

RESEARCH ARTICLE

## Scompenso cardiaco nel paziente con diabete in Campania (SCO.DIA.C.)

### Heart failure in patients with diabetes in Campania

**A. Botta<sup>1</sup>, V. Carbone<sup>2</sup>, G. Carella<sup>2,3</sup>, A. Del Buono<sup>4</sup>, M. De Luca<sup>5</sup>, G. Di Giovanni<sup>6</sup>, V. Guardasole<sup>5</sup>, F. Guarnaccia<sup>7</sup>, E. Lapice<sup>2,8</sup>, E. Martedì<sup>9</sup>, G. Memoli<sup>10</sup>, D. Oliva<sup>11</sup>, U. Oliviero<sup>5</sup>, G. Romano<sup>12</sup>**

<sup>1</sup>AORN S.G. Moscati, Avellino. <sup>2</sup>ASL Salerno. <sup>3</sup>ASL NA3 sud, Napoli. <sup>4</sup>DS 14 - Centro Diabetologico di Cellole, ASL Caserta. <sup>5</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Immunologia Clinica, Patologia Clinica e Malattie Infettive, AOU "Federico II", Napoli. <sup>6</sup>Loreto Crispi, DSB 24, ASL NA1. <sup>7</sup>Centro Angiocard, ASL NA2 Nord, Napoli. <sup>8</sup>Asl Caserta. <sup>9</sup>Centro AID-Portici (NA). <sup>10</sup>Centro Antidiabete S. Luca, Ariano Irpino (AV). <sup>11</sup>Centro Conti, Cava dei Tirreni (SA). <sup>12</sup>Diabetologia, Distretto Sanitario di Acerra, ASL NA2 Nord, Napoli.

Corresponding author: [ugo.oliviero@unina.it](mailto:ugo.oliviero@unina.it)

### Abstract

Heart Failure (HF) and Type 2 Diabetes Mellitus (T2D) are important clinical conditions that often coexist, mutually influencing intra- and extra-hospital morbidity and mortality. In order to characterize the diagnostic and therapeutic management of patients with HF and T2D, a retrospective observational study was conducted on database of the last 12 months in 8 Campania Diabetology Centers. 164 patients were affected by HF and T2D. Among them, 123 patients had a medical record with reproducible data and were recruited for the study. Diabetic patients were divided into three groups: group A included patients with preserved ejection fraction (EF) (> 50 %), group B patients with mid-range EF (40-49%) and the group C patients with reduced EF (< 40%). All patients had performed ECG and echocardiography, repeated every 6 months; 41 patients (33% of the sample) also performed a cardiac Holter. The most frequent causes of HF were ischemic heart disease and hypertension. After a 12 months follow up, the clinical and laboratory parameters and the treatments adopted were re-evaluated. The antidiabetic drugs resulted modified with a reduction in the use of metformin, sulfonylureas, glinids and pioglitazone; at the same time a greater use of gliptins, gliflozines and GLP1 AR and a lower use of insulin therapy was observed. Cardiological therapy was modified with a greater use of diuretics and nitrates and a reduction of ACEI and ARB, probably due to the use of sacubitril/valsartan association in the group of patients with reduced EF. According to the recent guidelines, antidiabetic therapy must be tailored to the characteristics of the patients with diabetes and heart failure, preferring the use of molecules that have shown a cardiovascular protection effect or, secondarily, those with cardiovascular neutrality. Similarly, cardiological therapies have to consider the type of antidiabetic agents used and benefit from molecules that impact clinical symptoms and natural history. Finally, the approach to the patients with both the pathologies must necessarily



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** A. Botta, V. Carbone, G. Carella, A. Del Buono, M. De Luca, G. Di Giovanni, V. Guardasole, F. Guarnaccia, E. Lapice, E. Martedì, G. Memoli, D. Oliva, U. Oliviero, G. Romano (2019). Scompenso cardiaco nel paziente con diabete in Campania (SCO.DIA.C.). JAMD Vol. 22/4

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** July, 2019

**Accepted** October, 2019

**Published** November, 2019

**Copyright** © 2019 Botta et al. 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.

**Competing interest** The Authors declare no competing interests.

take place in the healthcare districts and absolutely be multidisciplinary and integrated, involving firstly Diabetologists and Cardiologists, but also other professional roles (nurses, psychologists, physiotherapists, caregivers) operating in the territorial healthcare services.

**KEY WORDS** diabetes mellitus; heart failure; ejection fraction.

## Riassunto

Scompenso Cardiaco (SC) e Diabete Mellito di tipo 2 (DMT2) sono importanti condizioni cliniche che molto spesso coesistono, influenzando reciprocamente morbilità e mortalità intra- ed extraospedaliera. Allo scopo di caratterizzare il percorso diagnostico-terapeutico correntemente utilizzato nella pratica clinica ambulatoriale in pazienti con SC e DMT2, è stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo sul database degli ultimi 12 mesi in 8 Centri di Diabetologia della Campania. Sono stati individuati 164 pazienti affetti da SC e DMT2. Tra essi, 123 pazienti avevano una cartella clinica con dati riproducibili e sono stati reclutati per lo studio. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: il gruppo A includeva pazienti con SC a frazione di eiezione (F.E.) conservata (>50%), il gruppo B pazienti con F.E. mid-range (F.E.40-49%) ed il gruppo C pazienti con F.E. ridotta (<40%). Tutti i pazienti avevano eseguito nell'ultimo anno ECG ed Ecodopplergrafia cardiaca, che mediamente venivano ripetuti ogni 6 mesi; 41 pazienti (33% del campione) aveva eseguito anche un Holter cardiaco. Le cause più frequenti di SC sono risultate la cardiopatia ischemica e l'ipertensione arteriosa. Dopo un anno di follow up sono stati rivalutati i parametri clinici e laboratoristici della popolazione studiata e le modifiche terapeutiche.

La terapia ipoglicemizzante è risultata modificata rispetto all'arruolamento con una riduzione dell'uso di metformina, sulfaniluree, glinidi e pioglitazone; contemporaneamente si è osservato un maggior uso di gliptine, gliflozine e GLP1 AR, che coincideva con un minor ricorso a terapia insulinica.

La terapia cardiologica è risultata modificata con un maggior uso di diuretici, nitrati ed una contemporanea riduzione di ACEI e ARB, probabilmente determinata dall'utilizzo dell'associazione sacubitril/valsartan nel gruppo di pazienti a FE ridotta.

In conclusione, un approccio multidisciplinare ed integrato, che coinvolga in prima istanza Diabetologi e Cardiologi Ambulatoriali, ma anche altre figure professionali (operatori sanitari, psicologi, fisioterapia,

pisti, caregivers) operanti sul territorio, consente di migliorare l'aderenza alle linee guida nei pazienti con diabete e scompenso cardiaco, con le relative implicazioni su storia naturale prognosi.

**PAROLE CHIAVE** scompenso cardiaco; diabete mellito; frazione di eiezione.

## Premessa

Pur essendo una malattia cronica e invalidante, rappresentando la prima causa di ricovero tra gli ultra 65enni e la prima causa di morte in Italia tra le patologie cardiovascolari, lo Scompenso Cardiaco (SC) rimane una patologia cui non si dedica abbastanza attenzione. In Italia ne è affetto l'1,7% della popolazione, ovvero circa 1 milione di persone [fino a 3 milioni se consideriamo le forme latenti e misconosciute<sup>(1)</sup>], con un'incidenza di 200.000 nuovi casi all'anno, dati peraltro in crescita per via del miglioramento dei protocolli di trattamento delle patologie acute, ad esempio l'infarto miocardico, e croniche come l'ipertensione. La prevalenza cresce in maniera esponenziale con l'età: lo SC è più frequente negli anziani e raddoppia per ogni decade di età dopo i 45 anni passando dal 2% tra i 40 e i 59 anni, al 5% tra i 60 ed i 69 anni, ad oltre il 10% dopo i 70 anni, fino al 20% dopo gli 80 anni. La mortalità nello scompenso cardiaco è molto alta: circa il 50% dei pazienti con SC muore dopo 4-5 anni dalla diagnosi<sup>(2)</sup>. Le prime cause di scompenso sono la cardiopatia ischemica e la cardiopatia ipertensiva, mentre sono in diminuzione le cardiopatie valvolari, la cui incidenza si è ridotta grazie a un sapiente uso delle terapie antibiotiche. La spesa ospedaliera annua in Italia per tale patologia è pari a 570 milioni di euro (165 mila ricoveri ogni anno, 500 al giorno, con una mortalità a un anno dalla dimissione del 20-30%), mentre quella complessiva (comprensiva di quella extraospedaliera) è pari a 780 milioni di euro (1,4% della spesa sanitaria complessiva). L'impatto socio-economico della patologia è determinato anche dal significativo decadimento della qualità di vita, che limita progressivamente le attività quotidiane fino a costringere i pazienti più gravi in poltrona o a letto. Come lo Scompenso Cardiaco anche il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) è un importante problema di salute pubblica, soprattutto per quanto attiene l'incremento progressivo di prevalenza ed incidenza. Le due patologie molto spesso coesistono, influenzando reciprocamente morbilità e mortalità intra- ed extraospedaliera. La probabilità di SC è doppia nei maschi e quintuplicata nelle donne con DMT2, come

si evince dallo studio Framingham, indipendentemente dalla presenza di coronaropatia o ipertensione arteriosa<sup>(3)</sup>. Dati italiani dimostrano che il 12% dei pazienti con DMT2 è affetto da SC e il 30% dei ricoverati per SC è diabetico<sup>(4)</sup>. Analogamente, un'analisi post-hoc dello studio CHARM (Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction), dimostra che il numero delle ospedalizzazioni per SC è doppio nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici<sup>(5)</sup>, dato confermato anche nello studio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)<sup>(6)</sup>. Se da una parte vi è la condivisione di alcune condizioni di rischio (ipertensione arteriosa, coronaropatia, disfunzione renale, obesità) dall'altra il DMT2 può contribuire con meccanismi indipendenti alla comparsa di SC attraverso quella patologia cardiaca identificata come cardiomiopatia diabetica.

È fondamentale condividere i principi di una corretta prevenzione, che può essere eseguita formulando una diagnosi precoce dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico ed eseguendo un trattamento tempestivo ed adeguato, che abbia come obiettivo il controllo del peso corporeo, dei valori pressori, della prevenzione e trattamento della cardiopatia ischemica. Scopo del nostro studio è stato verificare il percorso diagnostico terapeutico utilizzato correttamente nella pratica clinica ambulatoriale nel paziente con diabete e scompenso cardiaco, l'appropriatezza gestionale e terapeutica e l'approccio multidisciplinare adottato.

## Materiale e metodi

È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo in 8 Centri di Diabetologia della Regione Campania, selezionando 164 pazienti affetti da scompenso cardiaco e diabete mellito di tipo 2 affetti agli ambulatori di diabetologia negli ultimi due anni e seguiti per almeno un anno. 41 pazienti che avevano una cartella clinica con dati non riproducibili sono stati esclusi dallo studio. I pazienti sono stati suddivisi in tre gruppi: il gruppo A includeva 33 pazienti con frazione di eiezione (FE) conservata (>50%), il gruppo B 39 pazienti con FE mid-range (FE40-49%) ed il gruppo C 51 pazienti con FE ridotta (<40%), così come prevedono le correnti Linee Guida Europee<sup>(7)</sup>. I pazienti hanno eseguito periodiche visite cardiologiche (in maggior numero nel gruppo con FE ridotta) e diabetologiche (3 volte l'anno in tutti i 3 gruppi considerati), nel corso delle quali si è ricercato un target di HbA1c di 53 mmol/L nel gruppo A, di 55 mmol/L nel gruppo B e di 56 mmol/L nel

gruppo C, formato da pazienti più fragili e con una durata e gravità maggiore di malattia cardiologica. L'ecocardiografia è stata eseguita almeno due volte l'anno, 41 pazienti hanno eseguito anche Holter cardiaco. Sono stati raccolti parametri clinici e laboratoristici, durata di malattia, numero di accessi ambulatoriali, comorbidità e complicanze, patogenesi dello scompenso, terapia in corso. I dati relativi alla prima visita, che coincideva con l'arruolamento, ed al termine dello studio, dopo dodici mesi di follow up, sono stati analizzati.

I test statistici utilizzati per valutare le differenze fra i tre gruppi sono stati il test T di Student e il test del chi quadro. Un valore di  $P < 0.05$  è stato considerato statisticamente significativo.

## Risultati

In tabella 1 sono riportati parametri clinici e laboratoristici della popolazione studiata, durata di malattia e numero di accessi in un anno agli ambulatori di diabetologia e cardiologia. I 123 pazienti ammessi allo studio (63 di sesso maschile e 60 di sesso femminile) avevano un'età media di  $70 \pm 9$  anni, durata della malattia diabetica  $17 \pm 10$  anni; durata dello scompenso cardiaco  $28 \pm 6$  mesi. I pazienti con FE ridotta mostravano la maggior durata dello scompenso cardiaco e valori di BNP significativamente più alti rispetto a quelli con FE preservata o Mid Range ( $p < 0.05$ ). Il target di HbA1c era diverso nei 3 gruppi considerati: nel gruppo a FE ridotta si è osservata la minore discrepanza tra i valori di HbA1c desiderabili e quelli effettivamente raggiunti ( $56 \pm 2$  vs  $57 \pm 5$  mmol/L), con differenze non significative rispetto agli altri 2 gruppi.

In tabella 2 è mostrata la presenza di comorbidità (ipertensione arteriosa, pregresso ictus cerebri, pregresso IMA) e complicanze (arteriopatia obliterante periferica, nefropatia diabetica, retinopatia diabetica, piede diabetico). La comorbidità più frequente nell'intera popolazione di pazienti è risultata l'ipertensione arteriosa (71%) laddove, nel sottogruppo a FE ridotta, la comorbidità più frequente è risultata la cardiopatia ischemica (presente nel 73% dei pazienti, percentuale significativamente maggiore rispetto ai gruppi A e B,  $p < 0.05$ ). Tra le complicanze, la più frequente era la nefropatia diabetica (45 pazienti su 123, 37% dell'intero campione), seguita dalla retinopatia diabetica (26/123 pazienti, pari al 21% dell'intero campione) e dall'arteriopatia obliterante periferica (25/123 pazienti, pari al 20% dell'intero campione). Meno frequente il piede diabetico, osservato in 8 pazienti (7% della popolazione).

**Tabella 1** | Parametri clinici e laboratoristici di 123 pazienti con diabete mellito e insufficienza cardiaca.

	Gruppo A+B+C N=123	Gruppo A (FE conservata) N=33	Gruppo B (FE mid-range) N=39	Gruppo C (FE ridotta) N=51	P
Sesso (M/F)	63/60	15/18	20/19	28/23	NS
Età (anni)	70 ± 9	75 ± 6	69 ± 8	68 ± 8	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31 ± 5	33 ± 4	30 ± 6	30 ± 6	NS
Pressione Arteriosa Sistolica/Diastolica	138 ± 12/81 ± 10	145 ± 7/85 ± 6	141 ± 10/79 ± 9	136 ± 10/76 ± 7	NS
Durata diabete (anni)	17 ± 10	20 ± 7	16 ± 9	16 ± 11	NS
Glicemia (mg/dl)	164 ± 73	161 ± 90	154 ± 72	173 ± 61	NS
HbA1c (mmol/L)	60 ± 6	66 ± 3	59 ± 6	57 ± 5	NS
HbA1c target (mmol/L)	55 ± 3	53 ± 3	55 ± 3	56 ± 2	NS
Durata scompenso cardiaco (mesi)	28 ± 6	14 ± 5 *	27 ± 5 *	37 ± 4 *	<0.05 *
Frazione di eiezione (%)	43 ± 13	54 ± 5 *	47 ± 3 *	34 ± 4 *	<0.05 *
BNP (pmol/ml)	610 ± 388	235 ± 182 *	413 ± 214 *	928 ± 119 *	<0.05 *
Colesterolo totale (mg/dl)	157 ± 49	157 ± 46	152 ± 48	161 ± 55	NS
Colesterolo LDL (mg/dl)	88 ± 33	99 ± 27	84 ± 26	85 ± 27	NS
Colesterolo HDL (mg/dl)	42 ± 9	45 ± 5	43 ± 7	40 ± 8	NS
Trigliceridi (mg/dl)	154 ± 65	141 ± 43	141 ± 63	172 ± 50	NS
Creatininemia (mg/dl)	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,4	1,7 ± 0,2	NS
N° di accessi	4 ± 3	5 ± 2	3 ± 1	7 ± 2	NS

Dati espressi come media ± DS.

Dati comparati con il test T-Student. P value <0.05 è considerato statisticamente significativo.

**Tabella 2** | Comorbidità e complicanze in 123 pazienti affetti da diabete mellito e insufficienza cardiaca.

	Gruppo A + B+ C N = 123	Gruppo A (FE conservata) N = 33	Gruppo B (FE mid-range) N = 39	Gruppo C (FE ridotta) N = 51	P
Iperensione arteriosa	88 (71%)	26 (79%)	27 (69%)	35 (67%)	NS
Pregresso Ictus	15 (12%)	2 (6%)	5 (13%)	8 (17%)	NS
Cardiopatia ischemica: pregresso IMA	71 (58%)	13 (43%) *	21 (54%) *	37 (73%) *	<0,05 *
Bypass post-IMA	18 (15%)	3 (9%)	6 (15%)	9 (18%)	NS
PTCA post-IMA	47 (38%)	9 (27%)	15 (38%)	23 (45%)	NS
Arteriopatia obliterante periferica	25 (20%)	6 (18%)	7 (18%)	12 (24%)	NS
A.O.P. in bypass	8 (7%)	2 (6%)	4 (10%)	2 (4%)	NS
A.O.P. in PTA	11 (9%)	3 (9%)	3 (8%)	5 (10%)	NS
Nefropatia diabetica	45 (37%)	13 (39%)	12 (31%)	20 (39%)	NS
Retinopatia diabetica	26 (21%)	5 (15%)	7 (18%)	14 (27%)	NS
Piede diabetico	8 (7%)	1 (3%)	3 (8%)	4 (8%)	NS

\* Dati comparati con il test del chi quadro. P value <0.05 è considerato statisticamente significativo.

In tabella 3 è riportata la patogenesi dello scompenso (cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa cardiomiopatie, valvulopatie). La cardiopatia ischemica, diagnosi presente in 47 pazienti (58% della popolazione studiata) è risultata la causa più frequente, seguita dall'ipertensione arteriosa (38 pazienti, pari al 31% del cam-

pione), dalle cardiomiopatie (15 pazienti, pari al 12%) e dalle valvulopatie (12 pazienti, pari al 10%). Analizzando in dettaglio i 3 gruppi studiati, si è osservata una prevalente patogenesi ischemica nel gruppo C (34/51 pazienti, pari al 66%) e nel gruppo B (16/39 pazienti, pari al 41%), con differenze significative rispetto al gruppo A

**Tabella 3** | Patogenesi dello scompenso cardiaco in 123 pazienti con diabete mellito.

	Gruppo A+B+C N=123	Gruppo A (FE conservata) N= 33	Gruppo B (FE mid-range) N= 39	Gruppo C (FE ridotta) N= 51	P
Cardiopatía ischemica	58 (47%)	8 (24%)*	16 (41%)*	34 (66%)*	<0.05*
Iperensione arteriosa	38 (31%)	18 (55%)*	13 (34%)*	7 (14%)*	< 0.05*
Cardiomiopatie	15 (12%)	4 (12%)	6 (15%)	5 (10%)	NS
Valvulopatie	12 (10%)	3 (9%)	4 (10%)	5 (10%)	NS

Dati comparati con test del chi quadro. P value <0.05 è considerato statisticamente significativo.

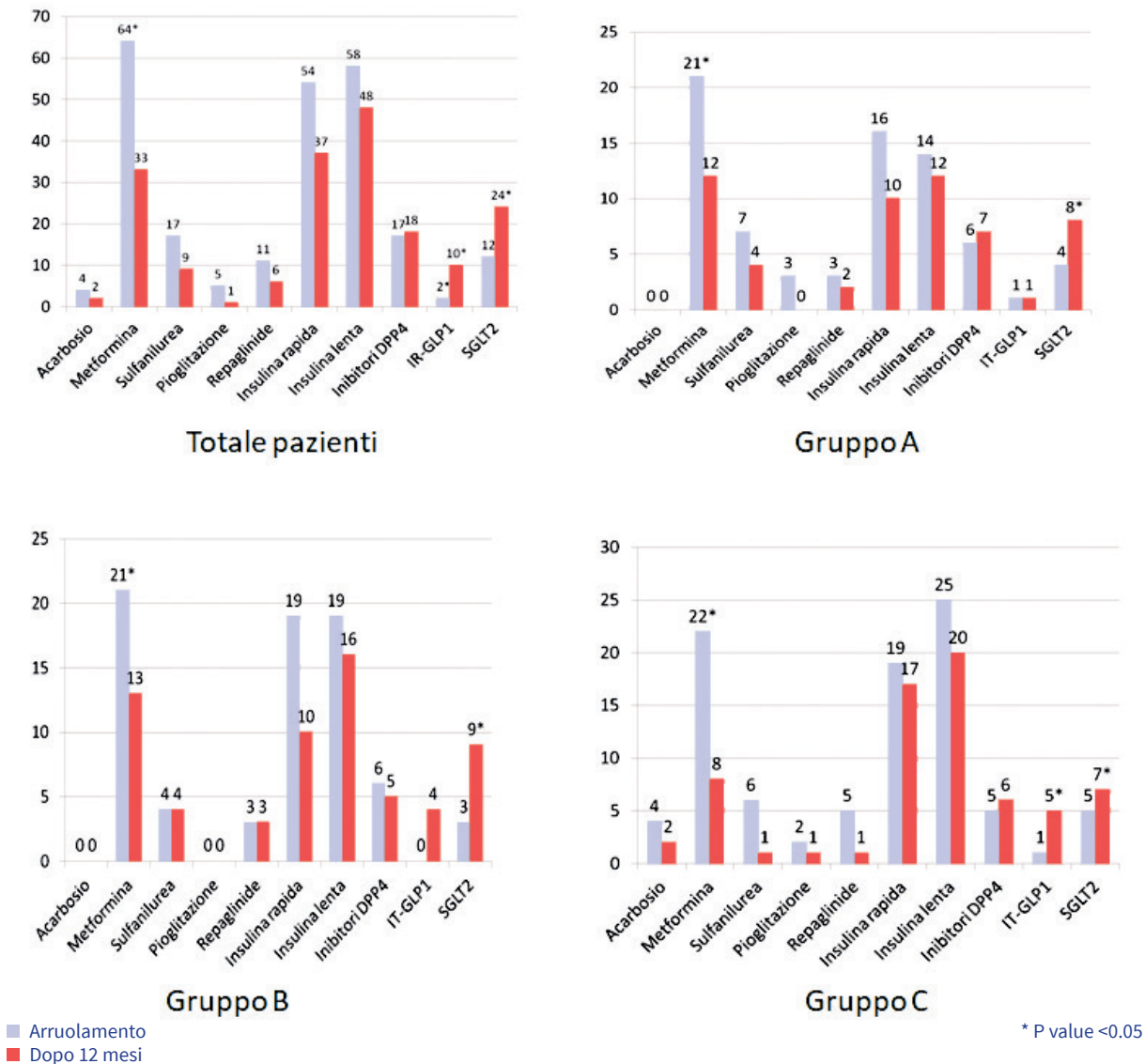
**Tabella 4** | Parametri clinici e laboratoristici in 123 pazienti con diabete e scompenso cardiaco all'arruolamento e dopo 12 mesi di follow up.

	Gruppo A+B+C N=123			Gruppo A (FE conservata) N=33			Gruppo B (FE mid-range) N=39			Gruppo C (FE ridotta) N=51		
	Arruola- mento	Dopo 12 mesi	P	Arruola- mento	Dopo 12 mesi	P	Arruola- mento	Dopo 12 mesi	P	Arruola- mento	Dopo 12 mesi	P
BMI (kg/ m <sup>2</sup> )	31 ± 5	30 ± 6	NS	33 ± 4	32 ± 4	NS	30 ± 6	28 ± 4	NS	30 ± 6	31,5 ± 6	NS
PA Sistolica/ Diastolica	138 ± 12 81 ± 10	141 ± 10 82 ± 11	NS	145 ± 7 85 ± 6	148 ± 9 84 ± 6	NS	141 ± 10 79 ± 9	145 ± 10 83 ± 11	NS	136±10 76 ± 7	140 ± 9 81 ± 6	NS
Glicemia (mg/dl)	164 ± 73	163 ± 66	NS	161 ± 90	153 ± 79	NS	154 ± 72	141 ± 58	NS	173 ± 61	188 ± 58	NS
HbA1c (mmo l/L)	60 ± 6	58 ± 9	NS	66 ± 3	59 ± 5	NS	59 ± 6	52 ± 4	NS	57 ± 5	63 ± 4	NS
Frazione di eiezione (%)	43 ± 13	41 ± 16	NS	54 ± 5	52 ± 4	NS	47 ± 3	44 ± 5	NS	34 ± 4	31 ± 8	NS
BNP (pmo l/ml)	610 ± 388*	390 ± 301*	<0.05	235 ± 182*	401 ± 155*	<0.05	413 ± 214*	79 ± 41*	<0.05	928 ± 119*	622 ± 88*	<0.05
Colesterolo totale (mg/dL)	157 ± 49	139 ± 60	NS	157 ± 46	138 ± 41	NS	152 ± 48	134 ± 43	NS	161 ± 55	145 ± 58	NS
Colesterolo LDL (mg/dl)	88 ± 33	75 ± 33	NS	99 ± 27	73 ± 16	NS	84 ± 26	69 ± 28	NS	85 ± 27	78 ± 31	NS
Colesterolo HDL (mg/dl)	42 ± 9	40 ± 10	NS	45 ± 5	43 ± 4	NS	43 ± 7	41 ± 6	NS	40 ± 8	38 ± 9	NS
Trigliceridi (mg/di)	154 ± 65	135 ± 47	NS	141 ± 43	115 ± 33	NS	141 ± 63	123±55	NS	172 ± 50	158 ± 35	NS
Creatinemia (mg/di)	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,7	NS	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,6	NS	1,2 ± 0,4	1,3±0,4	NS	1,7 ± 0,2	1,9 ± 0,3	NS
N° di accessi	4 ± 3	4 ± 3	NS	5 ± 2	5 ± 2	NS	3 ± 1	3±1	NS	7 ± 2	7 ± 2	NS

Dati espressi come media ± DS e comparati con il test T-Student. P value <0.05 è considerato statisticamente significativo.

(8/33 pazienti, pari al 24%,  $p < 0.05$ ); nel gruppo A, invece, era prevalente la patogenesi ipertensiva (18/33 pari al 55% dei pazienti nel gruppo A; 13/39 pari al 34% nel gruppo B; 7/51 pari al 14% nel gruppo C;  $p < 0.05$ ). La tabella 4 mostra le modifiche relative ai parametri clinici e laboratoristici all'arruolamento e dopo un anno di follow up. Alla fine del periodo di osservazione il BNP risultava significativamente ridotto nell'intero campione di pazienti (da  $610 \pm 388$  a  $390 \pm 301$   $p < 0.05$ ), con variazioni differenti nei 3 gruppi: nel gruppo a FE conservata risultava aumentato (da  $235 \pm 182$  a  $401 \pm 155$ ,  $p < 0.05$ ) mentre risultava ridotto nel Mid range (da  $413 \pm 214$  a  $79 \pm 41$ ,  $p < 0.05$ ) e nel gruppo a FE ridotta (da  $928 \pm 119$  a  $622 \pm 88$ ,  $p < 0.05$ ). I restanti parametri non risultavano modificati in maniera significativa, tuttavia, nei gruppi A

e B si osservava una lieve riduzione del BMI, che aumentava nei pazienti del gruppo C, gravati da una sedentarietà maggiore. Un andamento simile si osservava per i valori di HbA1c, che nei pazienti con FE ridotta passava da  $57 \pm 5$  mmol/L a  $63 \pm 4$  mmol/L (differenze non significative). Tutti i pazienti mostravano una riduzione non significativa di colesterolemia totale, delle frazioni HDL ed LDL e della trigliceridemia, mentre la creatinemia risultava lievemente aumentata nei gruppi B e C. Alla fine del periodo di follow up sono state valutate, inoltre, le modifiche della terapia ipoglicemizzante rispetto all'arruolamento (Figura 1). Dopo 12 mesi di follow up si osservava una riduzione significativa dell'utilizzo di metformina (dal 52% al 27% dei pazienti,  $p < 0.05$ ), delle sulfaniluree, delle glinidi e del pioglitazone

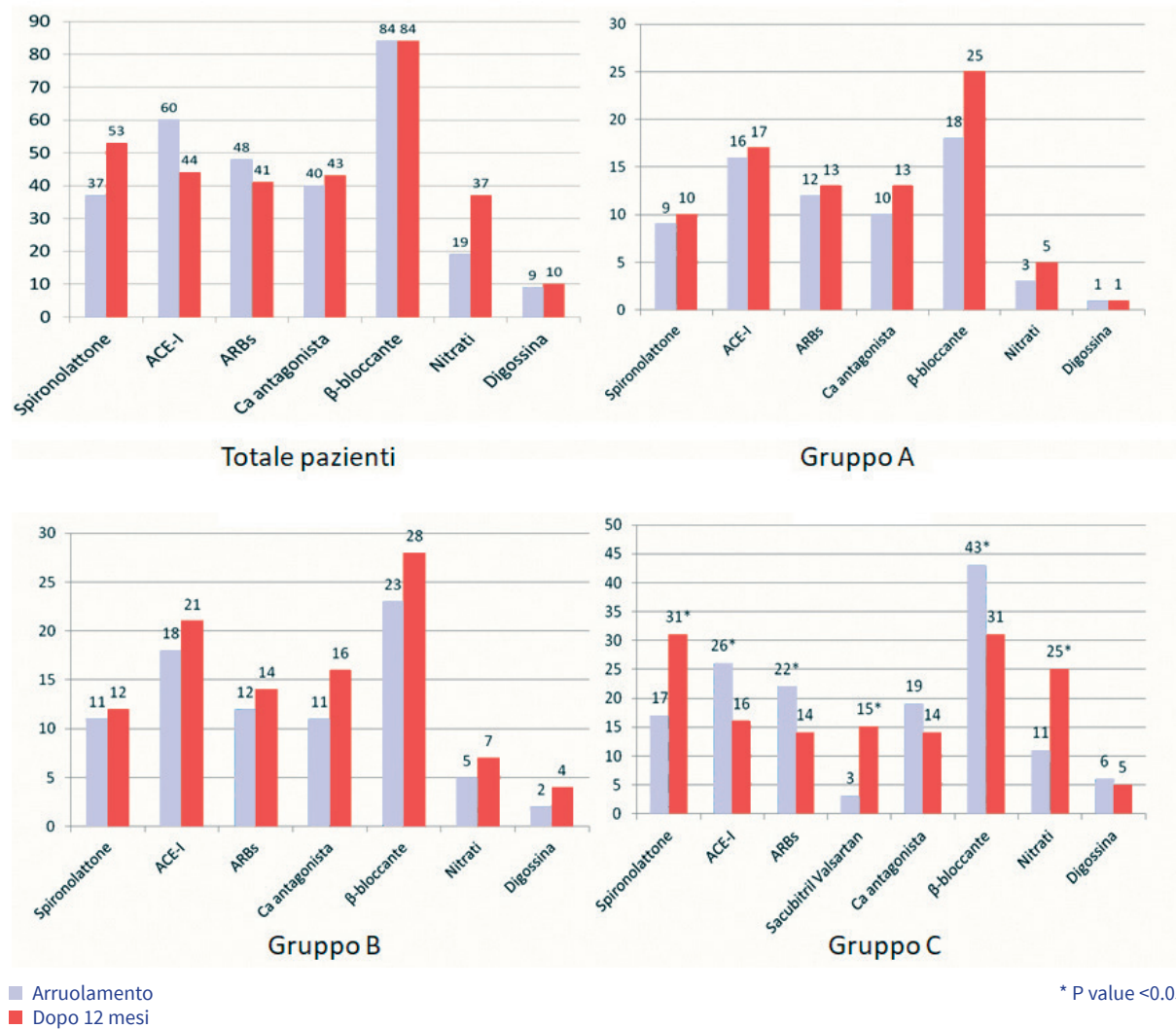


**Figura 1** | Terapia ipoglicemizzante all'arruolamento e dopo un anno di follow up nel totale dei pazienti con diabete e scompenso cardiaco e nei pazienti del gruppo A, B e C.

ne e, allo stesso modo, si osservava un minor ricorso alla terapia insulinica (47% dei pazienti in terapia con insulina lenta al baseline; 39% al controllo annuale). Alla fine del follow up, invece, si evidenziava maggior uso di gliptine, di gliflozine e di GLP1 AR: in particolare, l'aumento più significativo riguardava l'uso delle gliflozine (10% dei pazienti all'arruolamento; 20% ad un anno di follow up,  $p < 0.05$ ) e degli analoghi incretinici (2% all'arruolamento, 8% ad un anno,  $p < 0.05$ ), farmaci di cui è comprovato l'impatto positivo sugli outcomes cardiovascolari. Le variazioni dello schema terapeutico osservate nella popolazione generale si riflettono nei dati analizzati nei singoli gruppi. Tuttavia, nel gruppo A, l'approccio terapeutico è risultato evidentemente più conservativo, con modifiche terapeutiche in un minor numero di pazienti.

Analogamente, al termine del periodo di follow up sono state valutate le modifiche della terapia car-

diologica nei 123 pazienti studiati e nei tre gruppi a diversa FE (Figura 2). L'uso di Ace-Inibitori (dal 49% al 36%) e, in misura minore, di ARB (dal 39% al 33%), risultava ridotto nell'intero campione di pazienti studiati, con differenze non significative. Analizzando le modifiche terapeutiche a carico dei singoli gruppi a diversa FE si osserva che la riduzione dell'utilizzo di ACE-inibitori e di ARB osservata nel totale della popolazione studiata è in realtà fortemente influenzata dalla significativa riduzione che coinvolge i pazienti con scompenso cardiaco a FE ridotta (dal 51% al 31% per gli Ace-Inibitori e dal 43% al 27% per i sartani,  $p < 0.05$ ), mentre nei gruppi A e B l'utilizzo di ACE-inibitori ed ARB, seppure minimamente, aumentava. Il dato va interpretato alla luce dell'incremento di utilizzo dell'associazione sacubitril/valsartan (dal 6% al 29%,  $p < 0.05$ ) nei pazienti con FE ridotta, i soli candidabili a tale terapia. La percentuale di pazien-



**Figura 2 |** Terapia cardiologica all'arruolamento e dopo un anno di follow up nel totale dei pazienti con diabete e scompenso cardiaco e nei pazienti del gruppo A, B e C.

ti che assumeva  $\beta$ -bloccanti, inoltre, che risultava pressoché imm modificata nella totalità del campione, era in realtà aumentata nei gruppi A e B, e ridotta nel gruppo C (dall'84% al 61%,  $p < 0.05$ ). Per quanto riguarda le restanti terapie, nell'intero campione ed in tutti i gruppi a diversa FE si osservava un aumento della percentuale di pazienti in terapia con spironolattone e nitrati, più marcato nei pazienti con FE ridotta (dal 33% al 60%,  $p < 0.05$  per quanto riguarda lo spironolattone, dal 21% al 49%,  $p < 0.05$  per quanto riguarda i nitrati).

## Discussione

Il DMT2 è uno dei maggiori fattori di rischio per la malattia coronarica aterosclerotica che, a sua volta, rappresenta la principale causa di SC per le importanti alterazioni strutturali cardiache indotte<sup>(8)</sup>. Nei diabetici lo SC riduce ulteriormente qualità e aspettativa di vita, amplia e complica la terapia farmacologica rendendo più difficoltoso il management del paziente e provocando un aumento notevole dei costi<sup>(8)</sup>. È quindi necessaria una rivalutazione clinica del paziente ad ogni controllo per intraprendere ed eventualmente modificare un trattamento farmacologico personalizzato che tenga conto degli aspetti patogenetici peculiari ed abbia un impatto positivo su entrambe le patologie. Il miglioramento dell'assetto glicometabolico nel diabetico riduce il rischio di SC; nell'UKPDS, ad esempio, la riduzione dell'1% di HbA1c era associata a una riduzione del 16% del rischio di comparsa di SC<sup>(9)</sup>. Tuttavia, un controllo molto stringente della glicemia in pazienti anziani si associa ad un aumento della mortalità (studi ACCORD, VADT, ADVANCE,<sup>(10-12)</sup>). In presenza di comorbidità e bassa aspettativa di vita appare pertanto più corretto perseguire un controllo meno stringente: il target glicemico va "personalizzato", tenendo conto dell'età e della fragilità del paziente. In linea con queste osservazioni i pazienti arruolati nello studio avevano un target glicemico diverso in funzione della frazione di eiezione e quindi più alto nel gruppo C, che includeva pazienti più fragili, con maggiore durata di malattia e più alti livelli di BNP all'atto del reclutamento. Il gruppo C, a frazione di eiezione ridotta, comprendeva anche un più alto numero di pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica (presente nel 73% dei casi) che rappresenta la patogenesi più frequente di scompenso nell'intera popolazione, anche se nei pazienti con FE preservata prevale la patogenesi ipertensiva.

Al termine del periodo di follow up, oltre ai dati clinico-laboratoristici, sono state valutate le modifiche terapeutiche nella popolazione in esame, osservan-

dosì una riduzione dell'utilizzo di insulina, metformina, sulfaniluree e tiazolidinedioni e un aumento dell'uso di farmaci che agiscono sull'asse incretinico e di gliflozine. Tuttavia, nel gruppo A il ricorso alle terapie innovative è risultato meno marcato rispetto agli altri gruppi, probabilmente perché i pazienti con FE preservata vengono considerati a rischio cardiovascolare minore.

Una revisione sistematica ha dimostrato che la metformina è un farmaco sicuro nel paziente con scompenso cardiaco<sup>(13)</sup>, laddove i dati sono contraddittori riguardo l'uso delle sulfaniluree e delle glinidi<sup>(14,15)</sup>. Vi sono poi evidenze che controindicano l'utilizzo dei tiazolidinedioni nel paziente con SC, a causa della ritenzione idrosalina indotta da questi farmaci<sup>(16)</sup> e dati contrastanti per quanto riguarda le incretine, inibitori del DPP-4<sup>(17,18,19)</sup>, che tuttavia, in uno studio Italiano osservazionale, retrospettivo, basato su Data Base dell'AIFA sono risultate associate ad una significativa riduzione del rischio di ricovero per insufficienza cardiaca in pazienti diabetici rispetto alle sulfaniluree<sup>(20)</sup>. Gli agonisti del recettore del GLP1-RA hanno potenziali effetti favorevoli nell'insufficienza cardiaca<sup>(21)</sup>: la liraglutide, agonista del recettore GLP-1, nello studio LEADER ha dimostrato, in pazienti con elevato rischio cardiovascolare, di ridurre del 22% la mortalità cardiovascolare e del 15% la mortalità per tutte le cause<sup>(22)</sup>, e la dulaglutide ha mostrato gli stessi effetti anche in una popolazione di diabetici a basso rischio cardiovascolare<sup>(23)</sup>. Tra i farmaci recentemente entrati nell'armamentario terapeutico del DMT2, empagliflozin, inibitore del cotrasportatore renale di sodio-glucosio che, come gli altri farmaci del gruppo (SGLT-2inibitori), promuove l'escrezione renale di glucosio causando una diuresi osmotica, si è dimostrato capace di ridurre del 35% la morte cardiovascolare e quella per tutte le cause e l'ospedalizzazione per SC in una popolazione di diabetici ad elevato rischio cardiovascolare<sup>(24)</sup>. I dati ottenuti con empagliflozin sono stati successivamente confermati in uno studio osservazionale di real-life, CVD-REAL<sup>(25)</sup> condotto in una popolazione di oltre 150.000 soggetti in USA, Norvegia, Danimarca, Svezia, Germania e Regno Unito, dallo studio CANVAS con il canagliflozin<sup>(26)</sup>, dallo studio DECLARE con dapagliflozin<sup>(27)</sup> e, recentissimamente, dal DAPA-HF, il primo studio clinico che ha valutato gli effetti di quest'ultimo farmaco nel trattamento dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, in pazienti con e senza diabete di tipo 2<sup>(28)</sup>. Numerosi pazienti con diabete e SC, tuttavia, necessitano di terapia insulinica, da sola o in combinazione con ipoglicemizzanti orali, per raggiungere un adeguato controllo glico-meta-



bolico. Nello studio ORIGIN, l'insulina glargine si è dimostrata sicura e non associata a un aumento del rischio di ospedalizzazione per SC e di eventi cardiovascolari<sup>(29)</sup>.

Le recenti Linee Guida cardiologiche europee<sup>(30)</sup> e le linee guida americane<sup>(31)</sup>, raccomandano specifici approcci terapeutici nel paziente diabetico con SC rispetto al non diabetico, indicando in maniera esplicita l'utilizzo dei SGLT2 inibitori empagliflozin, canagliflozin e dapagliflozin nella terapia dello scompenso cardiaco per ridurre il rischio di ospedalizzazioni.

Anche la terapia cardiologica è risultata modificata nel corso di un anno di follow up. In particolare, nel gruppo con SC a frazione di eiezione ridotta, in cui le linee guida sono meglio definite e condivise, si è osservato un significativo aumento dell'utilizzo di sacubitril-valsartan ed antagonisti dell'aldosterone e ad una riduzione dell'uso di beta bloccanti.

In un nostro precedente lavoro<sup>(32)</sup>, abbiamo osservato scarsa aderenza alla terapia indicata secondo linee guida in una popolazione di 528 pazienti con età maggiore di 65 anni, classe NYHA III e FE ridotta, soprattutto per quanto riguarda l'utilizzo di antialdosteronici, la terapia anticoagulante in presenza di fibrillazione atriale, l'impianto di device quando indicato. Nel corso del follow up di 3 anni di 496 di questi pazienti, si assisteva ad un numero marcatamente basso di eventi e ad un significativo aumento dell'aderenza alle linee guida per tutti gli indicatori selezionati, consentendoci di speculare che uno stretto follow up, eseguito dai propri Cardiologi nei Distretti Sanitari di pertinenza, potrebbe essere associato ad un miglioramento della storia naturale dei pazienti con SC, probabilmente ottenuto attraverso un progressivo incremento dell'aderenza alle linee guida<sup>(33)</sup>.

È verosimile pertanto, che anche il miglioramento dell'aderenza alle linee guida registrato nei pazienti a FE ridotta (aumento significativo dell'uso di spironolattone, introduzione in terapia del sacubitril-valsartan) sia correlato ad un più stretto follow up dei pazienti, seguiti dai Diabetologi-Cardiologi di riferimento.

## Conclusioni

Nei pazienti con Diabete e Scompenso Cardiaco la terapia ipoglicemizzante e cardiologica, alla luce dei nuovi farmaci recentemente introdotti in commercio, dovrà essere scelta personalizzando l'intervento alle caratteristiche del paziente e prediligendo da

un lato l'utilizzo di molecole che hanno dimostrato un effetto di protezione cardiovascolare e, dall'altro, molecole che impattano su sintomatologia clinica, storia naturale e prognosi modificando e rendendo più agevoli gli schemi terapeutici classici.

Allo stesso tempo è ben chiara la necessità di migliorare il processo di management diagnostico e terapeutico del paziente con malattie cardiometaboliche attraverso la precocità della diagnosi ed una rivalutazione clinica periodica a seconda del grado di scompenso. Questo approccio va perseguito più attentamente nei pazienti a rischio (pregressi accidenti cerebrovascolari, anziani fragili) in cui è necessaria ed opportuna una rivalutazione clinica e terapeutica ad ogni visita pur in presenza di una normale HbA1c, in vista dell'istituzione ed eventuale variazione di un trattamento farmacologico che deve essere al più possibile sartoriale. Un simile approccio deve necessariamente avvenire sul territorio, per garantire un rapido accesso alle cure e la personalizzazione delle stesse, e deve assolutamente essere multidisciplinare ed integrato, coinvolgendo in prima istanza Diabetologi e Cardiologi Ambulatoriali, ma anche le altre figure professionali (operatori sanitari, psicologi, fisioterapisti, caregivers) implicate nell'erogazione dei servizi sanitari ai pazienti affetti. Solo così sarà possibile migliorare storia naturale e sopravvivenza dei pazienti con diabete mellito e scompenso cardiaco, impattando sulla qualità della vita ed allo stesso tempo riducendo i relativi costi sociali.

Si ringrazia la NOVARTIS, per il contributo non condizionante al Progetto.

## Bibliografia

1. Report Istat, Il Diabete in Italia, [www.istat.it](http://www.istat.it), 2017.
2. Johansson I et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diabetes & Vascular Disease Research* 15:494-503, 2018.
3. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 34:29-34, 1974.
4. Tarantini L, Di Lenarda A, Velussi M, Faggiano P, Comaschi M, Faglia E, Maggioni AP. Diabetes mellitus, left ventricular dysfunction and congestive heart failure. *Ital Heart J Suppl* 5: 605-615, 2004.
5. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Canesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality

- and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 29:1377–13857, 2008.
6. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol* 77:1017–1020, 1996.
  7. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–200, 2016.
  8. Fontanella et al. Progetto RIPARTO Raccomandazioni Intersocietarie per il Paziente diabetico con Multimobilità Cardiovascolare e scompenso cardiaco. *Il Diabetologo*, 2018.
  9. Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405–412, 2000.
  10. ADVANCE Management Committee. Study rationale and design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease—Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation. *Diabetologia* 44, 2001.
  11. Gerstein HC, Miller ME, Ismail-Beigi F, Largay J, McDonald C, Lochnan HA, Gillian L. Booth for the ACCORD Study Group Effects of intensive glycaemic control on ischemic heart disease: analysis of data from the randomised, controlled ACCORD trial. *Lancet* 384:1936–41, 2014.
  12. Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV. VADT Investigators. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*.
  13. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 6:395–402, 2013.
  14. Pantalone KM, Kattan MW, Yu C, Wells BJ, Arrigain S, Jain A, Atreja A, Zimmerman RS. The risk of developing coronary artery disease or congestive heart failure, and overall mortality, in type 2 diabetic patients receiving rosiglitazone, pioglitazone, metformin, or sulfonylureas: a retrospective analysis. *Acta Diabetol* 46:145–154, 2009.
  15. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 339: b4731, 2009.
  16. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Skene AM, Tan MH, Lefebvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J. PROactive Trial Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial. *Lancet* 366:1279–1289, 2005.
  17. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenzon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. *N Engl J Med* 369: 1317–1326, 2013.
  18. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369:1327–1335, 2013.
  19. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 37:232–242, 2015.
  20. Fadini GP, Avogaro A, Degli Esposti L, Russo P, Saragoni S, Buda S, Rosano G, Pecorelli S, Pani L. OsMed Health-DB Network. Risk of hospitalization for heart failure in patients with type 2 diabetes newly treated with DPP-4 inhibitors or other oral glucose lowering medications: a retrospective registry study on 127,555 patients from the Nationwide OsMed Health-DB Database. *Eur Heart J* 36:2454–2462, 2015.
  21. Margulies KB, Anstrom KJ, Hernandez AF, Redfield MM, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP. Heart Failure Clinical Research Network. GLP-1 agonist therapy for advanced heart failure with reduced ejection fraction: design and rationale for the functional impact of GLP-1 for heart failure treatment study. *Circ Heart Fail* 7:673–679, 2014.
  22. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. LEADER Steering Committee and Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311–322, 2016.
  23. Gerstein HC et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2019.
  24. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373:2117–2128, 2015.
  25. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al, on behalf of the CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose lowering drugs: The CVD-REAL Study. *Circulation* 136:249–259, 2017.
  26. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:644–657, 2017.
  27. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and prior myocardial infarction - a sub-analysis from DECLARE TIMI-58 trial. *Circulation*.

28. McMurray JJ, Solomon SD, Inzucchi SE et al. on behalf of the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*, 2019.
29. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Ryden LE, Yusuf S. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 367:319–328, 2012.
30. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD *European Heart Journal*, 2019.
31. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 136:e137–e161. DOI:10.1161, 2017.
32. Guarnaccia F, Fimiani B, Zito GB, De Simone A, Stabile G, Bossone E, Volpe E, Bosso G, Saccà L. Ugo Oliviero and the ALERT-HF Investigators. ALERT-HF: adherence to guidelines in the treatment of patients with chronic heart failure. *Journal of Cardiovascular Medicine* 15: 491–497, 2014.
33. Giorgio Bosso et al. ALERT HF Follow up, in press.