

SIMPOSIO

Un aggiornamento sul trattamento dello scompenso cardiaco nelle persone con diabete: novità dalle linee guida ESC

An update on the treatment of heart failure in people with diabetes: news from the ESC guidelines

Franco Tuccinardi¹

¹ Unità di Endocrinologia e Diabetologia “Casa del Sole”, Formia.

Corresponding author: francot@tiscali.it

Abstract

heart failure (HF) therapy has become increasingly complex in recent years and important evidence from clinical studies has extended the therapeutic options available across the entire left ventricular ejection fraction (LVEF) spectrum. The 2023 update of the 2021 guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) on acute and chronic HF, confirms the use of sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors in HF with reduced ejection fraction (HFrEF) but establishes the role of these drugs also in therapy of HF with preserved (HFpEF) and mildly reduced ejection fraction (HFmrEF), and also in acute HF. The therapeutic value of finerenone, a new non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist (MRA) for reducing the risk of hospitalization for HF in patients with chronic renal failure and type 2 diabetes (DMT2), is also recognized.

KEY WORDS heart failure; SGLT2 inhibitors; finerenone; type 2 diabetes mellitus.

Riassunto

La terapia dello scompenso cardiaco (SC) sta diventando, negli ultimi anni, sempre più complessa e importanti evidenze dagli studi clinici hanno esteso le opzioni terapeutiche disponibili in tutto lo spettro della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). L'update del 2023 delle linee guida 2021 della Società Europea di Cardiologia (ESC) sullo scompenso cardiaco acuto e cronico, conferma l'utilizzo degli inibitori del cotrasportatore-2 sodio-glucosio (SGLT2) nello SC a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), ma consacra il ruolo di questi farmaci anche nella terapia dello SC a frazione di eiezione preservata (HFpEF) e lievemente ridotta (HFmrEF), e anche nello SC acuto. Viene inoltre riconosciuto il valore terapeutico di finerenone, un nuovo antagonista non steroideo dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA) per la riduzione del rischio di ricovero per SC in pazienti con insufficienza renale cronica e diabete tipo 2 (DMT2).



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Tuccinardi F. Un aggiornamento sul trattamento dello scompenso cardiaco nelle persone con diabete: novità dalle linee guida ESC. JAMD 27:68-74, 2024.

DOI 10.36171/jamd.24.27.1.9

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received March, 2024

Accepted April, 2024

Published May, 2024

Copyright © 2024 F. Tuccinardi. 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 project was funded by Boehringer Ingelheim Italia SpA.

Competing interest The Author declares no competing interests.

PAROLE CHIAVE scompenso cardiaco; SGLT2 inibitori; finerenone; diabete mellito tipo 2

Trattamento dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta

Le linee guida sono unanimi nel raccomandare la combinazione di 4 opzioni terapeutiche standard per il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), come segue: 1) inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI), bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) o inibitori del recettore dell'angiotensina-nepirilina (ARNI); 2) beta-bloccanti; 3) antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA); e 4) inibitori del cotrasportatore-2 sodio-glucosio (SGLT2)⁽¹⁾. L'utilizzo da subito della terapia di associazione di questi farmaci apporta maggiori benefici rispetto alla titolazione degli stessi. La sequenza iniziale della terapia va decisa in base alle caratteristiche del paziente valutando la pressione arteriosa, il ritmo e la frequenza cardiaca, la funzione renale ed il rischio di iperkaliemia. È importante ricordare che uno dei vantaggi dell'utilizzo degli SGLT2 inibitori è che, a differenza degli altri farmaci, non hanno bisogno di essere titolati (Figura 1).

SGLT2 inibitori

L'interesse per l'utilizzo degli SGLT2i nella terapia dello SC inizia sulla base delle evidenze derivate da quattro studi di outcome cardiovascolare (CVOTs) e cioè EMPA-REG⁽²⁾, CANVAS⁽³⁾, DECLARE-TIMI 58⁽⁴⁾, VERTIS CV⁽⁵⁾ che hanno valutato i benefici cardiovascolari (CV) in pazienti con diabete tipo 2 ottenendo riduzioni del rischio relativo di ricoveri per SC del 35%, 33%, 27%, 30%, rispettivamente. I risultati di questi studi randomizzati controllati (RCT) sulla riduzione di ricovero per SC hanno innescato l'attivazione di un programma di sperimentazione per valutare il beneficio su questo outcome in pazienti con HFrEF sia diabetici che non diabetici (DAPA-HF e EMPEROR-Reduced). Lo studio DAPA-HF⁽⁶⁾ con dapaglifozin versus placebo ha incluso pazienti di classe II-IV NYHA, con una LVEF $\leq 40\%$ e con un elevato valore di NT-proBNP. La terapia con dapaglifozin 10 mg una compressa al giorno (o.d.) ha ridotto del 26% rispetto al placebo il rischio dell'outcome primario che era un composito di peggioramento dello SC (ospedalizzazione o visita urgente con conseguente terapia endovenosa per lo SC) o

morte CV. Per i ricoveri per insufficienza cardiaca, la riduzione assoluta del rischio è stata di 3,8 per 100 pazienti anni di follow-up e il number need to treat (NNT) è stato di 27. Lo studio EMPEROR-Reduced⁽⁷⁾ ha valutato empaglifozin rispetto al placebo in pazienti con HFrEF con e senza diabete, con classe NYHA II-IV, e LVEF $\leq 40\%$ e un elevato valore di NT-proBNP. Empaglifozin 10 mg o.d. ha ridotto il rischio dell'esito primario, un composito di morte CV o ospedalizzazione per SC, del 25% rispetto al placebo (HR 0,75; IC 95%, 0,65-0,86). Questo effetto è stato coerente tra i pazienti con e senza diabete al basale. Una metanalisi degli studi DAPA-HF e EMPEROR-Reduced ha mostrato nei pazienti trattati con SGLT2i una riduzione consistente dell'ospedalizzazione per SC o della morte CV e della mortalità per tutte le cause senza una significativa eterogeneità tra gli studi⁽⁸⁾. Nello studio SOLOIST-WHF⁽⁹⁾ il sotaglifozin, un doppio inibitore SGLT1e SGLT2, ha ridotto significativamente il RR dell'esito primario composito (morte CV, ospedalizzazione per SC o visita urgente per SC) del 33% rispetto al placebo indipendentemente dalla LVEF in pazienti con diabete tipo 2 con recente ricovero in ospedale per peggioramento dello SC. L'effetto del trattamento è stato coerente in tutto lo spettro della LVEF. Pertanto, nelle linee guida ESC 2023, sotaglifozin è raccomandato insieme a dapaglifozin ed empaglifozin nei pazienti con HFrEF e diabete per ridurre la morte cardiovascolare e l'ospedalizzazione per SC.

Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina

Gli ACE-I sono stati la prima classe di farmaci che ha dimostrato di ridurre la mortalità e la morbilità e di migliorare i sintomi nei pazienti con HFrEF. Non vi è alcuna differenza di efficacia nei pazienti con e senza diabete. Poiché gli inibitori di RAS aumentano il rischio di iperkaliemia e possono compromettere acutamente la funzione renale, si consiglia la sorveglianza di routine dei livelli sierici di creatinina e potassio. Un'ampia metanalisi che includeva sette trial randomizzati ha valutato l'efficacia degli ACE inibitori in pazienti con SC o disfunzione sistolica ventricolare sinistra dopo infarto del miocardio e l'efficacia del trattamento attivo in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause non era differente nei pazienti con e senza DMT2⁽¹⁰⁾.

Bloccanti del recettore dell'angiotensina II

Il ruolo degli ARB nella gestione dell'HFrEF è cambiato negli ultimi anni e oggi sono raccomandati nei pazienti che non possono tollerare ARNI o ACE-Is a

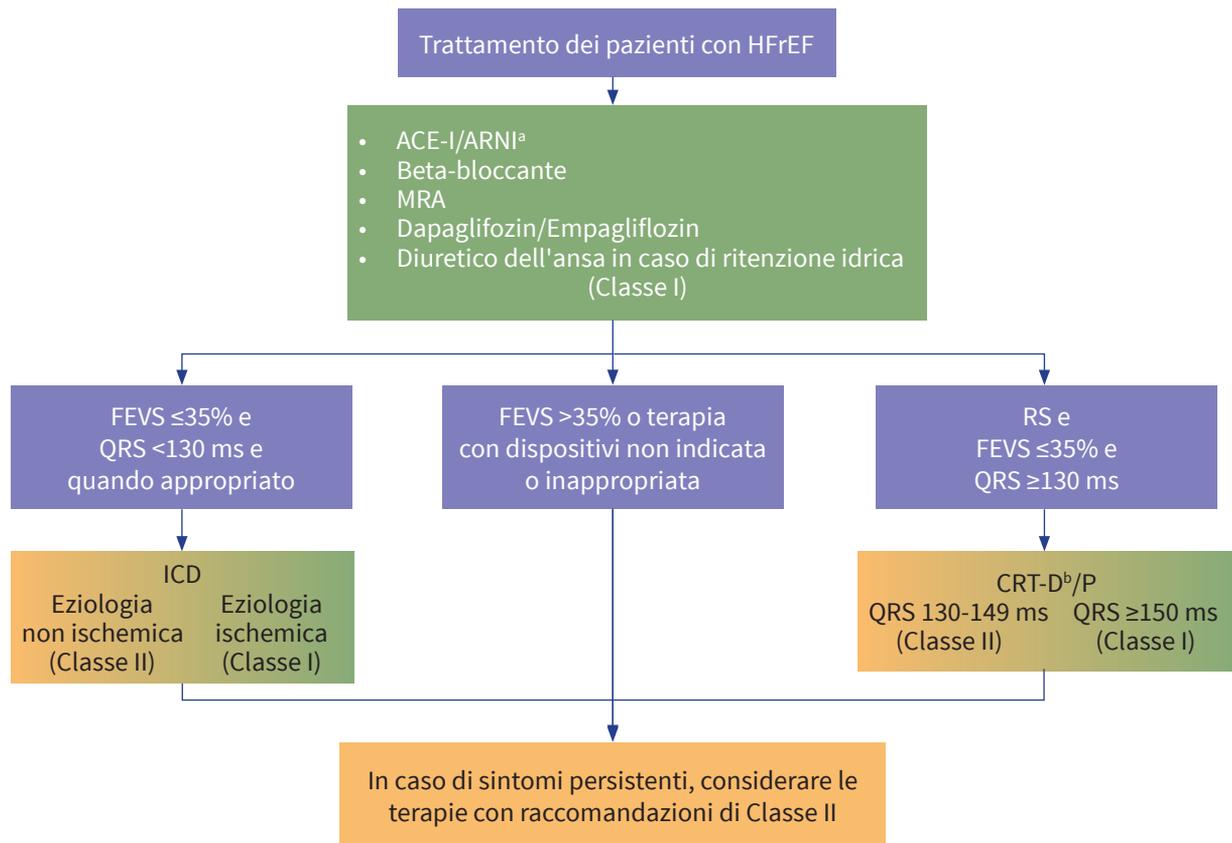


Figura 1 | Algoritmo terapeutico con indicazioni terapeutiche di Classe I per i pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta. Da: ⁽¹⁾.

causa di gravi effetti collaterali. Gli ARB hanno effetti terapeutici simili nei pazienti con HFrEF con o senza diabete. Lo studio CHARM ha dimostrato l'efficacia del candesartan nel ridurre il rischio di morte CV, ospedalizzazione per SC e mortalità per tutte le cause in pazienti con SC, indipendentemente dalla presenza di DMT2⁽¹¹⁾. È opportuno ricordare che l'utilizzo sia degli ACE inibitori che dei Sartani è associato ad un aumento rischio di iperkalemia.

ARNI

L'associazione sacubitril più valsartan è stata studiata nel trial PARADIGM-HF e qui si è dimostrata essere superiore rispetto all'ACE inibitore (enalapril) nella riduzione dell'endpoint primario (morte o ospedalizzazione per SC)⁽¹²⁾. Un'analisi dei sottogruppi ha documentato che l'efficacia del sacubitril/valsartan era simile nei pazienti con e senza DMT2.

Beta-bloccanti

Una serie di trial condotti in pazienti con SC, moderato o grave, hanno mostrato che l'utilizzo dei be-

ta-bloccanti, nei pazienti con DMT2 e SC, porta ad una significativa riduzione della morbilità e mortalità simile a quanto dimostrato anche nei pazienti senza diabete. Una metanalisi che ha valutato sette trial con il carvedilolo ha mostrato una simile riduzione del rischio di mortalità con il trattamento attivo sia nei pazienti con che senza DMT2⁽¹³⁾.

Antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi

I benefici in termini di riduzione di mortalità documentati dagli studi RALES⁽¹⁰⁾ ed EMPHASIS-HF trial ⁽¹¹⁾ che hanno valutato lo spironolattone e l'eplerenone, rispettivamente, erano presenti sia nei pazienti con che senza DMT2. Di interesse, l'eplerenone appare non aver rilevanti effetti metabolici rispetto allo spironolattone. Anche con questi farmaci è necessaria particolare cautela per il rischio di iperkalemia. Il finerenone, MRA non steroideo, non è stato studiato nei pazienti con HFrEF.

Diuretici

I diuretici sono generalmente utilizzati per trattare i sintomi e segni del sovraccarico di liquidi presenti

nei pazienti con SC. I diuretici tiazidici potrebbero portare ad un aumento della insulino-resistenza e quindi a un peggioramento del controllo glicemico.

Trattamento dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione lievemente ridotta

Ad oggi, nessun RCT definitivo ha valutato le terapie esclusivamente nei pazienti con SC a frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF). Tuttavia, i risultati delle analisi retrospettive degli RCT in pazienti con HFrEF o HFpEF indicano che i pazienti con una LVEF compresa tra il 40 e il 50% hanno beneficiato di terapie simili a quelle con LVEF \leq 40%. Nelle linee guida ESC 2021 non c'era alcuna raccomandazione all'uso degli SGLT2 inibitori nei pazienti con HFmrEF per la mancanza di studi a supporto. Da allora, tuttavia, sono stati pubblicati due studi, l'EMPEROR-Preserved con empagliflozin e il DELIVER con dapagliflozin, che hanno utilizzato gli inibitori di SGLT2 in pazienti con SC con LVEF $>$ 40%. I risultati di questi studi hanno giustificato un aggiornamento delle raccomandazioni sia per l'HFmrEF che per HFpEF per l'uso di empagliflozin o dapagliflozin per la riduzione del rischio di ospedalizzazione per SC o mortalità CV.⁽¹⁴⁾

Trattamento dell'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata

A differenza dello HFrEF, nessun trattamento si era mostrato in grado di ridurre in modo convincente la morbilità e la mortalità nei pazienti con frazione d'eiezione preservata, se non i diuretici utilizzati al fine di alleviare i segni e i sintomi di congestione. Oggi abbiamo, per la prima volta, una indicazione molto forte per l'uso degli SGLT2 inibitori nelle persone con una frazione di eiezione $>$ 40%. Queste indicazioni derivano dalle evidenze di RCT come lo studio EMPEROR-Preserved⁽¹⁵⁾ con empagliflozin e lo studio DELIVER⁽¹⁶⁾ con dapagliflozin. Lo studio EMPEROR - preserved ha incluso pazienti con NYHA di classe II-IV, un LVEF $>$ 40% e un elevato NT-proBNP ($>$ 300 pg/mL nel ritmo sinusale; $>$ 900 pg/mL nella fibrillazione atriale (FA)). Rispetto al placebo, empagliflozin ha ridotto del 21% il rischio di esito primario, un composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, che era principalmente correlato a un rischio inferiore del 29% di ospedalizzazione per

scompenso cardiaco. Lo studio DELIVER ha incluso 6263 pazienti con classe NYHA II-IV, un LVEF $>$ 40%, un elevato NT-proBNP ($>$ 300 pg/mL nel ritmo sinusale; $>$ 600 pg/mL nella FA) e un eGFR \geq 25 mL/min/1,73 m². Rispetto al placebo, dapagliflozin ha ridotto del 18% l'esito primario, un composito di peggioramento della morte per SC o mortalità cardiovascolare, principalmente a causa di una riduzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Questo effetto era indipendente dallo stato del diabete. Sia nello studio DELIVER che nello studio EMPEROR Preserved non si raggiunge una significativa riduzione della mortalità CV ma va anche osservato che questa popolazione ha un event rate in termini di mortalità CV relativamente più bassa della popolazione con HFrEF e quindi sarebbero stati necessari trial molto più lunghi per poter dimostrare anche la riduzione della mortalità CV. Tuttavia un'analisi aggregata degli studi DAPA-HF e DELIVER ha evidenziato una riduzione significativa della mortalità CV (HR=0,86; P=0,01) E ancora in una metanalisi di 5 studi RCT con SGLT2 inibitori (DAPA-HF, DELIVER, EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced, SOLOIST-WHF) che ha arruolato più di 20.000 partecipanti, viene raggiunta una significativa riduzione della mortalità CV del 13%⁽¹⁷⁾.

Trattamento dello scompenso cardiaco acuto

L'aggiornamento delle linee guida ESC 2021 ha aggiunto al trattamento standard dello SC acuto anche gli SGLT2 inibitori in base ai dati derivati, principalmente, dello studio EMPULSE. In questo studio l'inizio precoce di empagliflozin, entro le prime 72 ore successive al ricovero e una volta raggiunta la stabilità emodinamica, era sicuro e ha mostrato efficacia migliorando un outcome composito gerarchico (metodo *win-ratio*) comprendente mortalità, nuovi ricoveri per scompenso cardiaco e qualità della vita a 90 giorni. L'efficacia era indipendente dalla LVEF e dallo stato di diabete⁽¹⁸⁾.

Nuove raccomandazioni per la prevenzione dello SC nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) e diabete mellito tipo 2

Sempre nell'Update delle linee guida ESC 2021, per lo SC, vengono inserite nuove raccomandazioni per

la prevenzione dello scompenso in pazienti con insufficienza renale cronica e diabete tipo 2, che, come noto, sono popolazioni con un rischio particolarmente elevato di sviluppare SC. Queste raccomandazioni sono frutto di nuove evidenze derivate da studi clinici effettuati con SGLT2 inibitori e con il finerenone, MRA non steroideo, in questa tipologia di pazienti.

SGLT2 inibitori

L'indicazione all'uso degli SGLT2i nei pazienti con CKD e DMT2 per la prevenzione dello SC è derivata dalle evidenze di due studi pubblicati di recente. Il primo studio è il DAPA-CKD, che ha incluso pazienti diabetici e non diabetici con un rapporto albumina urinaria/creatinina ≥ 200 mg/g e un eGFR di 25-75 ml/min/1,73 m², assegnati in modo casuale 1:1 a dapagliflozin 10 mg una volta al giorno o a placebo⁽¹⁹⁾. Durante un follow-up mediano di 2,4 anni, la riduzione dell'outcome primario, un composito di declino sostenuto dell'eGFR $\geq 50\%$, insufficienza renale allo stadio terminale o morte renale o CV, è stata del 39% nel gruppo dapagliflozin rispetto al placebo e inoltre, l'outcome secondario di ospedalizzazione per HF o morte CV, è stato ridotto del 29% da dapagliflozin rispetto al placebo. Il secondo studio è l'EMPA-KIDNEY che ha arruolato pazienti con CKD con eGFR 20-45 ml/min/1,73 m², anche in assenza di albuminuria, o con un eGFR di 45-90 ml/min/1,73 m² e un rapporto albumina urinaria/creatinina ≥ 200 mg/g. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a empagliflozin 10 mg una volta al giorno o a placebo⁽²⁰⁾. Durante un follow-up mediano di 2,0 anni, è stata osservata una riduzione dell'endpoint primario rappresentato da un composito di progressione della malattia renale o di morte per cause CV. Il rischio di ospedalizzazione per HF o di morte per cause CV non è stato ridotto in modo significativo (HR 0,84, IC al 95%: 0,67-1,07; P=0,15).

Finerenone

L'utilizzo del finerenone, MRA non steroideo, per la prevenzione dell'ospedalizzazione da SC nei pazienti con CKD e DMT2 è frutto delle evidenze di due studi clinici: FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD. Lo studio FIDELIO-DKD ha arruolato 5734 pazienti con un rapporto albumina urinaria/creatinina di 30-300 mg/g, un eGFR di 25-60 ml/min/1,73 m² e retinopatia diabetica, oppure un rapporto albumina urinaria/creatinina di 300-5000 mg/g e un eGFR

di 25-75 ml/min/1,73m². L'outcome primario dello studio che era un composito di insufficienza renale, una diminuzione sostenuta di $\geq 40\%$ dell'eGFR rispetto al basale in un periodo di ≥ 4 settimane, o morte per cause renali è stato ridotto dal finerenone rispetto al placebo del 18% durante un follow-up mediano di 2,6 anni. L'outcome secondario, che era un composito di mortalità CV, infarto non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per SC, è stato ridotto del 14% rispetto al placebo⁽²¹⁾. Nello studio FIGARO-DKD, l'outcome primario, era un composito di morte per CV, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale o ricovero per SC⁽²²⁾. Lo studio ha arruolato pazienti adulti con DMT2 e CKD trattati con un inibitore del sistema renina-angiotensina alla dose massima tollerata. A un follow-up mediano di 3,4 anni l'outcome primario è risultato inferiore nel braccio finerenone rispetto al placebo del 23%. Il beneficio è stato determinato da una riduzione dell'incidenza di ricoveri per HF con il finerenone rispetto al placebo del 29%⁽²³⁾. Una *pool analysis* pre-specificata degli studi FIDELIO-DKD e FIGARO-DKD ha mostrato una riduzione dell'outcome CV composito, comprendente morte CV, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale e ricoveri per SC del 14% e una riduzione dei soli ricoveri per SC del 22% con il finerenone rispetto al placebo⁽²⁴⁾. Quindi, come per gli SGLT2 inibitori, il finerenone viene raccomandato nei pazienti diabetici con insufficienza renale cronica per la prevenzione dei ricoveri per SC.

Quali farmaci anti-iperglicemici vanno utilizzati nel paziente con diabete tipo 2 e scompenso cardiaco?

Nelle linee guida AMD-SID 2022 si raccomanda l'uso degli inibitori di SGLT-2 come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine di pazienti con diabete tipo 2 con scompenso cardiaco. Gli analoghi recettoriali di GLP-1 e metformina dovrebbero essere considerati come farmaci di seconda scelta, mentre gli DPP-4i, acarbiosio ed insulina come farmaci di terza scelta. Sulfaniluree e glinidi non sono raccomandati per la terapia del diabete tipo 2 associato a SC.⁽²⁵⁾ Nella tabella 1 vengono riportate le raccomandazioni ESC sui farmaci antidiabetici da utilizzare per ridurre l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con diabete tipo 2 con o senza insufficienza cardiaca.

Tabella 1 | Raccomandazioni ESC 2023.

Raccomandazioni per l'uso di farmaci ipoglicemizzanti per ridurre l'ospedalizzazione per SC in pazienti con diabete tipo 2 con o senza SC preesistente
Gli inibitori SGLT2 (empagliflozin, canagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin o sotagliflozin) sono raccomandati in pazienti con DT2 con multipli fattori di rischio ASCVD o ASCVD stabilizzato per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC.
Gli inibitori SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin o sotagliflozina) sono raccomandati in pazienti con DT2 e HFREF per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC e morte CV.
Empagliflozin o dapagliflozin sono raccomandati in pazienti con DT2 e LVEF >40% (HFmrEF e HFpEF) per ridurre il rischio di ospedalizzazione per SC o morte CV.
Raccomandazioni per utilizzo di ulteriori agenti ipoglicemizzanti con sicurezza dimostrata per l'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con diabete tipo 2 se è necessario un ulteriore controllo glicemico
GLP-1 RA (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide ER, dulaglutide, efpeglenatide) hanno un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per SC e dovrebbero essere considerati per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti con DMT2 a rischio di o con SC.
Gli inibitori DPP-4 (sitagliptin e linagliptin) hanno un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per SC e dovrebbero essere considerati per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti con DMT2 a rischio di o con SC.
Le insuline basali (glargine e degludec) hanno un effetto neutro sul rischio di ospedalizzazione per SC e dovrebbero essere considerati per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti con DMT2 a rischio di o con SC.
La metformina dovrebbe essere considerata per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti con DT2 e SC.
Raccomandazioni per farmaci ipoglicemizzanti con un aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con diabete tipo 2
Il pioglitazone è associato ad un aumento del rischio di SC incidente in pazienti con diabete e non è raccomandato per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti a rischio di SC (o con SC precedente).
L'inibitore DPP-4 saxagliptin è associato ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per SC in pazienti con diabete e non è raccomandato per il trattamento ipoglicemizzante in pazienti a rischio di SC (o con SC precedente).
Raccomandazioni per considerazioni speciali
Si raccomanda di passare da trattamenti ipoglicemizzanti senza beneficio CV provato o sicurezza provata ad agenti con beneficio CV provato.

Modificata da⁽²⁶⁾.

Conclusioni

L'aggiornamento del novembre 2023 delle linee guida ESC 2021 è principalmente giustificato dalle evidenze di beneficio degli SGLT2 inibitori, dimostrato in studi recenti, nei pazienti con frazione di eiezione lievemente ridotta (HFmrEF) e preservata (HFpEF), e nello scompenso cardiaco acuto. Nelle linee guida rimangono confermate le raccomandazioni per il trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta basate su quattro pilastri fondamentali con una raccomandazione di Classe I: ACE inibitori, ARB o ARNI; beta-bloccanti; antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA); e due inibitori di SGLT2 (dapagliflozin ed empagliflozin). Vengono inoltre inserite raccomandazioni sull'uso del finerenone, un antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi non steroideo, per ridurre il rischio di ospedalizzazione da scompenso cardiaco in pazienti con insufficienza renale cronica e diabete tipo 2.

Bibliografia

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in Eur Heart J. Oct Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368, 2021.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720, 2015.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925, 2017.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389, 2019.
- Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 383(15):1425-1435. doi:10.1056/NEJMoa2004967, 2020.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med 381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303, 2019.

7. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190, 2020.
8. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, 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* 396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9, 2020.
9. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 384(2):117-128. doi:10.1056/NEJMoa2030183, 2021.
10. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 41(9):1529-1538. doi:10.1016/s0735-1097(03)00262-6, 2003.
11. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 20(8):1230-1239. doi:10.1002/ejhf.1149, 2018.
12. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 371(11):993-1004. doi:10.1056/NEJMoa1409077, 2014.
13. Bell DS, Lukas MA, Holdbrook FK, Fowler MB. The effect of carvedilol on mortality risk in heart failure patients with diabetes: results of a meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 22(2):287-296. doi:10.1185/030079906X80459, 2006.
14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure [published correction appears in *Eur Heart J*. 2024 Jan 1;45(1):53]. *Eur Heart J* 44(37):3627-3639. doi:10.1093/eurheartj/ehad195, 2023.
15. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038, 2021.
16. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 387(12):1089-1098. doi:10.1056/NEJMoa2206286, 2022.
17. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials [published correction appears in *Lancet*. 2023 Jan 14;401(10371):104]. *Lancet* 400(10354):757-767. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5, 2022.
18. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 28(3):568-574. doi:10.1038/s41591-021-01659-1, 2022.
19. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816, 2020.
20. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233, 2023.
21. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 383(23):2219-2229. doi:10.1056/NEJMoa2025845, 2020.
22. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 341(10):709-717. doi:10.1056/NEJM199909023411001, 1999.
23. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 385(24):2252-2263. doi:10.1056/NEJMoa2110956, 2021.
24. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 43(6):474-484. doi:10.1093/eurheartj/ehab777, 2022.
25. E. Mannucci, R. Candido, L. delle Monache, M. Gallo, A. Giaccari, M.L. Masini, A. Mazzone, G. Medea, B. Pintaudi, G. Targher, M. Trento, G. Turchetti, V. Lorenzoni, M. Monami (2021). Linee Guida per la terapia del diabete mellito di tipo 2. *JAMD* 24(3):232-240. doi:10.36171/jamd21.24.3.6, 2021.
26. Marx N, Federici M, Schütt K, et al., 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes: Developed by the task force on the management of cardiovascular disease in patients with diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* 44(39):4043–4140, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>, 2023.