

SIMPOSIO

Lo scompenso cardiaco nel diabete tipo 2: aspetti epidemiologici, classificazione e fattori di rischio

Heart failure in type 2 diabetes: epidemiological aspects, classification, and risk factors

Carlo Bruno Giorda¹, Barbara Tartaglino²

¹Past President dell'Associazione Medici Diabetologi, ²Associazione Chaira Medica, Chieri, Torino.

Corresponding author: carlogiordaposta@gmail.com

Abstract

Heart failure (HF) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are interconnected conditions that present significant public health challenges due to their rising global incidence. This paper explores the epidemiological aspects, classifications, and risk factors of HF in patients with T2DM, providing insights that contribute to the understanding and management of this complex interplay. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in T2DM patients, with hyperglycemia and insulin resistance serving as critical, independent risk factors for atherosclerotic disease. This review highlights the predominance of cardiovascular risk factors in T2DM patients years before clinical manifestations, with HF being a leading cause of hospitalization in these patients in Italy. Diabetic cardiomyopathy, distinct from ischemic cardiomyopathy, is increasingly recognized and attributed to various mechanisms, including inappropriate activation of the renin-angiotensin system, sub-cellular alterations, oxidative stress, and inflammation, which promote interstitial fibrosis and diastolic dysfunction. Furthermore, the intersection between T2DM and HF is of particular clinical and epidemiological interest, as T2DM not only increases the risk of developing HF but also complicates patient management and prognosis. The classification of HF in the context of diabetes is crucial for guiding therapeutic choices and predicting clinical outcomes. This paper underscores the importance of a multifactorial approach to the prevention and management of HF in T2DM patients, emphasizing the necessity of early diagnosis and regular monitoring to prevent progression to more severe cardiac dysfunction.

KEY WORDS heart failure, type 2 diabetes, diabetic cardiomyopathy, risk factors, epidemiology.

Riassunto

Lo scompenso cardiaco (SC) e il diabete tipo 2 (DMT2) sono condizioni interconnesse che rappresentano significative sfide per la salute.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Giorda C.B., Tartaglino B. Lo scompenso cardiaco nel diabete tipo 2: aspetti epidemiologici, classificazione e fattori di rischio. JAMD 27:40-46, 2024.

DOI 10.36171/jamd24.27.1.6

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2024

Accepted April, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 C.B. Giorda. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Author received no specific funding for this work.

Competing interest The Author declares no competing interests.

te pubblica a causa della loro crescente incidenza globale. Questo articolo esplora gli aspetti epidemiologici, le classificazioni e i fattori di rischio dello SC nei pazienti con DMT2, fornendo spunti che contribuiscono alla comprensione e alla gestione di questa complessa interazione. Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nei pazienti con DMT2, con iperglicemia e resistenza all'insulina che agiscono come fattori di rischio critici e indipendenti per la malattia aterosclerotica. Questa rassegna evidenzia la predominanza dei fattori di rischio cardiovascolari nei pazienti con DMT2 anni prima delle manifestazioni cliniche, con lo SC che rappresenta una delle principali cause di ricovero per questi pazienti in Italia. La cardiomiopatia diabetica, distinta dalla cardiomiopatia ischemica, è sempre più riconosciuta e attribuita a vari meccanismi, inclusi l'attivazione inappropriata del sistema renina-angiotensina, alterazioni sub-cellulari, stress ossidativo e infiammazione, che promuovono la fibrosi interstiziale e la disfunzione diastolica. Inoltre, l'intersezione tra DMT2 e SC è di particolare interesse clinico ed epidemiologico, in quanto il DMT2 non solo aumenta il rischio di sviluppare SC ma complica anche la gestione e la prognosi dei pazienti. La classificazione dello SC nel contesto del diabete è cruciale per guidare le scelte terapeutiche e prevedere gli esiti clinici. Questo documento sottolinea l'importanza di un approccio multifattoriale alla prevenzione e alla gestione dello SC nei pazienti con DMT2, enfatizzando la necessità di una diagnosi precoce e di un monitoraggio regolare per prevenire la progressione verso disfunzioni cardiache più gravi.

PAROLE CHIAVE scompenso cardiaco, diabete di tipo 2, cardiomiopatia diabetica, fattori di rischio, epidemiologia.

Introduzione

Lo scompenso cardiaco e il diabete mellito tipo 2 sono due entità patologiche con importanti interconnessioni, sia dal punto di vista epidemiologico sia clinico. L'incidenza crescente di entrambe le condizioni a livello globale solleva rilevanti problematiche per la salute pubblica e richiede una comprensione approfondita dei loro legami, al fine di elaborare strategie preventive ed ottimizzare il trattamento. Questo capitolo si propone di esplorare gli aspetti epidemiologici, la classificazione e i fattori di rischio dello scompenso cardiaco in pazienti con diabete tipo 2, fornendo una panoramica che possa contribuire⁽¹⁾ alla comprensione e alla gestione di questa complessa interazione.

Il dato di partenza è che le malattie cardiovascolari costituiscono la principale causa di morte nei pazienti affetti da diabete di tipo 2. L'iperglicemia e l'insulino-resistenza sono fattori di rischio specifici, indipendenti e importanti per la malattia aterosclerotica^(2,3). I fattori di rischio cardiovascolare sono presenti in questi pazienti spesso decenni prima di manifestazioni cliniche (Figura 1). Sta di fatto che in Italia la causa principale di ricovero per i pazienti con diabete è rappresentata dallo scompenso cardiaco con ricoveri soprattutto a carico dei reparti di Medicina e di Geriatria, meno frequentemente di Cardiologia.

L'insufficienza cardiaca origina spesso da un danno aterosclerotico (Tabella 1)⁽⁴⁾.

Tuttavia, la cardiomiopatia diabetica, ben distinta dalla cardiomiopatia ischemica, è ormai riconosciuta e accettata. Questa condizione dipende da diversi meccanismi, tra cui l'incongrua attivazione del sistema renina-angiotensina, alterazioni sub-cellulari, stress ossidativo e infiammazione (Tabella 2). Tali fattori possono

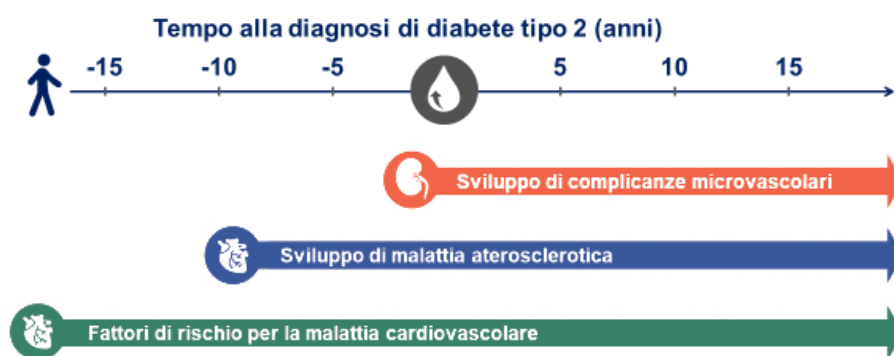


Figura 1 | La malattia cardiovascolare può manifestarsi anche prima della diagnosi di diabete tipo 2.

Modificata da: Ramlo-Halsted BA & Edelman SV. Prim Care 26:771,1999; Nathan DM. N Engl J Med 347:1342, 2002; UKPDS Group. Diabetes 44:1249, 1995.

Tabella 1 | I pazienti sono a rischio cardiovascolare durante tutto il decorso fisiopatologico, anche prima della diagnosi. La malattia cardiovascolare esiste come un continuum.

Fattori di rischio	Danno subclinico	Danno clinico	Evento cardiovascolare	Ulteriori eventi/mortalità
Diabete Tipo 2	Disfunzioni endoteliale	Ischemia miocardica	Infarto del miocardio	
Iperensione	Aterosclerosi	Trombosi coronarica	Insufficienza cardiaca	
Dislipidemia	Malattia dell'arteria carotidea	Trombosi carotidea	Ictus	
Fumo	Malattia delle arterie periferiche		Angina	
Obesità	Ipertrofia ventricolare sinistra			

Modificata da: Ramlo-Halsted BA & Edelman SV. Prim Care 26:771, 1999; Nathan DM. N Engl J Med 347:1342, 2002; UKPDS Group. Diabetes 44:1249,1995.

Tabella 2 | Il diabete si associa a un insieme di fattori potenzialmente patogenetici per lo scompenso cardiaco.⁽¹⁻³⁾

Iperensione	Ipercoagulabilità
Adipe viscerale	Stress ossidativo
Dislipidemia	Calcificazioni vascolari
Infiammazione sistemica	Malattia renale cronica

Modificata da: ¹Low Wang CC et al. Circulation 133:2459, 2016; ²Newman JD et al. J Am Coll Cardiol;70:883, 2017; ³Thomas M et al. Nat Rev Nephrol;12:73, 2016.

promuovere la fibrosi interstiziale e la disfunzione diastolica tipica del diabete, portando alla riduzione della funzione sistolica e alla piena, classica, manifestazione della sindrome clinica dello scompenso cardiaco. Si tratta tuttavia di una condizione complessa, con diversi meccanismi fisiopatologici coinvolti, tra questi l'alterazione del metabolismo energetico del miocardio con alterato utilizzo dei substrati intermedi potrebbe costituire una possibile causa di alterata funzionalità cardiaca nel diabete. Allo stesso tempo, il rimodellamento metabolico può precedere, causare e sostenere anche il rimodellamento geometrico e funzionale del miocardio determinando un'insufficienza cardiaca diversa, generata dal mancato rilascio del miocardio^(5,6).

Epidemiologia dello scompenso cardiaco nel diabete tipo 2

L'intersezione tra diabete tipo 2 e scompenso cardiaco è di particolare interesse clinico ed epidemiologico, poiché il diabete tipo 2 non solo aumenta il rischio di sviluppare scompenso cardiaco, ma complica anche la gestione e le prognosi dei pazienti affetti. Questo capitolo esplora gli aspetti epidemiologici che collegano diabete tipo 2 e scompenso cardiaco, mettendo in luce

l'importanza di strategie preventive e di intervento precoce. La prevalenza del diabete è in aumento in tutto il mondo, con stime che indicano oltre 400 milioni di individui colpiti. Parallelamente, lo scompenso cardiaco affligge circa 26 milioni di persone globalmente, con una sovrapposizione significativa tra queste due condizioni (Figura 1). In Italia vi sono 180.000 nuovi ricoveri l'anno, conteggiando le recidive si stima vi siano più di 300.000 ricoveri anno per scompenso cardiaco. Gli uomini sono colpiti più delle donne. L'insufficienza cardiaca rappresenta la più frequente causa di ricovero ospedaliero per gli individui di età superiore ai 65 anni. Sopra i 65 anni una persona su cento si ammala di scompenso cardiaco ogni anno. Il 35% circa degli scompensati subisce almeno un ricovero ospedaliero l'anno.

Il ricovero per scompenso cardiaco è un evento che ha assunto in Epidemiologia^(7,8) un valore che va oltre il dato amministrativo e contabile. Infatti, ci fornisce informazioni sulla gravità del quadro clinico, permette di monitorare le recidive che sono uno dei fattori negativi che incidono sulla prognosi e sui costi assistenziali. La recidiva è un importante indicatore di progressione negativa della malattia (Tabelle 3 e 4) (Figure 2 e 3) e si associa a un 30% di rischio di morte in più.

Tabella 3 | L'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca è un fattore chiave del peso della malattia.¹

Lo scompenso cardiaco è una delle principali cause di ospedalizzazione^{1,2} e la prima causa di ricoveri in pazienti di età superiore a 65 anni³

I tassi di nuova ospedalizzazione dopo il ricovero per scompenso cardiaco raggiungono il 30% entro 60-90 giorni⁴

Circa il 30% dei pazienti muore entro 1 anno dal ricovero per scompenso cardiaco⁵

Modificata da: ¹Blecker S et al. J Am Coll Cardiol 61:1259, 2013; ²A. Ambrosy et al. J Am Coll Cardiol 63:1123, 2014; ³Azad N et al. J Geriatr Cardiol 11:329, 2014 ⁴Fonarow GC et al. J Am Coll Cardiol 50:768, 2007; ⁵Shah KS et al. J Am Coll Cardiol 70:2476, 2017.

Tabella 4 | La prognosi è sfavorevole dopo il ricovero per insufficienza cardiaca.

	Mortalità	Nuova ospedalizzazione	Mortalità/ Nuova ospedalizzazione
HFrEF*	75,3	82,2	96,4
HFpEF**	75,7	84,0	97,3

HFrEF* = Scompenso Cardiaco con frazione di Elezione Ridotta.
 HFpEF** = Scompenso Cardiaco con Frazione d'Elezione Preservata.
 Modificata da: Shah KS et al. J Am Coll Cardiol 70:2476, 2017.

Molteplici studi dimostrano che i pazienti con diabete tipo 2 presentano un rischio da due a cinque volte maggiore di sviluppare scompenso cardiaco rispetto ai soggetti senza diabete⁽⁹⁾. Questo legame rimane significativo anche dopo l'aggiustamento per altri fattori di rischio cardiovascolari, sottolineando un'associazione diretta tra diabete tipo 2 e scompenso cardiaco.

ando un'associazione diretta tra diabete tipo 2 e scompenso cardiaco.

Classificazione dello scompenso cardiaco nel diabete tipo 2

Abbiamo visto come lo scompenso cardiaco rappresenti una condizione patologica complessa con un'ampia varietà di presentazioni cliniche, a cui corrispondono complicazioni e conseguenze. La classificazione dello scompenso cardiaco in pazienti con diabete è fondamentale per guidare le scelte terapeutiche, prevedere l'evoluzione clinica e personalizzare gli interventi. Questo paragrafo esamina la classificazione dello scompenso cardiaco nel contesto del diabete, sottolineando le sfide e le considerazioni specifiche associate a questa popolazione di pazienti.

Follow-up a lungo termine di pazienti con insufficienza cardiaca in un ampio studio di registro a livello nazionale*



Figura 2 | I pazienti con insufficienza cardiaca e T2D hanno una sopravvivenza ridotta.

*Pazienti con insufficienza cardiaca precedentemente diagnosticata nel registro svedese dell'insufficienza cardiaca (S-HFR) tra il 2003 e il 2011 (N = 36.274); follow-up mediano 1,9 anni. Modificata da: Johansson I et al. Eur J Heart Fail 16:409, 2014.



Figura 3 | Dopo un evento acuto di HHF*, i successivi eventi di HHF contribuiscono al peggioramento dello scompenso cardiaco.

HHF* = Ricovero per scompenso cardiaco.
 Modificata da: Gheorghiade M et al. Am J Cardiol 96:11, 2005.

Lo scompenso cardiaco può essere classificato in diverse categorie basate sulla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS), sulla patofisiologia e sulle caratteristiche cliniche:

- Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Ridotta (HFrEF): HFrEF si verifica quando la FEVS è inferiore al 40%. In questa condizione, il cuore perde la sua capacità di contrarsi
- Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Preservata (HFpEF): HFpEF è diagnosticato quando la FEVS è normale o quasi normale ($\geq 50\%$). Questa condizione è caratterizzata da un problema di rilasciamento del cuore, che impedisce un adeguato riempimento ventricolare.
- Scompenso Cardiaco con Frazione di Eiezione Intermedia (HFmrEF): HFmrEF si riferisce a pazienti con una FEVS che si colloca in un intervallo intermedio (40-49%), rappresentando una categoria con caratteristiche che possono sovrapporsi sia all'HFrEF che all'HFpEF.

I pazienti con diabete tipo 2 mostrano una predisposizione sia verso l'HFrEF che l'HFpEF, ma è con l'HFpEF che si osserva la correlazione più forte, conferendo al diabete il ruolo di promotore della disfunzione diastolica del cuore.

Nei pazienti con diabete tipo 2, la classificazione dello scompenso cardiaco assume particolare importanza data la prevalenza di fattori di rischio cardiovascolari e meccanismi patogenetici distinti che possono influenzare la presentazione e la progressione della malattia⁽¹⁰⁾. In questa popolazione, le comorbidità come l'ipertensione, l'obesità e la dislipidemia aterogena giocano un ruolo cruciale nella patogenesi dell'insufficienza cardiaca, influenzando la prevalenza relativa delle diverse classificazioni di scompenso cardiaco. La classificazione nei pazienti con diabete tipo 2 è importante anche perché implica diverse riflessioni di tipo clinico⁽¹¹⁾.

Abbiamo visto come il diabete di tipo 2 possa contribuire allo sviluppo dello scompenso cardiaco attraverso meccanismi unici, inclusa l'iperglicemia cronica, la resistenza all'insulina e l'infiammazione sistemica, che possono portare a una maggiore predisposizione verso l'HFpEF. La comprensione di questi meccanismi patogenetici è essenziale per indirizzare le strategie terapeutiche specifiche⁽⁵⁾.

La classificazione dello scompenso, quindi, influisce direttamente sulla gestione terapeutica. Ad esempio, gli inibitori del SGLT2 hanno dimostrato benefici in pazienti con HFrEF, indipendentemente dalla

presenza di diabete, e recenti studi suggeriscono potenziali benefici anche in HFpEF. La classificazione accurata aiuta i clinici a personalizzare il trattamento, ottimizzando i risultati per i pazienti.

La prognosi può variare significativamente tra i pazienti con HFrEF e HFpEF^(12,13), con quest'ultimo che spesso presenta una prognosi peggiore in presenza di diabete tipo 2 a causa delle comorbidità associate. Vi sono anche aspetti critici della classificazione dello scompenso cardiaco in pazienti con diabete tipo 2, tra cui le variazioni nella frazione di eiezione: la FEVS può variare nel tempo, complicando la classificazione dello scompenso cardiaco. Queste variazioni richiedono un'attenta valutazione longitudinale e possono riflettere la progressione della malattia o la risposta al trattamento. Le comorbidità associate al diabete di tipo 2, come la malattia renale cronica e l'obesità, possono influenzare la presentazione clinica e la classificazione dello scompenso cardiaco, richiedendo un approccio olistico alla valutazione del paziente. Dibattuto è il ruolo dei biomarcatori, la ricerca di biomarcatori specifici per aiutare nella classificazione e nel monitoraggio dello scompenso cardiaco in pazienti con diabete tipo 2 è ancora in corso. Biomarcatori come il NT-pro-BNP possono fornire informazioni utili, ma la loro interpretazione deve essere contestualizzata all'interno delle comorbidità del paziente. Questi aspetti saranno trattati in modo approfondito in altri articoli di questo simposio.

In sintesi, la classificazione dello scompenso cardiaco nei pazienti con diabete mellito tipo 2 è un aspetto fondamentale della gestione clinica, che influisce sulle decisioni terapeutiche, sulla prognosi e sul monitoraggio.

Fattori di rischio

Abbiamo già visto come diversi fattori di rischio contribuiscano allo sviluppo dello scompenso cardiaco nei pazienti con diabete tipo 2 e come questi fattori interagiscono tra loro in modo complesso, accelerando la progressione verso l'insufficienza cardiaca. Più in dettaglio l'iperglicemia cronica, caratterizzata dall'esposizione prolungata ad elevati livelli di glucosio nel sangue, e l'insulino-resistenza, contribuiscono alla formazione di prodotti finali di glicosilazione avanzata (AGEs), allo stress ossidativo e all'infiammazione sistemica, che danneggiano il miocardio e compromettono la funzionalità cardiaca^(14,15). A questo si associa l'ipertensio-

ne che è una comune comorbilità nel diabete e ha un ruolo critico nell'incrementare il carico di lavoro cardiaco, portando a ipertrofia ventricolare sinistra con rischio aumentato di deficit di pompa. Sul versante metabolico costituisce particolare rilievo la dislipidemia aterogena. Il profilo lipidico alterato tipico del diabete tipo 2, caratterizzato da alti livelli di trigliceridi, bassi livelli di HDL-C e LDL-C piccole e dense, contribuisce allo sviluppo dell'aterosclerosi, un fattore di rischio primario per l'insufficienza cardiaca.

L'obesità e la sindrome metabolica sono frequentemente associate al diabete tipo 2 e aumentano il rischio di sviluppare scompenso cardiaco attraverso meccanismi come l'infiammazione cronica, l'alterazione del metabolismo dei lipidi e la disfunzione endoteliale. Inoltre, l'accumulo di tessuto adiposo, specialmente l'adiposità viscerale, è strettamente correlato all'insulino-resistenza e all'ipertensione, potenziando ulteriormente il rischio di scompenso cardiaco. Il fumo di sigaretta è un fattore di rischio ben noto per molteplici patologie cardiovascolari, inclusa l'insufficienza cardiaca. Nei pazienti con diabete, il fumo aggrava lo stress ossidativo e l'infiammazione sistemica, accelerando la progressione verso lo scompenso cardiaco. La sedentarietà e la mancanza di attività fisica contribuiscono all'insulino-resistenza e all'obesità, incrementando il rischio di sviluppare sia il diabete tipo 2 che lo scompenso. L'esercizio fisico regolare è fondamentale per migliorare il controllo glicemico, ridurre il peso corporeo e diminuire il rischio di malattie cardiovascolari. Pertanto, la prevenzione e la gestione dello scompenso cardiaco nei pazienti con diabete tipo 2 richiedono un approccio multifattoriale, incentrato sul controllo ottimale dei fattori di rischio modificabili e sulla gestione integrata delle comorbilità.

Infine, la diagnosi precoce e il monitoraggio regolare delle condizioni cardiovascolari nei pazienti con diabete tipo 2 possono permettere interventi tempestivi per prevenire la progressione verso deficit di pompa sempre più gravi. Questo include valutazioni periodiche della funzione cardiaca, come l'ecocardiogramma, per identificare segni precoci di disfunzione cardiaca.

Conclusioni

L'aumento della prevalenza di diabete tipo 2 con scompenso cardiaco rappresenta una sfida significativa per i sistemi sanitari. I pazienti con entrambe

le condizioni richiedono gestione e monitoraggio più intensivi, spesso con un approccio multidisciplinare per ottimizzare i risultati clinici. La complessità del trattamento è aumentata dalla necessità di controllare il glucosio senza esacerbare lo scompenso cardiaco, rendendo la selezione dei farmaci un aspetto critico della gestione del paziente. Un'attenzione specifica al versante cardiovascolare dei pazienti con diabete tipo 2 può contribuire significativamente alla riduzione dell'incidenza e della gravità dello scompenso, migliorando così la qualità della vita e gli esiti clinici in questa popolazione ad alto rischio. La ricerca futura dovrebbe continuare a esplorare meccanismi patogenetici condivisi, strategie di prevenzione innovative e terapie mirate per affrontare efficacemente questo rilevante problema di salute pubblica.

Bibliografia

1. Ramlo-Halsted BA & Edelman SV. The natural history of type 2 diabetes. Implications for clinical practice. *Prim Care*. 26(4):771-89. doi: 10.1016/s0095-4543(05)70130-5, 1999.
2. Nathan DM. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 347(17):1342-9. doi: 10.1056/NEJMcp021106, 2002.
3. UKPDSGroup. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 44(11):1249-58, 1995.
4. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 114(25):2850-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688, 2006.
5. Barry A. Franklin and Mary Cushman. Recent Advances in Preventive Cardiology and Lifestyle Medicine. *Circulation* 123:2274-2283. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.981613>, 2011.
6. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Emelia J Benjamin EJ, Polak JF, Meigs JB, Keyes MJ, O'Donnell CJ, Wang TJ, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes* 56(6):1718-26. doi: 10.2337/db07-0078. Epub 2007 Mar 16, 2007.
7. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CSP, Sato N, Shah AN, Gheorghiu de M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 63(12):1123-1133. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053. Epub 2014 Feb 5, 2014.
8. Blecker S, Paul M, Taksler G, Ogedegbe G, Katz S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 61(12):1259-67. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.038, 2013.
9. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical

Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 133(24):2459-502. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022194, 2016.

10. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, Paul A, Heidenreich PA, Hernandez AF, DeVore AD, Yancy CW, Fonarow GC. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 70(20):2476-2486. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.074. Epub 2017 Nov 12, 2017.

11. Johansson I, Edner M, Dahlström U, Näsman P, Rydén L, Norhammar A. Is the prognosis in patients with diabetes and heart failure a matter of unsatisfactory management? An observational study from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 16(4):409-18. doi: 10.1002/ejhf.44, 2014.

12. Azad N. and Lemay G. Management of chronic heart failure in the older population. *J Geriatr Cardiol* 11(4):329-37. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2014.04.008, 2014.

13. Fonarow GC, Gattis Stough W, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB, and OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure: A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 50 (8) 768-777, 2007.

14. Gheorghiade M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndrome. *Am J Cardiol* 96(6A):11G-17G. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.07.016, 2005.

15. Newman JD, Schwartzbard AZ, Weintraub HS, Goldberg IJ, Berger JS. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 70(7):883-893. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.001, 2017.