

SIMPOSIO

Diagnosi clinica e strumentale dello scompenso cardiaco

Clinical and instrumental diagnosis of heart failure

Roberto F.E. Pedretti^{1,2}, Luca Alberti², Matteo Crippa², Aurora Danza², Gianmarco Dacquino², Francesco Galati², Luca Genovese², Federico Ferrari Bravo², Alessandro Cecilia², Martina Cellamare², Matteo Della Torre², Simona Sarzi Braga²

¹ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano-Bicocca. ² Dipartimento Cardiovascolare, IRCCS MultiMedica, Milano.

Corresponding author: robertofrancoenrico.pedretti@multimedica.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Pedretti RFE, Alberti L, Crippa M, Danza A, Dacquino G, Galati F, Genovese L, Ferrari Bravo F, Cecilia A, Cellamare M, Della Torre M, Sarzi Braga S. Diagnosi clinica e strumentale dello scompenso cardiaco. JAMD 27:47-53, 2024.

DOI 10.36171/jamd24.27.1.7

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received April, 2024

Accepted May, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 R.F.E. Pedretti. 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.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a known predisposing factor for heart failure (HF). The growing burden of these two conditions and their impact on health of the individual and on society in general needs urgent attention from the health care professionals. Availability of multiple treatment choices for managing T2DM and HF may make therapeutic decisions more complex for clinicians. Recent cardiovascular outcome trials of antidiabetic drugs have added very robust evidence to effectively manage subjects with this dual condition. This paper provides the prevalence trends and the impact of this dual burden on patients. In addition, it concisely narrates the types of HF, and suggestions for physicians to manage such patients.

KEY WORDS type 2 diabetes mellitus; heart failure; diagnosis; drugs.

Riassunto

Il diabete mellito di tipo 2 (T2DM) è un noto fattore predisponente allo scompenso cardiaco (HF). Il peso crescente di queste due condizioni e il loro impatto sulla salute dell'individuo e sulla società in generale richiedono un'attenzione urgente da parte degli operatori sanitari. La disponibilità di molteplici scelte terapeutiche per la gestione del T2DM e dell'HF può rendere le decisioni terapeutiche più complesse per i medici. I recenti studi sugli esiti cardiovascolari dei farmaci antidiabetici hanno aggiunto prove molto solide per gestire efficacemente i soggetti con questa doppia condizione. Il presente documento fornisce le tendenze di prevalenza e l'impatto di questo doppio carico sui pazienti. Inoltre, illustra in modo conciso i tipi di HF e fornisce suggerimenti ai medici per la gestione di questi pazienti.

PAROLE CHIAVE diabete mellito di tipo 2; scompenso cardiaco; diagnosi; farmaci.

Definizione e fisiopatologia

L'insufficienza cardiaca (HF) non è una singola patologia, ma una sindrome clinica con sintomi e/o segni attuali o pregressi dovuti ad un'anomalia cardiaca strutturale e/o funzionale. Si associa a peptidi natriuretici elevati e/o all'evidenza oggettiva di congestione cardiogena polmonare o sistemica.⁽¹⁾

L'HF è una delle manifestazioni iniziali più comuni di malattia cardiovascolare (CVD) nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 (T2DM) e può presentarsi come insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (HFpEF), insufficienza cardiaca con frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF) o insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta (HFrEF).⁽²⁾

Le principali cause di HF nel diabete sono la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa, gli effetti diretti o indiretti dell'iperglicemia, l'obesità e fattori determinanti un danno miocardico.^(3,4)

La cardiopatia ischemica è spesso aggressiva, grave, diffusa e silente e aumenta il rischio di infarto miocardico, di ischemia e di disfunzione miocardica.⁽⁵⁻⁸⁾ Dati osservazionali hanno anche dimostrato che l'arteriopatia degli arti inferiori, la maggiore durata del diabete, l'invecchiamento, l'aumento dell'indice di massa corporea e la malattia renale cronica (CKD) sono tutti associati allo sviluppo di HF nei pazienti con diabete.⁽⁵⁻⁸⁾

Meccanismi fisiopatologici complessi possono essere responsabili dello sviluppo della disfunzione miocardica, anche in assenza di cardiopatia ischemica o di ipertensione arteriosa.⁽⁹⁾ Il concetto di cardiomiopatia diabetica è stato discusso per decenni, con studi per lo più sperimentali, e piccoli studi osservazionali che ne hanno suggerito la presenza; tuttavia, la sua esistenza non è stata finora confermata.^(3,10-14)

Epidemiologia e prognosi

Il T2DM è un importante fattore di rischio per lo sviluppo di HF.⁽¹⁵⁾ Gli studi osservazionali hanno costantemente dimostrato un rischio da due a quattro volte maggiore di HF nei soggetti con diabete rispetto a quelli senza diabete.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

La prevalenza di HF aumenta costantemente con l'età nei pazienti con e senza diabete. I pazienti con T2DM sviluppano HF più spesso e più precocemente rispetto a quelli senza T2DM, con un rischio incrementale inversamente associato all'età; il tasso di incidenza era pari a 11.0 per i soggetti di età inferiore

a 45 anni, e scendeva a 1.8 per i soggetti di età compresa tra 75 e 84 anni.⁽¹⁹⁾

L'HF non riconosciuto è frequente nel T2DM: uno studio trasversale condotto su pazienti di età ≥ 60 anni con T2DM senza HF nota, utilizzando un work-up diagnostico standardizzato, comprendente anamnesi, esame fisico, ECG ed ecocardiografia, ha indicato che l'HF era presente nel 28% dei pazienti (~25% HFrEF e ~75% HFpEF).⁽¹⁶⁻²⁰⁾

Viceversa, l'HF è associata a un'incidenza di diabete di 20-30 per 1000 anni-persona nei primi 5 anni successivi all'ospedalizzazione per HF, incidenza sostanzialmente più elevata rispetto a quella degli adulti nella popolazione generale (10.1 per 1000 anni-persona).^(21,22)

Un ampio registro paneuropeo ha rilevato che il ~36% di tutti i pazienti ambulatoriali con HF stabile aveva il diabete, mentre nei pazienti ricoverati per HF acuta, per i quali era necessaria una terapia e.v., il diabete era presente fino al 50%.^(23,24) Inoltre, i dati disponibili provenienti da studi osservazionali dimostrano che la prevalenza del diabete nei pazienti con HF è simile, indipendentemente dalla classificazione della HF in funzione dei valori di frazione di eiezione.^(25,26)

Esiste un'associazione significativa tra il diabete e l'incremento del rischio di eventi sfavorevoli nei pazienti con HF, con un rischio incrementale associato al diabete maggiore nei pazienti con HFrEF.^(23,27-31) La mortalità CV, compresa la morte causata dal peggioramento dell'HF, è inoltre superiore del 50-90% nei pazienti con HF e diabete rispetto ai pazienti con HF senza diabete, indipendentemente dal fenotipo di HF.^(27,31-33) Nei pazienti con HF acuta, per i quali era necessaria una terapia e.v. (inotropi, vasodilatatori o diuretici), il diabete è stato associato a un rischio più elevato di morte in ospedale, di morte per tutte le cause e di reospedalizzazione per HF a 1 anno.^(24,34)

Screening e diagnosi nei pazienti con HF

I pazienti con diabete sono a maggior rischio di HF, ma non tutti i pazienti con T2DM svilupperanno HF.⁽³⁵⁾ Dato che la prognosi dei pazienti con entrambe le comorbidità è peggiore, è di estrema importanza sottoporre tutti i pazienti con T2DM a screening per l'HF, per consentire l'attuazione precoce di terapie salvavita.

Per prevedere il rischio di HF tra i pazienti ambulatoriali con T2DM, è stato sviluppato il punteggio di

rischio WATCH-DM (indice di massa corporea, età, ipertensione, creatinina, HDL-C, glucosio plasmatico a digiuno, durata del QRS, storia di infarto miocardico e di rivascolarizzazione miocardica chirurgica).⁽³⁶⁾ Ogni incremento di 1 unità nel punteggio di rischio è associato a un rischio di HF più elevato del 24% entro 5 anni.

Un punteggio di rischio basato su biomarcatori che include la troponina T cardiaca ad alta sensibilità ≥ 6 ng/L, l'NT-proBNP ≥ 125 pg/mL, la proteina C-reattiva ad alta sensibilità ≥ 3 mg/L e l'ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG (con 1 punto per ogni parametro anormale) ha dimostrato una buona discriminazione e calibrazione per prevedere il rischio di HF a 5 e 10 anni tra i pazienti con diabete. Il rischio più elevato di HF a 5 anni è stato osservato tra i pazienti con punteggi ≥ 3 .⁽³⁷⁾ La Heart Failure Association dell'ESC ha esaminato l'evidenza clinica e il valore di ulteriori test sui biomarcatori e attualmente non raccomanda ulteriori test.⁽³⁸⁾

Per individuare il passaggio dal rischio di HF allo sviluppo di HF, le Linee Guida dell'ESC⁽¹⁾ raccomandano di eseguire regolarmente nei pazienti diabetici:

- un'indagine sistematica per i sintomi e i segni dell'HF. Se sono presenti uno o più dei sintomi o dei segni di cui sopra, si raccomanda la misurazione dei peptidi natriuretici.
- ECG per rilevare anomalie come fibrillazione atriale, segni di ipertrofia ventricolare sinistra, onde Q o QRS allargato, ognuno dei quali può essere un segno di HF.
- L'ecocardiografia transtoracica può essere presa in considerazione per rilevare l'HF nei pazienti con diabete se sono presenti altri fattori di rischio. Se per la diagnosi di HFrEF HFmrEF è necessaria la dimostrazione di una alterazione morfofunzionale cardiaca tale da condizionare la presenza di una frazione di eiezione $\leq 40\%$ o 41-49%, rispettivamente, per porre diagnosi di HFpEF si deve tenere conto non solo della dimostrazione di una frazione di eiezione $\geq 50\%$, ma anche considerare altre variabili ecocardiografiche con particolare riguardo alle dimensioni dell'atrio sinistro (indice di volume dell'atrio sinistro > 32 mL/m², velocità onda E mitralica > 90 cm/s, velocità onda e' settable < 9 cm/s, rapporto E/e' > 9).
- La radiografia del torace è raccomandata per indagare altre cause di dispnea (ad esempio, malattie polmonari).
- Gli esami del sangue di routine (compresi emocromo completo, urea, creatinina ed elettroliti, funzionalità tiroidea ed epatica, lipidi e stato del

ferro (ferritina e saturazione della transferrina) sono raccomandati per differenziare l'HF da altre condizioni, per ottenere informazioni prognostiche e per guidare la terapia.

Se l'HF è confermata, si raccomandano ulteriori esami diagnostici, come riassunto nelle Linee Guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica.⁽¹⁾ Per quanto riguarda le tempistiche del follow-up, le linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dell'HF acuta e cronica,⁽¹⁾ raccomandano che i pazienti con HF, anche se i sintomi sono ben controllati, necessitano di un follow-up ad intervalli non superiori ai 6 mesi per controllare i sintomi, la frequenza e il ritmo cardiaco, la pressione arteriosa, l'emocromo completo, gli elettroliti e la funzionalità renale.⁽¹⁾ Per i pazienti recentemente dimessi per un ricovero ospedaliero, o per quelli in fase di titolazione farmacologica, gli intervalli di follow-up devono essere più frequenti.⁽¹⁾ L'ecocardiografia seriata non è generalmente necessaria, anche se l'ecocardiogramma dovrebbe essere ripetuto in caso di deterioramento dello stato clinico.⁽¹⁾ Un ecocardiogramma è consigliato 3-6 mesi dopo l'ottimizzazione delle terapie standard per l'HFrEF, per determinare la necessità di aggiungere nuovi agenti farmacologici e dispositivi impiantati.⁽¹⁾ Se le tempistiche sopra riportate si applicano al follow-up del paziente con HF, per quanto riguarda la valutazione periodica senza diagnosi di HF ma a più elevato rischio di svilupparlo in quanto diabetico, gli autori ritengono che la cadenza dei controlli debba essere almeno annuale.

Gli studi che hanno esaminato l'uso di biomarcatori (in particolare BNP e/o NT-proBNP) per guidare la farmacoterapia per l'HFrEF hanno prodotto risultati contrastanti.⁽¹⁾ Sono indubbiamente buoni indicatori prognostici, ma non è chiaro cosa una strategia supportata da biomarcatori potrebbe offrire in aggiunta all'applicazione assidua della terapia raccomandata dalla linea guida. Le evidenze attuali, quindi, non supportano la misurazione di routine di BNP o NT-proBNP per guidare la titolazione della terapia.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca nei pazienti con diabete

Il trattamento dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta comprende modifiche terapeutiche dello stile di vita, nonché terapie far-

macologiche e con dispositivi. I benefici sono stati confermati negli studi clinici controllati e randomizzati, in cui il 30-40% dei pazienti era affetto da diabete.

È stato dimostrato che gli effetti del trattamento con farmaci e con dispositivi per l'HF_rEF non differiscono nei pazienti con o senza diabete. È importante notare che, mentre le riduzioni dei rischi relativi sono costantemente simili per i pazienti con e senza diabete, dato che il rischio clinico assoluto nell'HF_rEF è più elevato quando esso è associato al diabete, la riduzione dei rischi assoluti nei pazienti con diabete è tipicamente più alta, il che produce un "number needed to treat" più basso nei pazienti con diabete. La pietra miliare del trattamento per l'HF_rEF è la farmacoterapia unitamente agli interventi sullo stile di vita, da implementarsi prima di considerare la terapia con dispositivi. Le linee guida ESC 2021 per la diagnosi e il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica raccomandano di iniziare una terapia quadrupla (inibitore del recettore dell'angiotensina-nepirilina [ARNI]/ACE-Inibitori, antagonisti dei mineralcorticoidi [MRA], beta-bloccanti, inibitore SGLT2).⁽⁴¹⁾

Questi quattro trattamenti fondamentali dovrebbero essere iniziati precocemente, poiché gran parte dei benefici si riscontrano entro 30 giorni dall'inizio del trattamento e l'aggiunta di nuovi farmaci produce maggiori benefici rispetto all'aumento della posologia delle classi di farmaci già in corso. Nello studio STRONG-HF (Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP testing, of Heart Failure Therapies), 1078 pazienti con HF acuta, il 29% dei quali aveva il diabete al basale, sono stati assegnati o al percorso di cura standard o ad un percorso di intervento con titolazione dei trattamenti entro 2 settimane dalla dimissione.⁽³⁹⁾

La sicurezza e la tollerabilità sono state valutate alle settimane 1, 2, 3 e 6 mediante esame fisico completo e valutazioni di laboratorio di NT-proBNP, sodio, potassio, glucosio, funzionalità renale ed emoglobina. Lo studio è stato interrotto anticipatamente a causa di una differenza di beneficio tra i due gruppi superiore al previsto. L'endpoint primario, costituito dalla riammissione in ospedale a 180 giorni per HF o morte per tutte le cause, è stato significativamente ridotto nel gruppo intervento, con una riduzione del 34% del RR (HR 0,66; 95% CI, 0,50-0,86) con incidenze simili di eventi avversi gravi. Sulla base di questi dati, per ridurre le reospedalizzazioni o la mortalità si raccomanda una strategia intensiva di inizio

precoce della terapia basata sull'evidenza (inibitori SGLT2, ARNI/ACE-I, beta-bloccanti e MRA), con un rapido up-titration alle dosi target definite dallo studio e frequenti visite di controllo nelle prime 6 settimane successive alla dimissione da un ricovero per HF, ciò sia nei pazienti diabetici che non diabetici. La sequenza di inizio della terapia deve essere basata sul fenotipo individuale del paziente, tenendo conto della pressione arteriosa, del ritmo cardiaco e della frequenza cardiaca, nonché della funzione renale e del rischio di iperkaliemia. Mentre la dose iniziale degli inibitori SGLT2 (empaglifozin/dapaglifozin) è la stessa della dose target, gli ARNI/ACE-I, i beta-bloccanti e gli MRA devono essere iniziati a basso dosaggio e aumentati fino alla dose massima tollerata.

Se l'utilizzo degli inibitori SGLT2 si è affermato in prima battuta nei pazienti affetti da HF_rEF in particolare sulla scorta dei risultati degli studi DAPA-HF ed EMPEROR-reduced trial^(40,41), i successivi risultati degli studi EMPEROR-preserved trial e DELIVER hanno mostrato un significativo beneficio di questa categoria di farmaci anche nei pazienti con HF_mEF e HF_rEF^(42,43).

Una successiva metanalisi dei dati aggregati dei due studi ha confermato una riduzione del 20% dell'endpoint composito di morte CV o prima ospedalizzazione per HF (HR 0,80, 95% CI 0,73-0,87; P < .001). Se la morte CV non è stata ridotta in modo significativo (HR 0,88, 95% CI 0,77-1,00; P = .052), l'ospedalizzazione per HF è stata ridotta del 26% (HR 0,74, 95% CI 0,67-0,83; P < .001).⁽⁴⁴⁾ Un'altra metanalisi su dati di singoli pazienti, che ha incorporato i dati di DAPA-HF nell'HF_rEF con DELIVER, ha confermato che l'effetto di dapaglifozin non differisce in base alla frazione di eiezione.⁽⁴⁵⁾ Lo studio ha inoltre dimostrato che dapaglifozin ha ridotto il rischio di morte per cause CV (HR 0,86, 95% CI 0,76-0,97; P = .01).⁽⁴⁵⁾

Possiamo pertanto concludere che il beneficio degli inibitori SGLT2 si esplica nei pazienti con HF per tutti i valori di frazione di eiezione e indipendentemente dalla presenza o meno di diabete.⁽⁴⁶⁾

Ulteriori trattamenti farmacologici

Ivabradina

L'ivabradina rallenta la frequenza cardiaca inibendo il canale If nel nodo del seno ed è quindi efficace solo nei pazienti in ritmo sinusale. L'ivabradina ha ridotto l'endpoint combinato di morte CV o ospeda-

lizzazione per HF indipendentemente dallo stato del diabete.⁽¹⁾

Digossina

La digossina può essere utilizzata in pazienti con diabete e può ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF nei pazienti con HFrEF trattati con ACE-I, indipendentemente dallo stato di diabete.⁽¹⁾

Diuretici

Nonostante la mancanza di prove sull'efficacia dei diuretici tiazidici o dell'ansa nel ridurre gli esiti CV nei pazienti con HF, i diuretici prevengono e trattano i sintomi e i segni della congestione nei pazienti con HF.⁽¹⁾

Terapia con dispositivi e chirurgia

Le terapie con dispositivi (defibrillatore cardioverter impiantabile [ICD], terapia di risincronizzazione cardiaca [CRT] e CRT con defibrillatore impiantabile [CRT-D]) hanno efficacia e rischi simili nei pazienti con HFrEF con o senza diabete.⁽¹⁾

Queste terapie devono essere prese in considerazione secondo le linee guida di trattamento nella popolazione HFrEF. Il trapianto di cuore potrebbe essere preso in considerazione nell'HF in fase terminale, ma un ampio studio prospettico su pazienti trapiantati ha indicato una minore probabilità di sopravvivenza a dieci anni nei pazienti con diabete.⁽¹⁾

This work has been supported by Italian Ministry of Health Ricerca Corrente – IRCCS MultiMedica.

Bibliografia

- 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: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 42:3599–3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>, 2021.
- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:105–113. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70219-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70219-0).
- Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes.

Eur Heart J 36:1718–1727. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>, 2015.

4. Sattar N, McGuire DK. Pathways to cardiorenal complications in type 2 diabetes mellitus: a need to rethink. *Circulation* 2018;138:7–9. <https://doi.org/10.1161/Circulationaha.118.035083>, 2015.

5. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 24:1614–1619. <https://doi.org/10.2337/diacare.24.9.1614>, 2001.

6. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 321:412–419. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.412>, 2000.

7. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff DC Jr. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 27:699–703. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.699>, 2004.

8. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, Brenner BM, Dahlöf B, Ibsen H, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the renal and life studies. *Am J Cardiol* 96:1530–1536. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.061>, 2005.

9. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot J-S, Marx N, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association–European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 39:4243–4254. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy596>, 2018.

10. Pham I, Cosson E, Nguyen MT, Banu I, Genevois I, Poignard P, et al. Evidence for a specific diabetic cardiomyopathy: an observational retrospective echocardiographic study in 656 asymptomatic type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol* 2015:743503. <https://doi.org/10.1155/2015/743503>, 2015.

11. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, Torjesen PA, Hildebrandt P, Mehlsen J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:1186–1190. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.7.1186>, 1999.

12. Hartog JW, Voors AA, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ. Advanced glycation end-products (AGEs) and heart failure: pathophysiology and clinical implications. *Eur J Heart Fail* 9:1146–1155. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2007.09.009>, 2007.

13. Rijzewijk LJ, van der Meer RW, Smit JW, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 52:1793–1799. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.07.062>, 2008.

14. Shenouda SM, Widlansky ME, Chen K, Xu G, Holbrook M, Tabit CE, et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 124:444–453. <https://doi.org/10.1161/Circulationaha.110.014506>, 2011.

15. Thrainsdottir IS, Aspelund T, Thorgeirsson G, Gudnason V, Hardarson T, Malmberg K, et al. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study. *Diabetes Care* 28:612–616. <https://doi.org/10.2337/diacare.28.3.612>, 2005.

16. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: the Framingham study. *JAMA* 241:2035–2038. <https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290450033020>, 1979.
17. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am College Cardiol* 35:1628–1637. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00582-9](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00582-9), 2000.
18. van Melle JP, Bot M, De Jonge P, De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care* 33: 2084–2089. <https://doi.org/10.2337/dc10-0286>, 2010.
19. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 27:1879–1884. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.8.1879>, 2004.
20. Boonman-de Winter L, Rutten F, Cramer M, Landman M, Liem A, Rutten G, et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 55:2154–2162. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0>, 2012.
21. Zareini B, Rørth R, Holt A, Mogensen UM, Selmer C, Gislason G, et al. Heart failure and the prognostic impact and incidence of new-onset of diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 18:79. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0883-4>, 2019.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Incidence of Newly Diagnosed Diabetes. <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics-report/newly-diagnosed-diabetes.html> (21 April 2022).
23. Dauriz M, Targher G, Laroche C, Temporelli PL, Ferrari R, Anker S, et al. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA heart failure long-term registry. *Diabetes Care* 40:671–678. <https://doi.org/10.2337/dc16-2016>, 2017.
24. 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* 19:54–65. <https://doi.org/10.1002/ejhf.679>, 2017.
25. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 19:1574–1585. <https://doi.org/10.1002/ejhf.813>, 2017.
26. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Ryden L, Norhammar A. Type 2 diabetes and heart failure: characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res* 15:494–503. <https://doi.org/10.1177/1479164118794619>, 2018.
27. 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* 371:993–1004. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>, 2014.
28. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Circulation* 132:923–931. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>, 2015.
29. Johansson I, Dahlström U, Edner M, Näsman P, Ryden L, Norhammar A. Prognostic implications of type 2 diabetes mellitus in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am College Cardiol* 68:1404–1416. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.061>, 2016.
30. Kristensen SL, Jhund PS, Lee MM, Køber L, Solomon SD, Granger CB, et al. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes in patients with HFpEF and HFrEF and associated clinical outcomes. *Cardiovasc Drugs Ther* 31:545–549. <https://doi.org/10.1007/s10557-017-6754-x>, 2017.
31. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Östergren 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* 29:1377–1385. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153>, 2008.
32. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). *Circulation* 135:724–735. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593>, 2017.
33. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 362:777–781. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14285-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14285-7), 2003.
34. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail* 18: 613–625. <https://doi.org/10.1002/ejhf.566>, 2016.
35. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, 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. Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 23:352–380. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2115>, 2021.
36. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, McGuire DK, Butler J, Fonarow GC, et al. Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: the WATCH-DM risk score. *Diabetes Care* 42:2298–2306. <https://doi.org/10.2337/dc19-0587>, 2019.
37. Pandey A, Vaduganathan M, Patel KV, Ayers C, Ballantyne CM, Kosiborod MN, et al. Biomarker-based risk prediction of incident heart failure in pre-diabetes and diabetes. *Heart Fail* 9:215–223. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.10.013>, 2021.
38. Seferović P, Farmakis D, Bayes-Genis A, Gal TB, Böhm M, Chioncel O, et al. Biomarkers for the prediction of heart failure

- and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 24:1162–1170. <https://doi.org/10.1002/ejhf.2575>, 2022.
39. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, Cohen-Solal A, Diaz R, Filippatos G, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 400:1938–1952. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02076-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02076-1), 2022.
40. McMurray JJ, 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* 381:1995–2008. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303>, 2019.
41. 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* 383: 1413–1424. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2022190>, 2020.
42. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 385:1451–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>, 2021.
43. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 387:1089–98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>, 2022.
44. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 400:757–67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01429-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01429-5), 2022.
45. Vardeny O, Fang JC, Desai AS, Jhund PS, Claggett B, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med* 28:2504–11. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02102-9>, 2022.
46. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 44: 3627–3639, 2023.