 ♦ Terapia farmacologica raccomandata dalla Linea Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) per lo scompenso cardiaco



SICUREZZA

Dagli stessi *trials* analizzati per la valutazione dell'efficacia possono essere desunti dati che testimoniano della buona sicurezza degli SGLT2i.

Tra i possibili effetti avversi, l'unico per il quale si riscontra un significativo svantaggio nell'uso degli SGLT2i è la chetoacidosi diabetica, per la quale il rischio relativo è raddoppiato, ma a fronte di un rischio assoluto talmente basso da risultare sostanzialmente molto poco rilevante dal punto di vista clinico (78) (0,24% con SGLT2i vs 0,10% con placebo). Non sono state invece osservate differenze per altri effetti avversi come deplezione di volume, fratture ossee, amputazioni maggiori, infezioni urinarie. Inoltre a fronte di una assenza di un chiaro segnale di allarme relativamente al rischio di cancro della vescica e di ictus cerebrali, risultava migliorato il rischio di insufficienza renale acuta (79).

Alla luce di queste evidenze, le Linee Guida della Società Italiana di Diabetologia (SID) e dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) raccomandano l'uso di SGLT2i come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete di tipo 2 con scompenso cardiaco, suggerendo GLP-1 RA e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, e DPP-4i, acarbose ed insulina come farmaci di terza scelta (Fig. 35).

HIGHLIGHT

- I dati ad oggi disponibili documentano concordemente l'efficacia degli SGLT2i, in termini di riduzione del rischio di scompenso cardiaco, nei soggetti diabetici e non diabetici, giovani e meno giovani, maschi e femmine, con precedente o meno episodio di scompenso o evento cardiovascolare manifesto.
- Questo effetto protettivo è stato confermato anche in pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata.
- Per gli effetti avversi (deplezione di volume, fratture ossee, amputazioni maggiori, infezioni urinarie), non sono state osservate differenze tra i soggetti trattati con SGLT2i ed i soggetti trattati con placebo.
- L'unico svantaggio nell'uso degli SGLT2i è la chetoacidosi diabetica, per la quale il rischio relativo è raddoppiato, ma a fronte di un rischio assoluto talmente basso da risultare sostanzialmente poco rilevante dal punto di vista clinico.

ARNi nel trattamento dello scompenso cardiaco: quali meccanismi?

Pasquale Perrone Filardi

Presidente della Società Italiana di Cardiologia (SIC)

Lo studio PARADIGM HF et al. (43) ha comparato il trattamento con enalapril all'uso dell'inibitore del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNi) analizzando, tra gli *end point* prespecificati, la morte per malattie cardiovascolari. Il risultato ha mostrato una riduzione significativa per l'ARNi rispetto ad enalapril con un HR di 0,80 (95% CI 0,71-0,89) (Fig. 36).

Anche il numero di ospedalizzazioni si riduceva già nelle fasi precoci del trattamento, dopo i primi 30 giorni dalla randomizzazione (80) (Fig. 37).

Un altro studio (81) ha confermato la riduzione del rischio di mortalità cardiovascolare, riduzione che interessava sia la mortalità da aritmia improvvisa (del 20%) (Fig. 38) sia quella per scompenso cardiaco (del 21%) (Fig. 39).

ARNi svolge un effetto favorevole sul rimodellamento cardiaco, cioè quell'insieme di alterazioni molecolari, cellulari e interstiziali che, clinicamente, si manifesta come variazioni di dimensioni, massa, geometria e funzione in seguito a un danno cardiaco, fibrosi, stress emodinamico e iperattivazione neuroendocrina (82). La

Figura 36 ◆ Morte per cause cardiovascolari tra enalapril e ARNi

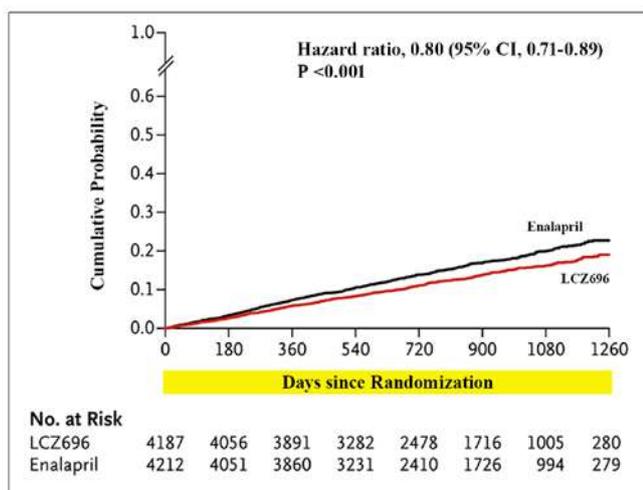


Figura 37 ◆ Curva di Kaplan-Meier per il tempo alla prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca durante i primi 30 giorni dalla randomizzazione

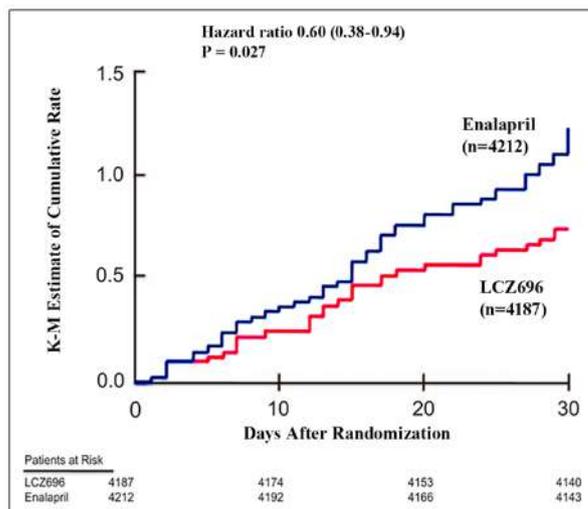


Figura 38 ♦ Curva di sopravvivenza Kaplan-Meier per la morte improvvisa

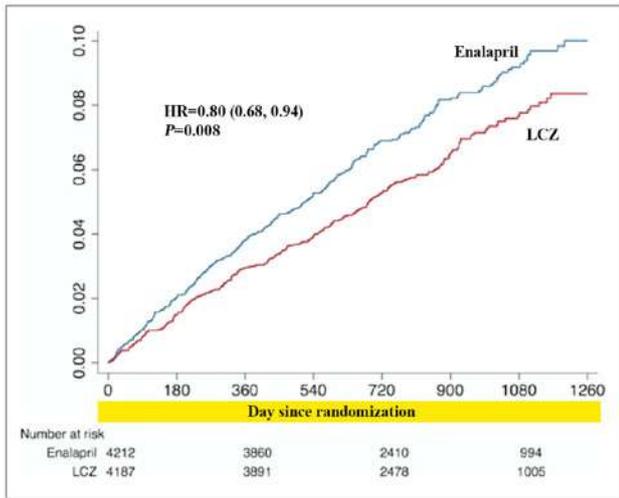
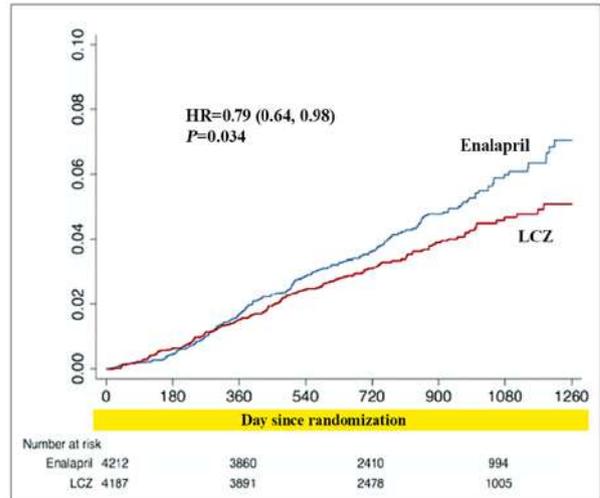


Figura 39 ♦ Curva di sopravvivenza Kaplan-Meier per la morte dovuta al peggioramento dell'insufficienza cardiaca



progressiva riduzione della frazione d'eiezione (FE) e l'aumento del volume telediastolico ventricolare, si associa ad un peggioramento della prognosi (83).

Ci sono condizioni che favoriscono il rimodellamento avverso ed inverso del ventricolo sinistro. Per esempio, con la cardiomiopatia ischemica si ha un rimodellamento peggiore del ventricolo rispetto alla forma non ischemica, con una evidente correlazione con la durata dello scompenso e con marcatori tissutali o biumorali (84).

In uno studio del 2005 condotto su pazienti con insufficienza cardiaca e mitralica secondaria, avente come

endpoint primario l'area dell'orifizio mitralico rigurgitante, è stato dimostrato come il trattamento con ARNi riduce significativamente il rigurgito mitralico funzionale rispetto al trattamento con valsartan. In molti casi questi pazienti sarebbero valutati per una procedura *mitraclip*, procedura che grazie all'efficacia di ARNi in molti casi può ora essere evitata. Lo stesso studio, tra l'altro, evidenziava anche una riduzione del volume telediastolico indicizzato e del volume atriale (85) (Fig. 40).

Il PROVE HF (86) è uno studio meccanicistico condotto in pazienti con FE ridotta. Lo studio, *open label* della durata di

Figura 40 ♦ Il rischio di ospedalizzazione per scompenso e morte aumenta col progredire del rimodellamento cardiaco

Relationship between echocardiographic parameters and the outcome of death or hospitalization fo HF¹

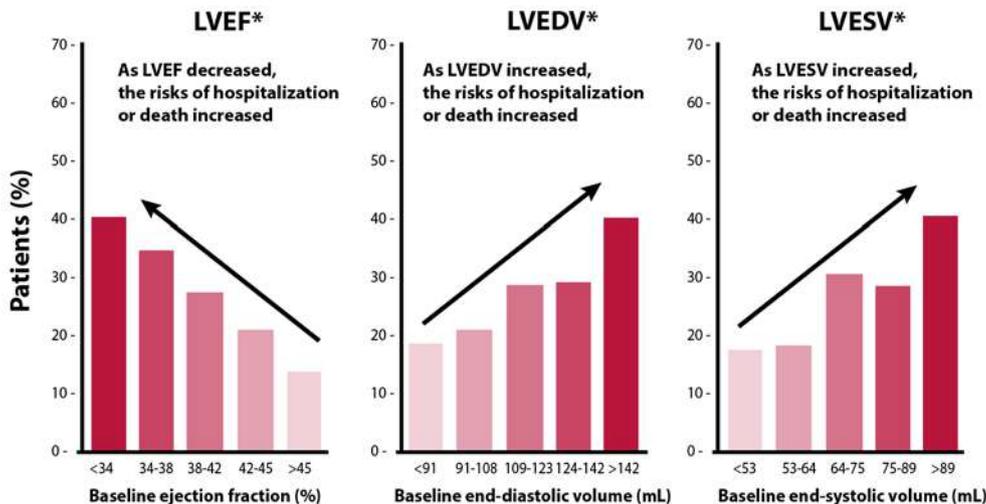
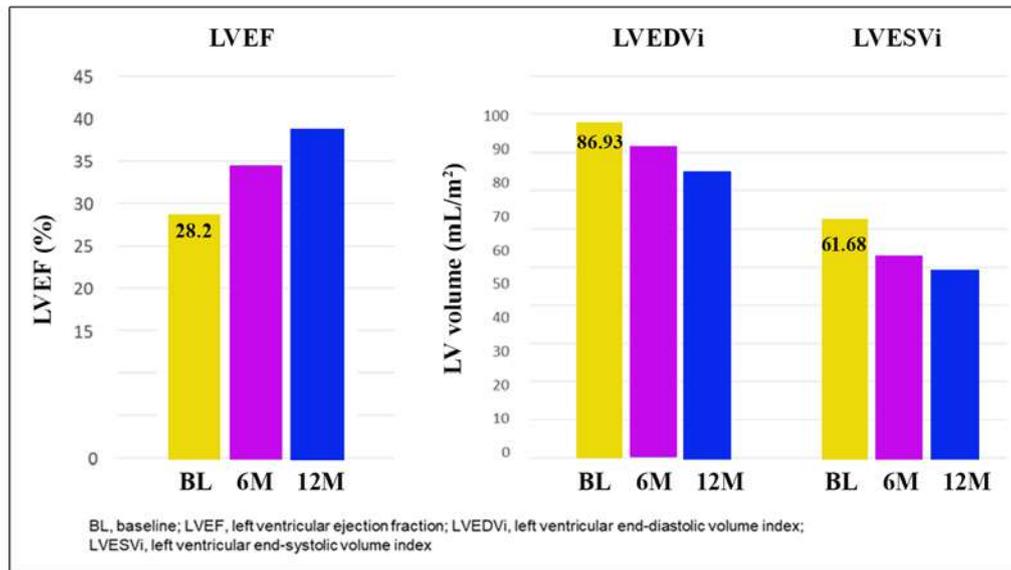


Figura 41 ♦ Il trattamento con ARNi riduce significativamente i volumi ventricolari ed aumenta la frazione d'eiezione

1 anno, aveva come *endpoint* primario l'effetto degli ARNi sui biomarcatori e la correlazione tra la loro variazione ed aspetti di rimodellamento cardiaco. I risultati hanno mostrato un aumento della FE non trascurabile ed una riduzione dei volumi ventricolari. In maniera interessante, l'effetto continuava a migliorare nel tempo, indipendentemente dal substrato della disfunzione ventricolare (Fig. 41).

Le variazioni rispetto al basale di proBNP al termine dei 12 mesi di trattamento erano correlate con la FE così come

correlazioni significative esistevano tra le variazioni di NT, e volumi telediastolico e telesistolico indicizzati, volume atriale indicizzato, e funzione diastolica misurata dal rapporto E/E'. Lo studio, pertanto, sostiene l'uso dei peptidi natriuretici come specchio dell'ecocardiografia. Inoltre, la rapidità dell'effetto coincide con il miglioramento precoce della sintomatologia clinica e la riduzione delle ospedalizzazioni (Fig. 42).

Altro studio meccanicistico è stato il PIONEER-HF che ha dimostrato, usando come *endpoint* primario la variazione

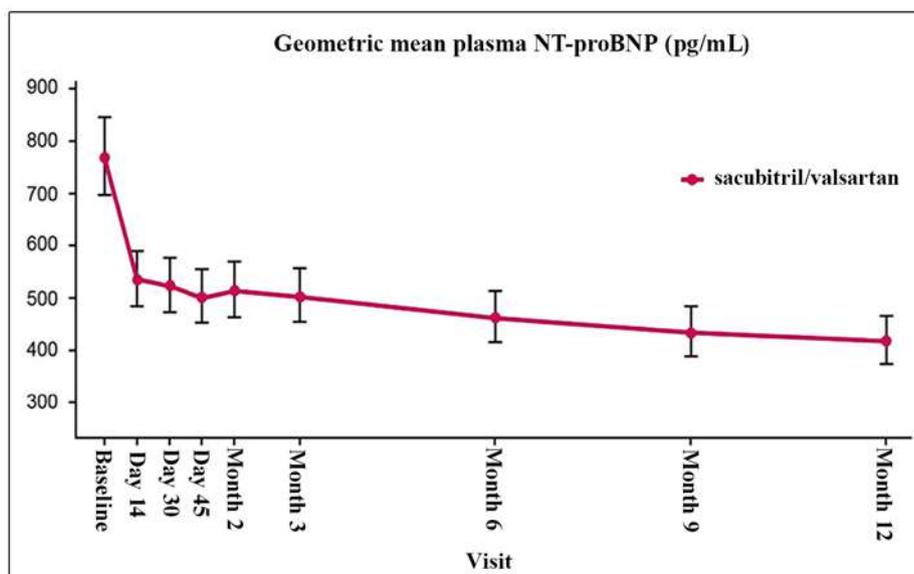
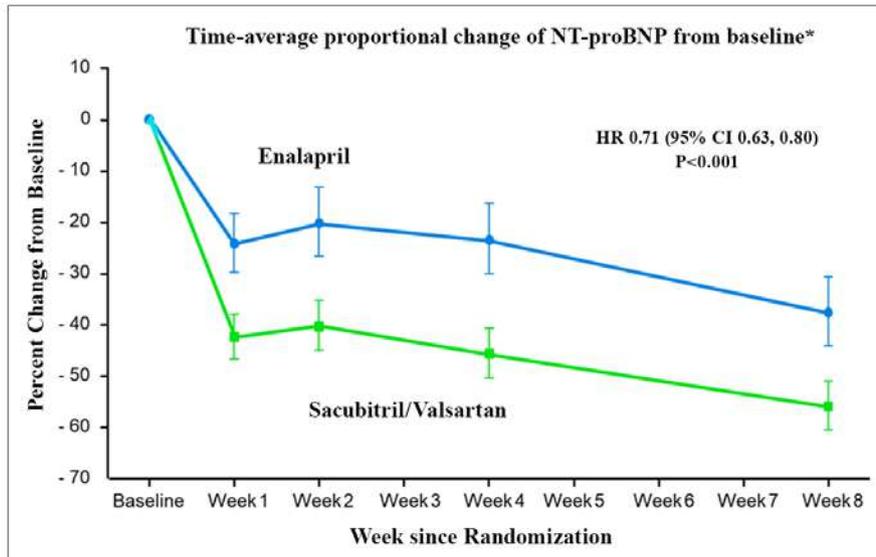
Figura 42 ♦ Variazioni dell'NT proBNP durante il trattamento con ARNi

Figura 43 ◆ Risultati dall'endpoint primario dello studio PIONEER-HF



di NT proBNP dal basale, una riduzione di oltre il 45% dei peptidi natriuretici dopo trattamento con ARNi rispetto a quella ottenuta con enalapril (20-25%) [HR 0.71 (95% CI 0.63, 0.80)]. Questo effetto si riscontra già dalla prima settimana di trattamento (46) (Fig. 43).

In un lavoro del 2010 (87) è stato dimostrato che la variazione di FE e la variazione dei volumi ventricolari sono predittivi del beneficio clinico e collegati alle variazioni di NT proBNP (88). Analogamente, la metanalisi di Savarese et al. (89) illustra come i cambiamenti dei peptidi natriu-

retici predicono il rischio di riospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Lo studio PARADIGM (90), che includeva 8.000 soggetti, ha evidenziato le implicazioni prognostiche delle variazioni del NT proBNP nei pazienti con scompenso cardiaco. Le curve dei pazienti che raggiungono e che non raggiungono un livello di NT proBNP ≤ 1000 pg/ml si separano chiaramente e il valore di 1000 pg/ml per NT proBNP rappresenta quindi un valore soglia, ancorché arbitrario, utile nella pratica clinica (Fig. 44).

Figura 44 ◆ Effetti sul rischio di endpoint primario se l'NT proBNP ha raggiunto o non ha raggiunto un valore ≤ 1000 pg/ml 1 mese dalla randomizzazione

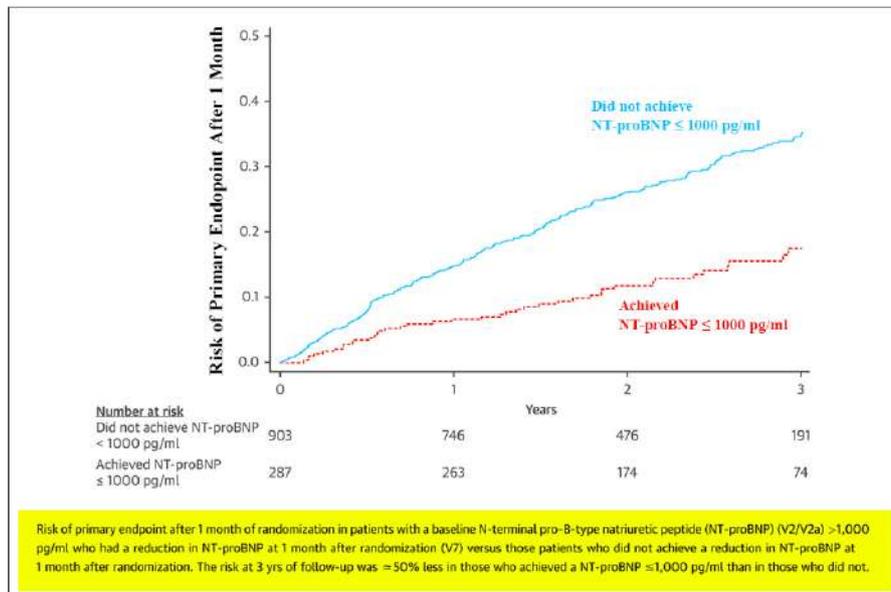
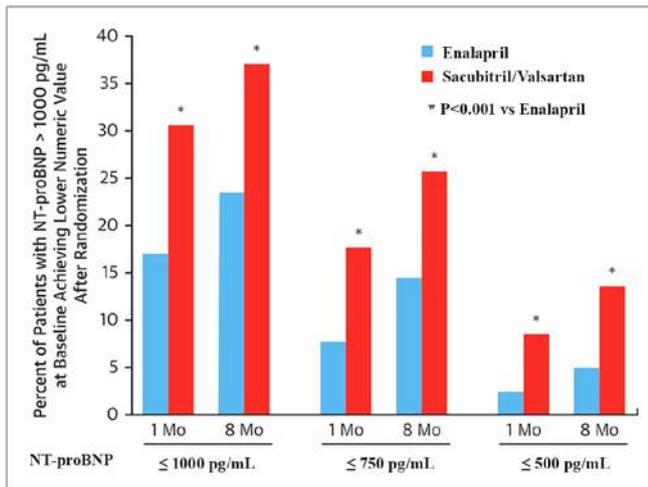


Figura 45 ♦ Valori di partizione a 1 mese dalla randomizzazione per gli ARNi rispetto ad enalapril



La risposta è rapida e la percentuale di soggetti nei quali il livello dei peptidi natriuretici scende sotto 1000 pg/ml a 8 mesi supera il 30% (Fig. 45).

Lo studio PROVE-HF fornisce anche evidenza che combinando le variazioni del volume telesistolico a quelle dei peptidi natriuretici può fornire informazioni aggiuntive relativamente al beneficio prognostico.

Gli ARNi agiscono anche a livello di sovraccarico emodinamico e di rimodellamento avverso come indicato dalle

variazioni di troponina ad alta sensibilità, un altro indicatore di prognosi nello scompenso, per quanto meno utilizzato. Anche in questo caso si osserva un effetto favorevole per gli ARNi (91) (Fig. 46).

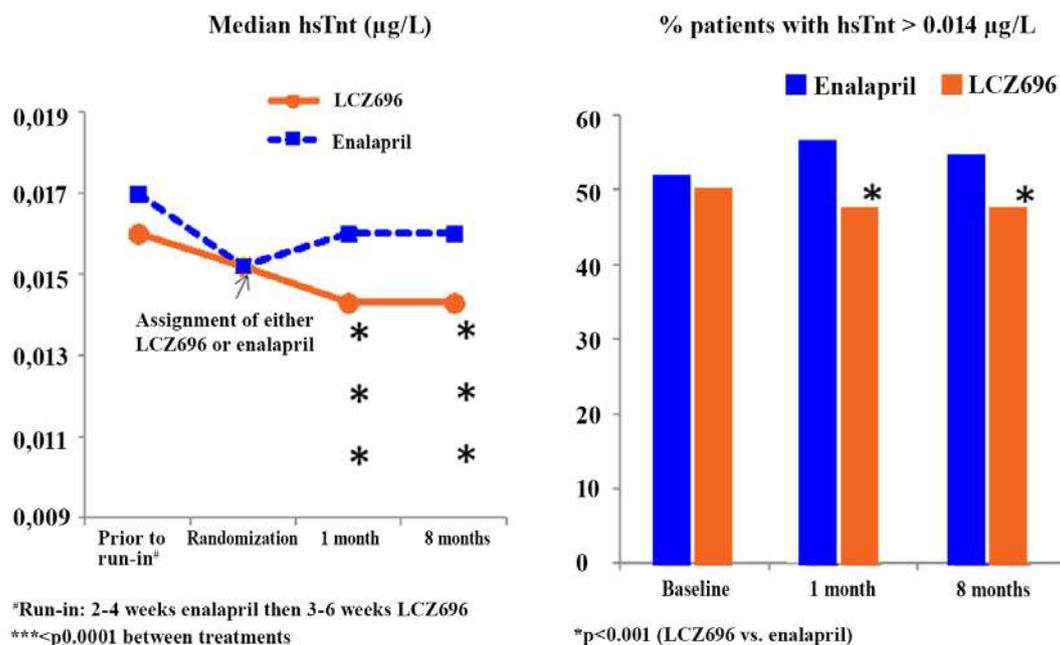
Infine, uno studio del 2018 condotto su 120 pazienti, dimostrava una variazione del *burden* aritmico con il trattamento con ARNi, come evidenziato da un aumento della FE, una riduzione del NT proBNP e del numero di eventi aritmici potenzialmente fatali (92).

Un aspetto meno esplorato prevede l'effetto degli ARNi sulla riduzione dei biomarcatori della matrice extracellulare, con un effetto favorevole sulla fibrosi (93, 94).

HIGHLIGHT

- La terapia con ARNi migliora significativamente il rimodellamento del ventricolo nei pazienti con FE ridotta.
- I cambiamenti dei volumi del ventricolo sinistro e della FE correlano significativamente con la riduzione del NT proBNP.
- I cambiamenti dei volumi del ventricolo sinistro, dell'EF e dei peptidi natriuretici predicono un esito favorevole nei pazienti con scompenso cardiaco.

Figura 46 ♦ Riduzione significativa della troponina ad alta sensibilità nel braccio ARNi versus enalapril



Esiste un razionale per aggiungere SGLT2i alla preesistente terapia con ARNi?

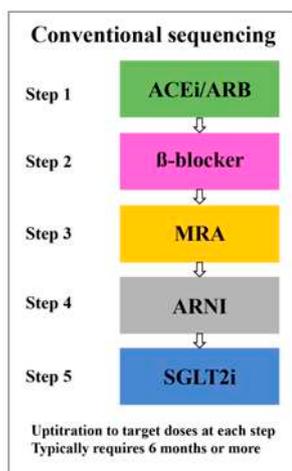
Roberto Pontremoli

Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche Università degli Studi
e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova, Genova

Sono attualmente disponibili numerose classi di farmaci per la terapia dello scompenso cardiaco e della malattia renale cronica. Nella pratica clinica questo comporta di dover operare spesso scelte in merito alla combinazione ed alla sequenza della prescrizione di questi farmaci.

Storicamente i grandi *trials* di intervento hanno dimostrato dapprima l'efficacia degli inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina II (ACEi) e successivamente dei β -bloccanti, degli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), e più recentemente degli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNi)

Figura 47 ♦ Sequenza convenzionale di trattamento basata sulla successione "temporale" di sviluppo dei farmaci nello scompenso cardiaco

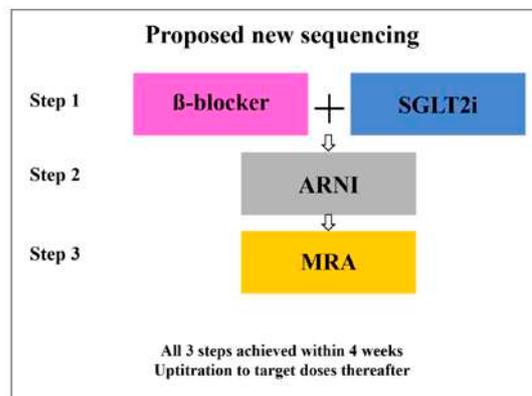


e degli inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2i) (Fig. 47) (95).

In realtà, dai *trials* clinici condotti fino ad oggi, emerge che i farmaci meglio tollerati e più maneggevoli non sono necessariamente quelli sviluppati per primi. Inoltre, sebbene le linee guida suggeriscano di prescrivere la dose massima possibile di ogni farmaco, anche negli studi registrativi questo non è sempre stato possibile, almeno per gli ACEi.

Considerate le evidenze, disponibili e che il beneficio di ogni classe di farmaci nel ridurre la mortalità è indipendente dalle altre, è stata successivamente proposta un'altra sequenza (Fig. 48).

Figura 48 ♦ Nuova sequenza di trattamento proposta



La nuova sequenza proposta consente di combinare precocemente diverse classi di farmaci molto maneggevoli. Nella malattia renale cronica, gli ARNi hanno dimostrato di essere superiori agli ACE-i e agli ARB nel rallentare il peggioramento della funzione renale anche a fronte di un maggiore effetto di riduzione della pressione. L'implementazione di una simile sequenza terapeutica nello scompenso cardiaco potrebbe consentire di raccogliere più precocemente i benefici sulla riduzione della morbi-mortalità rispetto alla sequenza tradizionale.

Analizzando la sequenza proposta da un punto di vista della maneggevolezza, i capostipiti sono i β -bloccanti. Tuttavia, nel paziente ipoteso potrà essere difficile combinare a questi ultimi un ARNi; analogamente nel paziente con disfunzione renale ed iperpotassiemia potrà essere problematico aggiungere un MRA. Al contrario l'aggiunta di un SGLT2i è relativamente più semplice (4).

Esiste inoltre un forte razionale a favore della combinazione SGLT2i-ARNi nello scompenso relativamente alla nefroprotezione. Sacubitril-Valsartan, infatti, è in grado determinare una vasodilatazione del circolo renale stimolando la natriuresi in misura superiore agli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAASi) (96). L'aggiunta di SGLT2i rappresenta la combinazione ideale per ottimizzare l'effetto natriuretico (97). Infatti, in pazienti con insufficienza renale, scompenso cardiaco e diabete in terapia con SGLT2i e ARNi è possibile ridurre la quota di diuretico somministrato. Ciò può comportare

un miglioramento della prognosi poiché la dose del diuretico d'ansa impiegata nei pazienti con insufficienza cardiaca è inversamente correlata con la sopravvivenza (98) (Fig. 49).

È stato dimostrato che l'implementazione di una terapia di combinazione con ARNi, SGLT2i o MRA comporta un significativo maggior beneficio rispetto alla terapia convenzionale in pazienti con scompenso cardiaco (99) (Fig. 50).

Per quanto riguarda la malattia renale cronica, i farmaci nefroprotettori per eccellenza sono gli SGLT2i, i quali mostrano il 30-45% di riduzione del rischio relativo su *endpoint* primari di tipo renale. Per contro gli ARB, mostrano una riduzione del 17% sugli stessi *endpoint*.

Anche gli ARNi, come detto, sembrano esercitare una nefroprotezione maggiore rispetto ai comuni RAS inibitori (ACE-i e ARB). Da un punto di vista fisiopatologico, la terapia con ARB determina a livello dell'emodinamica renale una vasodilatazione dell'arteriola efferente, mentre sacubitril-valsartan aggiunge a questo meccanismo una vasodilatazione anche a livello dell'arteriola afferente ed un aumento della permeabilità glomerulare, determinando una più persistente preservazione dei livelli di filtrato glomerulare (100). In linea con questo meccanismo, nello studio PARADIGM si è osservato infatti una minore progressione della malattia renale nei pazienti trattati con Sacubitril-Valsartan rispetto a quelli trattati con Enalapril (101) (Fig. 51).

Figura 49 ◆ Relazione della dose di diuretico dell'ansa alla mortalità nell'insufficienza cardiaca avanzata

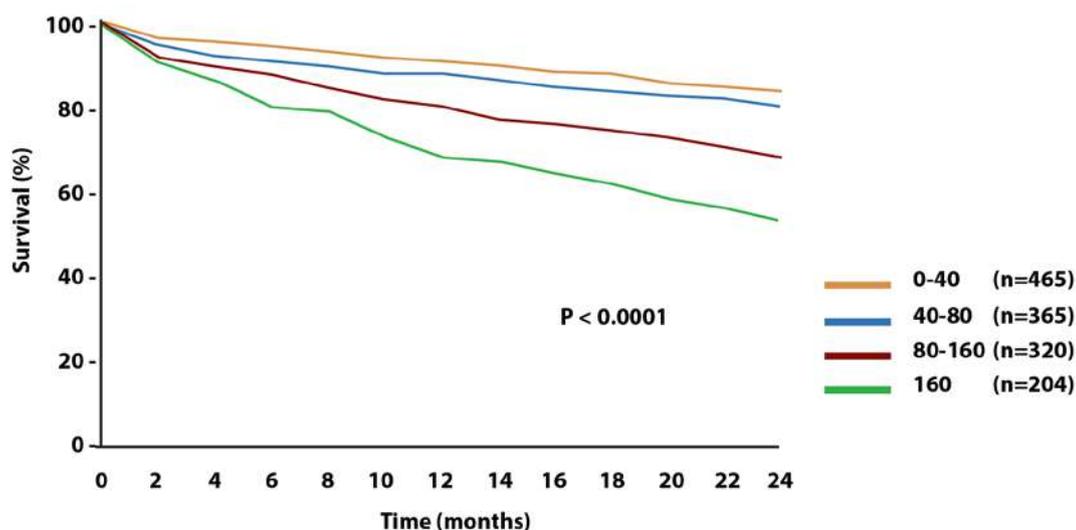


Figura 50 ♦ Beneficio sulla sopravvivenza complessiva della terapia meno convenzionale rispetto alla convenzionale

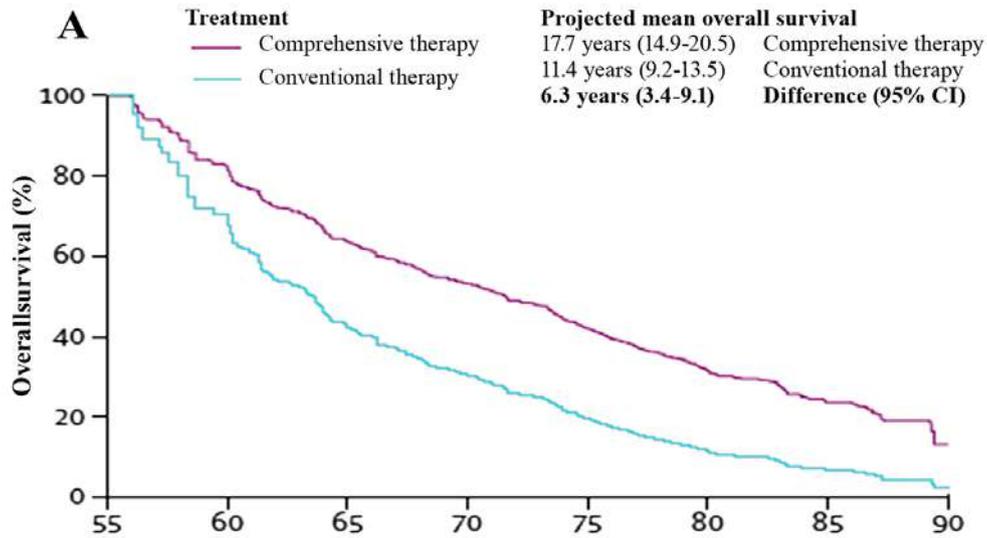
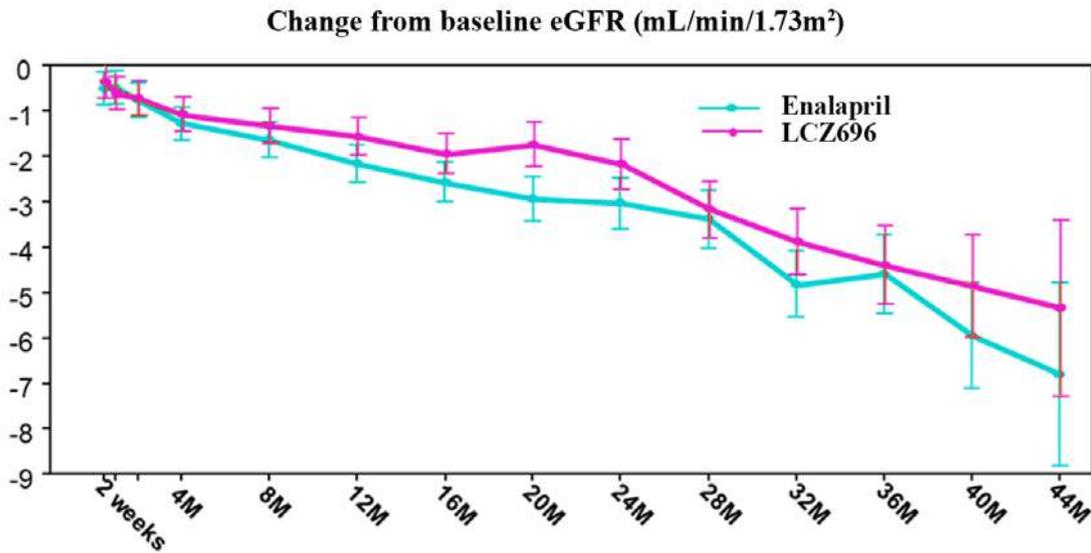


Figura 51 ♦ Progressione più lenta della malattia renale con ARNi rispetto ad Enalapril



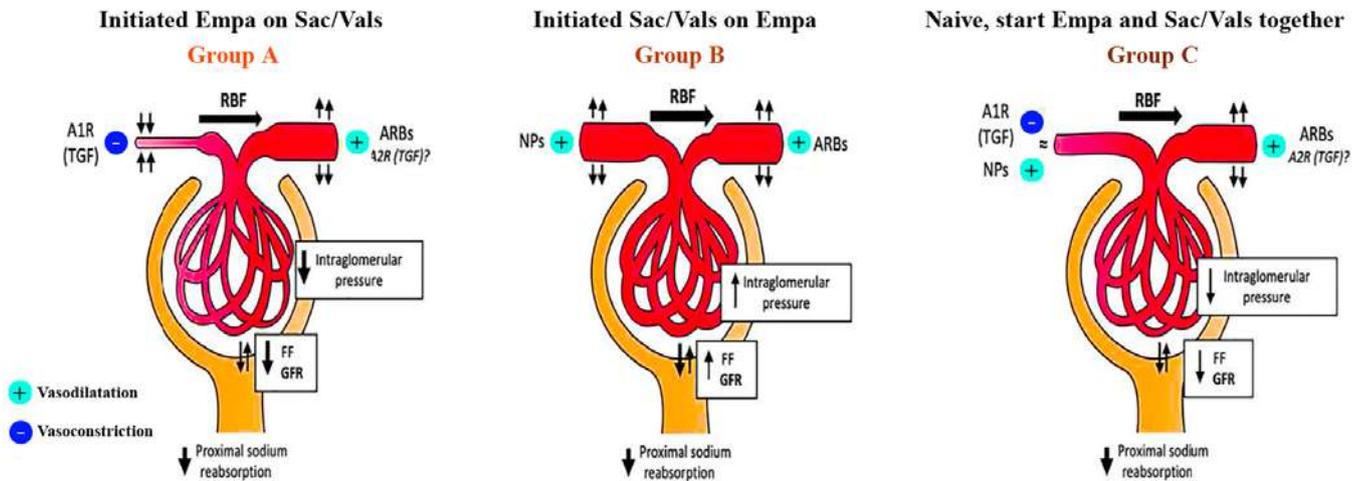
Da un punto di vista fisiopatologico, a livello renale, l'associazione ARNi ed SGLT2i potrebbe avere importanti e favorevoli effetti sinergici nello scompenso cardiaco. In uno studio *real life* (102) è stato dimostrato che l'aggiunta di un ARNi a una preesistente terapia con SGLT2i determina un effetto sommatorio sull'emodinamica glomerulare con potenziale miglioramento dell'*outcome* renale (oltreché cardiovascolare) (Fig. 52).

L'associazione dei due farmaci determina una riduzione della pressione intraglomerulare per riduzione della vaso-

costrizione dell'arteriola efferente (mediata da valsartan), maggiore vasocostrizione dell'arteriola efferente (mediato dall'attivazione del *feedback* tubulo-glomerulare per effetto di empagliflozin) e aumento della permeabilità della membrana glomerulare (mediato dall'effetto della maggiore biodisponibilità di BNP grazie all'inibizione della sua degradazione da parte della neprilisina).

Le variazioni osservate nell'emodinamica intrarenale con questa terapia di associazione sono mediate da due *pathways* differenti: una dipendente dal guanosin-monofo-

Figura 52 ♦ Cambiamenti nell'emodinamica renale dopo la co-somministrazione di SGLT2i ed ARNi in pazienti con scompenso cardiaco e diabete

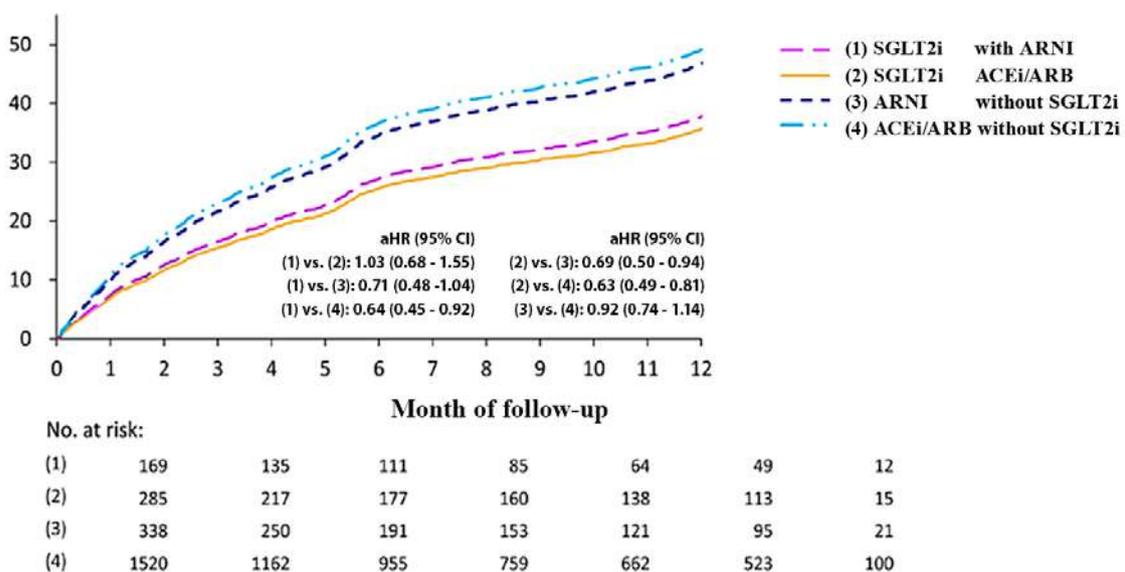


sfato ciclico (GMPc) per quanto riguarda sacubitril-valsartan e l'altra dipendente dall'adenosin monofosfato ciclico (AMPc) per quanto riguarda empagliflozin.

Le evidenze cliniche ad oggi disponibili relativamente alla combinazione SGLT2i ed ARNi, derivano per lo più da analisi *post-hoc* o di sottogruppi dei grandi *trials*, e loro meta-

Figura 53 ♦ Incidenza cumulativa di mortalità per tutte le cause ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco nelle varie combinazioni di farmaci

Cumulative incidence of all-cause death or heart failure hospitalization



nalisi. Dall'analisi per sottogruppi dello studio DAPA-HF (103) emerge come il diabete non modifica il beneficio del farmaco. Lo studio EMPEROR-*Reduced* conferma come il beneficio dell'associazione sia conservato, sostenendo la possibilità che esso si espliciti attraverso meccanismi indipendenti (104).

Uno studio retrospettivo condotto su pazienti trattati con SGLT2i, ha dimostrato che gli SGLT2i esercitano un effetto favorevole in associazione sia ad ACEi sia a ARNi (104) (Fig. 53).

Ad ulteriore conferma, le metanalisi condotte sugli studi DAPA-HF (103) ed EMPEROR-*Reduced* (105) evidenziano come la presenza di diabete non modifica l'efficacia dell'associazione farmacologica, anzi la esalta.

HIGHLIGHT

- Nella pratica clinica non tutti i pazienti con insufficienza cardiaca hanno caratteristiche che consentono di attuare una terapia con tutte e quattro le classi (ACE-I/ARNi-BB-MRA-SGLT2i) di farmaci che si sono dimostrate in grado di ridurre la mortalità.
- La sequenza e le combinazioni terapeutiche attuate sono un importante argomento di discussione.
- Dal punto di vista fisiopatologico esiste un razionale nell'utilizzo di SGLT2i e ARNi nello scompenso cardiaco e nella malattia renale cronica.
- I dati al riguardo sono limitati, di tipo *post-hoc* e di analisi di sottogruppi derivanti da *trials* e metanalisi.

Conclusioni

Lo sforzo quotidiano compiuto nei confronti delle persone con diabete è tradizionalmente rivolto alla prevenzione delle complicanze micro- e macro-vascolari e il conseguente rischio di malattia aterosclerotica cardiaca, una delle principali cause di mortalità nella popolazione diabetica. Per lungo tempo, invece, lo scompenso cardiaco nel diabete è stato quasi “scotomizzato”, nonostante la sua elevata prevalenza e incidenza come ben evidenziato nella prima parte di questo documento. Questa condizione è tornata sotto la lente di ingrandimento con i risultati, inattesi, di SAVOR-TIMI dove, i soggetti diabetici trattati con saxagliptin, presentavano un significativo aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Nel mentre la discussione avampava sul reale significato di quel risultato, comparivano, a riportare ancora più prepotentemente questo tema all’attenzione della comunità medica, i risultati di EMPA-REG che evidenziavano una rapida e significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca nei soggetti trattati con empagliflozina. A quell’iniziale risultato se ne sono via via aggiunti molti altri così come rivisto con attenzione nella parte centrale del documento. Nel contempo, sono rifioriti studi di fisiopatologia con enfasi sulla disfunzione del microcircolo cardiaco e sulla cardiomiopatia diabetica (103) sottolineando come l’insufficienza cardiaca sia una complicanza aggredibile del diabete. In quest’ottica si colloca il recente Consensus Report dell’American Diabetes Association (104). Questo Consensus ricorda come l’insufficienza cardiaca possa essere la prima complicanza a carico del sistema cardiovascolare nella persona con diabete, indipendentemente dalla patologia aterosclerotica e come essa possa manifestarsi come insufficienza cardiaca sia con funzione preservata (HFpEF) sia con funzione ridotta (HFrEF), condizioni funzionali che spesso riconoscono, come causa, la cardiomiopatia diabetica. Gli autori del Consensus convengono che la diagnosi precoce di insufficienza cardiaca può prevenire eventi avversi più gravi e come questa diagnosi debba essere ricercata anche tra persone asintomatiche o paucisinto-

matiche eventualmente ricorrendo al dosaggio del peptide natriuretico atriale (BNP >50 pg/ml); NT-proBNP >125 pg/ml) o della troponina cardiaca ad alta sensibilità (>99° percentile del limite superiore del range di normalità). Tutto questo perché, nel frattempo, come ampiamente discusso in questo documento, le possibilità terapeutiche sono andate progredendo grazie alla disponibilità degli ACE-inibitori, dei beta-bloccanti, degli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA) come il finerenone, degli inibitori del recettore dell’angiotensina/neprilisina (ARNI) e, degli SGLT2-inibitori con la possibilità che questi farmaci possano essere utilizzati precocemente in combinazione. Ovviamente il diabetologo non può dimenticare l’impiego di farmaci anti-iperlipemizzanti ma deve essere attento a considerarne il loro possibile impatto sulla funzione cardiaca. In questa ottica il Consensus Report sottolinea come gli SGLT2-inibitori dovrebbero essere il farmaco di scelta in tutti i soggetti con diabete e con segni e/o sintomi di insufficienza cardiaca e, nel caso il controllo glicemico lo richieda, la terapia anti-iperlipemizzante sia intensificata con l’uso degli agonisti del GLP1 e/o metformina piuttosto che una sulfonilurea, mentre laddove esista una disfunzione sistolica o diastolica un’ipertrofia ventricolare sinistra, un ingrandimento della camera ventricolare, una malattia valvolare un aumento della pressione di riempimento o valori elevati dei biomarcatori (insufficienza cardiaca Stadio B), non sarebbero raccomandati né i DPP4-inibitori né i tiazolidinedioni.

C’è, infine, un aspetto che merita di essere sottolineato ed è quello della indispensabilità di una cura multidisciplinare. Le persone con diabete ad alto rischio o con diagnosi di scompenso richiedono un trattamento caratterizzato dall’interazione di varie strutture e diversi specialisti quali il diabetologo, il cardiologo e il nefrologo. Così come peraltro è avvenuto nella stesura di questo documento che evidenzia come le diverse specialità debbano collaborare nel definire lo stato delle conoscenze e il loro trasferimento nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Available from: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/cardiovascular-disease.html>.
2. 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(3):242-52.
3. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324.
4. Giaccari A, Pontremoli R, Perrone Filardi P. SGLT-2 inhibitors for treatment of heart failure in patients with and without type 2 diabetes: A practical approach for routine clinical practice. *Int J Cardiol*. 2022;351:66-70.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323.
6. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J*. 2008;29(11):1377-85.
7. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail*. 2021.
8. Cioffi G, Giorda CB, Chinali M, Di Lenarda A, Faggiano P, Lucci D, et al. Analysis of midwall shortening reveals high prevalence of left ventricular myocardial dysfunction in patients with diabetes mellitus: the DYDA study. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19(5):935-43.
9. Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, den Ruijter HM, Reitsma HB, Hoes AW, et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(6):477-93.
10. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepirylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609-20.
11. Bonora E, Cataudella S, Marchesini G, Miccoli R, Vaccaro O, Fadini GP, et al. Clinical burden of diabetes in Italy in 2018: a look at a systemic disease from the ARNO Diabetes Observatory. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1).
12. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, 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 (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):887-97.
13. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, 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.* 2018;20(5):853-72.
 14. Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, Sato T, Iwanaga M, Yamada T, et al. Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2020;7(5):2146-74.
 15. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, Verlato G, Zoppini G, Bonora E, et al. Prognostic Impact of Diabetes on Long-term Survival Outcomes in Patients With Heart Failure: A Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2017;40(11):1597-605.
 16. Ohkuma T, Komorita Y, Peters SAE, Woodward M. 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.* 2019;62(9):1550-60.
 17. Policardo L, Seghieri G, Francesconi P, Anichini R, Francioni F, Del Prato S. Gender difference in diabetes related excess risk of cardiovascular events: When does the 'risk window' open? *J Diabetes Complications.* 2017;31(1):74-9.
 18. Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, Nicolosi GL, et al. 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(7).
 19. Targher G, Dauriz M, Laroche C, Temporelli PL, Hassanein M, Seferovic PM, et al. In-hospital and 1-year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(1):54-65.
 20. Dauriz M, Morici N, Gonzini L, Lucci D, Di Chiara A, Boccanelli A, et al. Fifteen-Year Trends of Cardiogenic Shock and Mortality in Patients with Diabetes and Acute Coronary Syndromes. *Am J Med.* 2020;133(3):331-9.e2.
 21. Zoppini G, Fedeli U, Gennaro N, Saugo M, Targher G, Bonora E. Mortality from chronic liver diseases in diabetes. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(7):1020-5.
 22. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36(27):1718-27, 27a-27c.
 23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-726.
 24. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347(5):305-13.
 25. Ciardullo S, Cannistraci R, Mazzetti S, Mortara A, Perseghin G. Twenty-year trends in heart failure among U.S. adults, 1999-2018: The growing impact of obesity and diabetes. *Int J Cardiol.* 2022.
 26. Kenny HC, Abel ED. Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circ Res.* 2019;124(1):121-41.
 27. Perseghin G. Muscle lipid metabolism in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16(4):416-20.
 28. McGavock JM, Lingvay I, Zib I, Tillery T, Salas N, Unger R, et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus: a 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation.* 2007;116(10):1170-5.
 29. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, Esposito A, Belloni E, Ntali G, et al. Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology.* 2008;47(1):51-8.
 30. Sironi AM, Gastaldelli A, Mari A, Ciociaro D, Positano V, Buzzigoli E, et al. Visceral fat in hypertension: influence on insulin resistance and beta-cell function. *Hypertension.* 2004;44(2):127-33.
 31. Iozzo P. Myocardial, perivascular, and epicardial fat. *Diabetes Care.* 2011;34 Suppl 2(Suppl 2):S371-9.
 32. Levelt E, Mahmood M, Piechnik SK, Ariga R, Francis JM, Rodgers CT, et al. Relationship Between Left Ventricular Structural and Metabolic Remodeling in Type 2 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(1):44-52.
 33. Perseghin G, Ntali G, De Cobelli F, Lattuada G, Esposito A, Belloni E, et al. Abnormal left ventricular energy metabolism in obese men with preserved systolic and diastolic functions is associated with insulin resistance. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1520-6.
 34. Rider OJ, Francis JM, Ali MK, Holloway C, Pegg T, Robson MD, et al. Effects of catecholamine stress on diastolic function and myocardial energetics in obesity. *Circulation.* 2012;125(12):1511-9.

35. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med.* 2007;356(11):1140-51.
36. Korvald C, Elvenes OP, Myrmet T. Myocardial substrate metabolism influences left ventricular energetics in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(4):H1345-51.
37. Fragasso G, Perseghin G, De Cobelli F, Esposito A, Palloshi A, Lattuada G, 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.* 2006;27(8):942-8.
38. Salerno A, Fragasso G, Esposito A, Canu T, Lattuada G, Manzoni G, 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.* 2015;52(4):753-61.
39. Lehto HR, Pärkkä J, Borra R, Tuunanen H, Lepomaki V, Parkkola R, et al. Effects of acute and one-week fatty acid lowering on cardiac function and insulin sensitivity in relation with myocardial and muscle fat and adiponectin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3277-84.
40. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1108-14.
41. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. *Cardiovasc Pathol.* 2012;21(5):365-71.
42. Schrier RW, Abraham WT. Hormones and hemodynamics in heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341(8):577-85.
43. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med.* 2014;371(11):993-1004.
44. Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, Dewan P, Køber L, Kosiborod MN, et al. Effect of Dapagliflozin in Patients With HFrEF Treated With Sacubitril/Valsartan: The DAPA-HF Trial. *JACC Heart Fail.* 2020;8(10):811-8.
45. Volpe M, Bauersachs J, Bayés-Genís A, Butler J, Cohen-Solal A, Gallo G, et al. Sacubitril/valsartan for the management of heart failure: A perspective viewpoint on current evidence. *Int J Cardiol.* 2021;327:138-45.
46. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, Duffy CI, Ambrosy AP, McCague K, et al. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med.* 2019;380(6):539-48.
47. Wachter R, Senni M, Belohlavek J, Straburzynska-Migaj E, Witte KK, Kobilava Z, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(8):998-1007.
48. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythrocytosis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc Res.* 2021;117(1):74-84.
49. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet.* 2020;396(10254):819-29.
50. Yamani N, Shaikh FN, Sarfraz S, Khan HK, Wasim MF, Paracha AA, et al. Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibitors in heart failure patients treated with dual angiotensin receptor blocker-nepriylisin inhibitor: An updated meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2021;70:102796.
51. Maddox TM, Januzzi JL, Jr., Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(6):772-810.
52. Volpe M, Gallo G, Zieroth S. Are Post Hoc Analyses on Subgroups Sufficient to Support New Treatment Algorithms of Heart Failure? The Case of SGLT2 Inhibitors Associated with Sacubitril/Valsartan. *Cardiology.* 2022;147(1):23-5.
53. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88.
54. Morris AA, Khazanie P, Drazner MH, Albert NM, Breathett K, Cooper LB, et al. Guidance for Timely and Appropriate Referral of Patients With Advanced Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2021;144(15):e238-e50.
55. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, Brown JM, Januzzi JL, Jr., Kalyani RR, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(9):1117-45.

56. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2022;79(17):e263-e421.
57. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJS, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first-line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2021.
58. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2021;37(4):531-46.
59. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632-44.
60. Hess DA, Terenzi DC, Verma S. SGLT-2 Inhibitors and Regenerative Cell Exhaustion. *Cell MeTab*. 2020;31(5):884-5.
61. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights Into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(5):575-87.
62. Jensen J, Omar M, Kistorp C, Tuxen C, Gustafsson I, Køber L, et al. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(2):106-16.
63. Selvaraj S, Kelly DP, Margulies KB. Implications of Altered Ketone Metabolism and Therapeutic Ketosis in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(22):1800-12.
64. Packer M. Molecular, Cellular, and Clinical Evidence That Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Act as Neurohormonal Antagonists When Used for the Treatment of Chronic Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(16):e016270.
65. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2020;141(8):704-7.
66. Vettor R, Inzucchi SE, Fioretto P. The cardiovascular benefits of empagliflozin: SGLT2-dependent and -independent effects. *Diabetologia*. 2017;60(3):395-8.
67. Trum M, Riechel J, Wagner S. Cardioprotection by SGLT2 Inhibitors-Does It All Come Down to Na(+)? *Int J Mol Sci*. 2021;22(15).
68. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol*. 2021;20(1):236.
69. Bhattarai M, Salih M, Regmi M, Al-Akchar M, Deshpande R, Niaz Z, et al. Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Other Risk Factors for Cardiovascular Disease: A Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(1):e2142078.
70. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, 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*. 2019;393(10166):31-9.
71. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61.
72. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Ali O, Corballis N, Chousou PA, et al. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2021.
73. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1089-98.
74. Caruso I, Giorgino F. SGLT-2 inhibitors as cardio-renal protective agents. *Metabolism*. 2022;127:154937.
75. Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*. 2018;137(14):1450-9.
76. Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause

- mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(2):344-51.
77. Paterno E, Pawar A, Franklin JM, Najafzadeh M, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, et al. Empagliflozin and the Risk of Heart Failure Hospitalization in Routine Clinical Care. *Circulation.* 2019;139(25):2822-30.
78. Bhattarai M, Salih M, Regmi M, Al-Akchar M, Koester C, Ibrahim A, et al. Comprehensive evaluation of cardiovascular efficacy and safety outcomes of SGLT2 inhibitors in high risk patients of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Endocrinol Metab.* 2021;10(2):89-98.
79. Chiang B, Chew DP, De Pasquale CG. Outcome trial data on sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Putting clinical benefits and risks in perspective. *Int J Cardiol.* 2022;349:96-8.
80. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation.* 2015;131(1):54-61.
81. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J.* 2015;36(30):1990-7.
82. Filardi PP, Paolillo S, Indolfi C, Agostoni P, Basso C, Barilla F, et al. [Position paper of the Italian Society of Cardiology: The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) blockade in heart failure patients - Part I: From RAAS identification to clinical trials]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2022;23(3):217-28.
83. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation.* 2005;111(25):3411-9.
84. Aimo A, Gaggin HK, Barison A, Emdin M, Januzzi JL, Jr. Imaging, Biomarker, and Clinical Predictors of Cardiac Remodeling in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2019;7(9):782-94.
85. Kang DH, Park SJ, Shin SH, Hong GR, Lee S, Kim MS, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation.* 2019;139(11):1354-65.
86. Januzzi JL, Jr., Prescott MF, Butler J, Felker GM, Maisel AS, McCague K, et al. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Jama.* 2019;322(11):1085-95.
87. Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(5):392-406.
88. Daubert MA, Adams K, Yow E, Barnhart HX, Douglas PS, Rimmer S, et al. NT-proBNP Goal Achievement Is Associated With Significant Reverse Remodeling and Improved Clinical Outcomes in HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2019;7(2):158-68.
89. Savarese G, Musella F, D'Amore C, Vassallo E, Losco T, Gambardella F, et al. Changes of natriuretic peptides predict hospital admissions in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):148-58.
90. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, McMurray JJ, Packer M, Rouleau JL, et al. Prognostic Implications of Changes in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2425-36.
91. Jhund PS, Fu M, Bayram E, Chen CH, Negrusz-Kawecka M, Rosenthal A, et al. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2576-84.
92. de Diego C, González-Torres L, Núñez JM, Centurión Inda R, Martin-Langerwerf DA, Sangio AD, et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm.* 2018;15(3):395-402.
93. Cunningham JW, Claggett BL, O'Meara E, Prescott MF, Pfeffer MA, Shah SJ, et al. Effect of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFpEF. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(5):503-14.
94. Perrone-Filardi P, Paolillo S, Agostoni P. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibition In Patients Affected By Heart Failure: Efficacy, Mechanistic Effects And Practical Use Of Sacubitril/Valsartan. *Eur J Intern Med.* 2022(Position Paper Of The Italian Society Of Cardiology).
95. McMurray JJV, Packer M. How Should We Sequence the Treatments for Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction?: A Redefinition of Evidence-Based Medicine. *Circulation.* 2021;143(9):875-7.

96. Volpe M. Natriuretic peptides and cardio-renal disease. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):630-9.
97. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia.* 2018;61(10):2108-17.
98. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;97(12):1759-64.
99. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10244):121-8.
100. Pontremoli R, Borghi C, Perrone Filardi P. Renal protection in chronic heart failure: focus on sacubitril/valsartan. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7(5):445-52.
101. Damman K, Testani JM. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J.* 2015;36(23):1437-44.
102. de la Espriella R, Bayés-Genís A, Morillas H, Bravo R, Vidal V, Núñez E, et al. Renal function dynamics following co-administration of sacubitril/valsartan and empagliflozin in patients with heart failure and type 2 diabetes. *ESC Heart Fail.* 2020;7(6):3792-800.
103. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
104. Hsiao FC, Lin CP, Tung YC, Chang PC, McMurray JJV, Chu PH. Combining sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and angiotensin receptor-neprilysin inhibitors in heart failure patients with reduced ejection fraction and diabetes mellitus: A multi-institutional study. *Int J Cardiol.* 2021;330:91-7.
105. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24.