

ARTICOLO ORIGINALE

L'implementazione ecografica cardiovascolare per un approccio pragmatico al paziente diabetico

Cardiovascular ultrasound implementation for a pragmatic approach to the diabetic patient

E.L. Greco¹, R. Negro¹

¹UO Endocrinologia, PO "Vito Fazzi", Lecce.

Corresponding author: eupremio@gmail.com

Abstract

The tailoring of the management of diabetes is the fundamental task of the diabetologist who requires very different skills to guarantee the best diagnostic path and the best treatment for patients. To enrich the range of "measures" necessary for this customization process, it is now possible to use a tool that is now accessible to everyone: the ultrasound machine. Through some simple ultrasound scans, using a minimum amount of time, it is possible to acquire useful information for correct patient stratification and for a rational therapeutic approach, as recommended by the guidelines.

The path for the certification of the skills of the diabetologist expert in the management of cardiovascular complications could be the natural context for the placement of these techniques.

KEY WORDS diabetes mellitus; cardiovascular complications; tailoring of therapy; echocolor Doppler; echocardiography.

Riassunto

La personalizzazione della gestione della patologia diabetica è il compito fondamentale del diabetologo che richiede competenze molto varie per garantire ai pazienti il miglior percorso diagnostico e il miglior trattamento. Per arricchire il novero delle "misure" necessarie per questo processo di personalizzazione è oggi possibile avvalersi di uno strumento ormai accessibile a tutti: l'ecografo. Attraverso alcuni semplici scansioni ecografiche, con l'impegno di una minima quantità di tempo, è possibile acquisire informazioni utili per una corretta stratificazione del paziente e per un approccio terapeutico razionale, come raccomandato dalle linee guida.

Il percorso per la certificazione delle competenze del diabetologo esperto nella gestione delle complicanze cardiovascolari potrebbe essere il contesto naturale per la collocazione di tali tecniche.

PAROLE CHIAVE diabete mellito; complicanze cardiovascolari; personalizzazione della terapia; ecocolor Doppler; ecocardiografia.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation E.L. Greco, R. Negro (2021). L'implementazione ecografica cardiovascolare per un approccio pragmatico al paziente diabetico. JAMD Vol. 24/3

DOI 10.36171/jamd21.24.3.2

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2021

Accepted September, 2021

Published October, 2021

Copyright © 2021 Greco 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.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Introduzione

Le recenti evidenze circa l'efficacia di alcuni farmaci nella prevenzione cardiovascolare nel paziente diabetico⁽¹⁾, efficacia proporzionalmente maggiore all'aumentare del profilo di rischio, impongono uno sforzo di stratificazione di tale rischio al fine di ottimizzare e personalizzare la terapia e i target terapeutici. Il concetto di "sartorializzazione" della terapia del paziente diabetico risulta, per questo motivo, di primaria importanza nella pratica clinica del diabetologo⁽²⁾. Attualmente, tuttavia, gli elementi disponibili al diabetologo per questo processo di valutazione del rischio e di personalizzazione della terapia risultano essere principalmente anamnestici (familiarità, età, fumo, stile di vita, epoca di insorgenza del diabete, stato di compenso, rischio di ipoglicemia, patologie concomitanti, pregressi eventi cardiovascolari, rivascolarizzazioni...) e antropometrici (BMI, waist...)⁽³⁾. Altri parametri di grande utilità (ipertrofia del ventricolo sinistro, presenza di lesioni aterosclerotiche nei distretti vascolari periferici, arteriopatia obliterante cronica agli arti inferiori...) vengono affidati al rilievo di altri specialisti (cardiologi, angiologi, radiologi): al diabetologo spetta il compito di registrare l'esito degli accertamenti e formulare una quantificazione del rischio globale del paziente. Il percorso per la certificazione delle competenze⁽⁴⁾ per il diabetologo esperto nella gestione delle complicanze cardiovascolari promosso da AMD introduce, nella definizione del profilo del diabetologo che voglia interessarsi della prevenzione cardiovascolare, un elemento di rilevante novità: il diabetologo si propone come figura competente nella stratificazione del rischio cardiovascolare, in quanto dotato di conoscenze e abilità che lo rendono capace di richiedere gli esami diagnostici necessari, interpretarne l'esito, prescrivere la terapia ottimale per il singolo paziente, una terapia orientata non solo al compenso glicemico, bensì alla riduzione del rischio cardiovascolare globale.

In quest'ambito l'uso di uno strumento ormai ampiamente accessibile come l'ecografo, con sonda vascolare ed ecocardiografica, potrebbe garantire ulteriori informazioni di fondamentale importanza per la stratificazione del rischio nel paziente diabetico.

Il protocollo di valutazione che proponiamo è quello che viene adottato correntemente all'interno dell'Ambulatorio per la prevenzione secondaria della Cardiopatia nel paziente diabetico dell'UO di Endocrinologia del PO "Vito Fazzi" di Lecce. L'Ambulatorio è dedicato ai pazienti dimessi per un evento

cardiovascolare acuto e/o un intervento cardochirurgico e/o una procedura di rivascolarizzazione miocardica e/o periferica, fino alla loro stabilizzazione clinica e all'ottimizzazione della terapia farmacologica.

Finalità della proposta

Le linee guida congiunte ESC/EASD su Diabete, Pre-diabete e Patologie Cardiovascolari⁽⁵⁾ propongono una classificazione del rischio cardiovascolare del paziente diabetico organizzata secondo 3 livelli. I dati di maggior interesse di questa stratificazione del rischio sono:

- l'assenza, per definizione, di pazienti diabetici a basso rischio cardiovascolare
- l'aumento del profilo di rischio associato alla durata del diabete, sia tipo 1 che tipo 2
- la presenza di un rischio cardiovascolare molto alto non solo nei pazienti con pregresso evento cardiovascolare (infarto miocardico, angina, ictus, rivascolarizzazione...), ma anche in quelli con documentata patologia aterosclerotica (per es. placca aterosclerotica carotidea, arteriopatia obliterante cronica periferica...) o con danno d'organo, tra cui l'ipertrofia del Ventricolo Sinistro (VS).

Tale stratificazione individua differenti popolazioni di pazienti diabetici con target terapeutici progressivamente più ambiziosi all'aumentare del rischio e che, in base alle loro caratteristiche cliniche, possono giovare di alcuni trattamenti specifici che hanno documentato maggiori benefici in alcuni subsets di popolazione.

Quasi due secoli fa venne introdotto nell'armamentario a disposizione del medico, per la valutazione dei pazienti, lo stetoscopio che continua ad essere uno degli strumenti fondamentali per la diagnostica al letto del paziente.

L'evoluzione tecnologica ed informatica oggi ci rende disponibile uno strumento sempre più diffuso, a costi progressivamente minori, che può rappresentare un importante aiuto nella valutazione dei pazienti durante la normale visita ambulatoriale: l'ecografo. Qualcuno potrà obiettare che le competenze necessarie per la diagnostica ecografica non sono indispensabili per una buona pratica clinica e/o che non sono alla portata di tutti. In effetti, l'obiettivo della proposta non è formare nuovi ecografisti, bensì nuovi diabetologi clinici che sappiano utilizzare le informazioni di base fornite da alcune semplici scansioni ecografiche. Soprattutto quei diabetologi che intendono conseguire la certificazione di competenza come esperti nella gestione del rischio cardiovascolare, e che, dopo un

breve training previsto dal percorso di certificazione stesso, possano essere in grado:

- 1) di stimare in modo più preciso il rischio cardiovascolare globale del singolo paziente;
- 2) di effettuare uno screening più puntuale dei pazienti da indirizzare verso valutazioni specialistiche (valutazione cardiologica, vascolare...) e/o ad esami diagnostici più approfonditi (ecocardiogramma, ecocolordoppler...);
- 3) soprattutto, di definire in maniera ragionata la terapia ottimale per ogni paziente.

Quello proposto è un approccio pragmatico che tiene conto del numero sempre maggiore di pazienti che devono essere sottoposti a valutazione diabetologica, dell'esiguità di tempo che è possibile dedicare ad ogni singolo paziente, della necessità di garantire il migliore trattamento possibile personalizzando la terapia in base al rischio e alle caratteristiche cliniche, dell'importanza di effettuare uno screening per evitare esami inutili e inutili perdite di tempo.

Metodi e tecniche

L'approccio si basa su alcune semplici scansioni ecografiche

- a livello della biforcazione carotidea con sonda lineare da 7-12 MHz per valutare la presenza di placche aterosclerotiche;
- a livello del malleolo mediale della caviglia con sonda lineare da 7-12 MHz per valutare il flusso sull'arteria tibiale posteriore;
- a livello del dorso del piede con sonda lineare da 7-12 MHz per valutare il flusso sull'arteria dorsale del piede;
- al II spazio intercostale sulla parasternale sinistra con sonda cardiologica da 3-5 MHz (proiezione parasternale asse lungo) per il calcolo della massa miocardica mediante l'equazione di Devereux;

- in corrispondenza dell'itto della punta con sonda cardiologica da 3-5 MHz (proiezione apicale 4 camere) per valutare la funzione contrattile del VS

che possono essere acquisite in un tempo compreso tra i 5 e i 10 minuti e, come vedremo, forniscono informazioni importanti per l'inquadramento e la gestione del paziente diabetico.

Scansione con sonda lineare da 7-12 MHz a livello della biforcazione carotidea

Mentre l'aumento dello spessore intima-media non identifica tra i pazienti diabetici una sottopopolazione a maggior rischio cardiovascolare⁽⁵⁾ e viene pertanto sconsigliata nelle linee guida congiunte ESC/EASD 2019⁽⁶⁾, l'evidenza di un'placca a livello carotideo può modificare la classe di rischio che si attribuisce al paziente e la terapia di prevenzione cardiovascolare.

La valutazione viene effettuata con una sonda lineare a partire dalla base del collo, per ogni lato, partendo da una scansione trasversale e seguendo il decorso dell'arteria carotide comune fino alla sua biforcazione. Già in questa proiezione, anche con l'aiuto del color-doppler, è possibile evidenziare la eventuale presenza di placche. Una scansione longitudinale a livello della biforcazione permette di ottenere dettagli più accurati, nonché di descrivere la morfologia di una eventuale placca e il grado di occlusione. Se la placca ostruisce più del 50% del lume della carotide si reputa necessaria una valutazione ecocolordoppler completa.

Nell'approccio pratico dato all'esame, tale valutazione è visiva e non si avvale di misurazioni particolari. Si è scelto questo cut-off anche perché, in seguito ai rilievi dello studio COMPASS⁽⁷⁾, l'AIFA consente la prescrizione della duplice terapia antitrombotica con acido acetilsalicilico (ASA) 100 mg e Rivaroxaban 2.5 mg x 2 nei pazienti diabetici ad elevato rischio cardiovascolare con stenosi carotidea > 50%⁽⁸⁾. Al termine della valutazione si registrano 2 item per ogni lato (Tabella 1):

Tabella 1 | Inquadramento diagnostico e terapeutico: scansione a livello del collo.

Assenza di placche	Valutazione altri fattori di rischio
Presenza di placche	<ul style="list-style-type: none"> - inserimento paziente nella categoria a rischio molto elevato - target LDL < 55 mg/dL - valutare eventuale terapia antiaggregante con ASA/Clopidogrel - utilizzo di SGLT2i e/o GLP1-RA e/o Pioglitazone
Presenza di placche con stenosi > 50%	<ul style="list-style-type: none"> - inviare paziente per esecuzione di Ecocolordoppler Arterioso TSA - valutare eventuale doppia terapia antitrombotica con ASA 100 mg + Rivaroxaban 2.5 mg x 2

LDL = low density lipoproteins; ASA = acido acetilsalicilico; SGLT2i = antagonisti del cotrasportatore sodio-glucosio 2; GLP1-RA = agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1; TSA = Tronchi Sovra-Aortici.

- presenza/assenza di placche
- presenza/assenza di placche determinanti stenosi > 50%.

Scansioni con sonda lineare da 7-12 MHz a livello della caviglia

Nella diagnostica dell'arteriopatia obliterante cronica periferica (AOCP) tutte le linee guida consigliano la misurazione dell'Indice pressorio caviglia-braccio (Ankle-Brachial Index – ABI) come l'esame di primo livello, da ripetere periodicamente. Tale indicazione, ribadita anche dagli Standard Italiani per la cura del Diabete Mellito, viene tuttavia frequentemente disattesa, per problematiche pratiche, organizzative (l'esame richiede almeno 5' per essere effettuato secondo le indicazioni delle linee guida) e di utilità (l'attuale attribuzione del rischio cardiovascolare nel paziente diabetico non viene sostanzialmente modificata dal riscontro di ABI ridotto, la forme con ABI > 1.4 dovute a sclerosi calcifica della media sono associate comunque ad un elevato rischio cardiovascolare). Gli stessi Standard di Cura riconoscono che «il rilevamento di una forma d'onda arteriosa trifasica sembra essere più specifica per assenza di AOCP»⁽⁹⁾.

Le linee guida congiunte ESC/ESVS 2017 sul trattamento dell'Arteriopatia periferica degli arti inferiori⁽¹⁰⁾, inoltre, suggeriscono che i pazienti senza ischemia critica debbano essere trattati con terapia medica ottimizzata (ovvero come tutti gli altri pazienti diabetici!) e che la rivascolarizzazione debba essere riservata a pazienti in cui la sintomatologia interferisca con la vita quotidiana e/o affetti da lesioni trofiche alle estremità di verosimile origine vascolare.

Un esame doppler mirato alle arterie più distali e facilmente reperibili può fornire un utile criterio per evitare di richiedere ulteriori approfondimenti a pazienti per i quali il riscontro ecocolordoppler di aterosclerosi arteriosa agli arti inferiori non modificherebbe l'atteggiamento terapeutico.

La valutazione viene effettuata posizionando la sonda lineare da 7-12 MHz posteriormente al malleolo mediale di ciascuna caviglia e al dorso del piede per la valutazione del flusso arterioso sull'arteria tibiale posteriore e l'arteria dorsale del piede (ramo terminale dell'arteria tibiale anteriore).

Il rilievo di un flusso trifasico esclude la presenza di stenosi emodinamicamente significative a monte e, quindi, la necessità di ulteriori approfondimenti.

Il riscontro di un flusso monofasico o addirittura l'assenza di flusso, invece, indicano la possibilità di

stenosi più prossimali alla caviglia e meritano un ulteriore step diagnostico (ecocolordoppler, angioTC a seconda delle disponibilità locali e del quadro clinico del paziente), nonché un trattamento aggressivo dei fattori di rischio cardiovascolare e l'uso di ASA (Tabella 2).

Scansioni con sonda cardiologica da 3-5MHz

Benché l'esame ecocardiografico sia complesso e richieda conoscenze e competenze specifiche, alcune scansioni di base possono fornire informazioni rilevanti ai fini della classificazione del rischio e dell'approccio terapeutico ottimale.

Tra quelle che possono facilmente essere valutate attraverso alcune proiezione di base:

- la massa ventricolare, che rappresenta un fattore di rischio indipendente per mortalità e morbilità cardiovascolare⁽¹¹⁾;
- la funzione contrattile del VS che, con tutti i suoi limiti, possiede anch'essa un valore prognostico indipendente e permette di identificare quei pazienti con funzione sistolica ridotta che si beneficiano maggiormente della terapia ipoglicemizzante con gli antagonisti del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2i)^(12,13).

La modalità di esecuzione è molto semplice e prevede in sequenza (Tabella 3):

- l'acquisizione di una proiezione parasternale asse lungo e la misurazione, preferibilmente in M-mode, dello spessore telediastolico del Setto interventricolare, del diametro telediastolico del VS e dello spessore della parete posteriore. Il software della macchina sarà in grado di calcolare la massa miocardica mediante la formula di Devereux e di indicizzarla in base alla superficie corporea. Valori

Tabella 2 | Inquadramento diagnostico e terapeutico: scansione a livello della caviglia.

Flusso trifasico	AOCP assente
Flusso anomalo/assente paziente senza ischemia critica	<ul style="list-style-type: none"> - inserire paziente in gruppo a rischio CV molto elevato - target LDL < 55 mg/dL - terapia ipoglicemizzante con SGLT2i e/o GLP1-RA e/o Pioglitazone - terapia antiaggregante con aspirina
Flusso anomalo/assente paziente con ischemia critica	<ul style="list-style-type: none"> - inviare paziente per valutazione Ecocolodoppler Arterioso AA.II e/o AngioTC

AOCP = Arteriopatia obliterante cronica periferica; CV = cardiovascolare; LDL = low density lipoproteins; SGLT2i = antagonisti del cotrasportatore sodio-glucosio 2; GLP1-RA = agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1.

Tabella 3 | Inquadramento diagnostico e terapeutico: scansioni cardiologiche.

IVS	<ul style="list-style-type: none"> - inserire paziente in gruppo a rischio CV molto elevato - opportuna valutazione cardiologica (+ ecocardiogramma) - target LDL < 55 mg/dL - terapia ipoglicemizzante con SGLT2i e GLP1-RA - terapia antiaggregante con aspirina - ottimizzare il controllo pressorio
FE < 50%	<ul style="list-style-type: none"> - opportuna valutazione cardiologica (+ ecocardiogramma) - consigliato trattamento ipoglicemizzante con SGLT2i - controindicazione all'uso di Pioglitazone

IVS = ipertrofia del ventricolo sinistro; FE = frazione di eiezione; CV = cardiovascolare; LDL = low density lipoproteins; SGLT2i = antagonisti del cotrasportatore sodio-glucosio 2; GLP1-RA = agonisti recettoriali del glucagon-like peptide 1.

- maggiori di 110 g/mq nelle donne e di 125 g/mq negli uomini identificano una condizione di ipertrofia del VS e conferiscono al paziente un rischio cardiovascolare molto elevato;
- l'acquisizione di una proiezione apicale 4 camere che permetta di valutare la funzione contrattile del VS mediante una quantificazione "visiva" (il cosiddetto metodo "eyeballing"), che dopo adeguato training⁽¹⁴⁾ correla bene con valutazioni più complesse⁽¹⁵⁾, come quelle effettuate con la ventricolografia con radionuclidi⁽¹⁶⁾. Ai fini pratici, occorre stimare se la frazione d'eiezione (FE) è superiore o inferiore al 50%. Nel secondo caso, sarà opportuno indirizzare il paziente ad un controllo ecocardiografico completo e consigliare un trattamento con SGLT2i che hanno dimostrato un beneficio maggiore in questo subset di pazienti.

Elementi di criticità

La proposta può suscitare due ordini di critiche, per alcuni aspetti opposte:

- quelle che individuano il percorso come troppo complicato, soprattutto per i diabetologi, abituati ad occuparsi di aspetti più squisitamente metabolici;
- quelle che considerano il percorso troppo semplicistico, soprattutto per cardiologi e/o ecografisti, abituati ad uno studio rigoroso degli organi bersaglio attraverso gli ultrasuoni.

Sono critiche condivisibili che, in effetti, forniscono la cornice adeguata per questa proposta di valuta-

zione del paziente diabetico che non intende sostituire i classici strumenti di indagine del diabetologo, né le competenze specifiche degli altri specialisti. Vuole semplicemente aggiungere uno strumento che consenta misure ulteriori per quel processo di personalizzazione della terapia oggi reso ancora più indispensabile alla luce delle più recenti evidenze e di selezione di quei pazienti che meritano una valutazione più approfondita e/o un trattamento specifico.

In effetti, sia l'ecocolordoppler vascolare che l'ecocardiogramma possono fornire, durante un esame completo, informazioni molto più approfondite (solo per fare qualche esempio: la sede di un'ostruzione vascolare, la morfologia della placca, la presenza e il grado di disfunzione diastolica, la presenza di valvulopatie...).

I parametri proposti sono stati scelti, tra gli altri, per la loro semplicità di acquisizione e per le conseguenze pratico-operative sulla gestione di ogni singolo paziente.

In altri contesti di patologia, come l'ipertensione arteriosa, l'utilizzo dell'ecocolordoppler e dell'ecocardiogramma ha comportato una ristrutturazione dei pazienti in una classe di rischio più elevata in oltre il 50% dei soggetti sottoposti ad indagine⁽¹⁷⁾.

Come ogni acquisizione di competenza, richiede tempo, esercizio e – possibilmente – una certificazione. Riteniamo che il percorso di certificazione delle competenze per diabetologo esperto nella gestione delle complicanze cardiovascolari possa essere il contesto ideale per tale acquisizione e possa prevedere uno step apposito per garantire l'apprendimento delle tecniche necessarie per effettuare le valutazioni descritte.

Conclusioni

Il necessario processo di progressiva specializzazione delle competenze e delle conoscenze, indispensabile per assicurare diagnosi e cure sempre più accurate, deve essere accompagnato dalla presenza di figure professionali in grado di fare sintesi, di avere una visione completa del paziente.

Il rischio è quella di una frammentazione eccessiva delle diagnosi e della cure, la parcellizzazione dei saperi, con l'eventualità, non infrequente, di approcci antitetici.

La definizione delle competenze del diabetologo esperto nella gestione delle complicanze cardiovascolari promossa da AMD si muove a nostro avviso in questa direzione. A tal scopo l'implementazione

di alcune competenze ecografiche di base potrebbe arricchire il bagaglio del diabetologo moderno e offrire ulteriori strumenti, di grande interesse diagnostico e predittivo, per la gestione ottimale del paziente e della malattia diabetica.

Bibliografia

- Ferrannini G, Norhammar A, Gyberg V, Mellbin LG and Rydén L. Is coronary artery disease inevitable in type 2 Diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. *Diabetes Care* 43:2001-09, 2020.
- Peter PR, Lupsa BC. Personalized management of Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep* 19:115, 2019.
- Del Prato S, LaSalle J, Matthaehi S, Bailey CJ, on behalf of the Global Partnership for Effective Diabetes Management. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 64: 295–304, 2010.
- Progetto Competenze AMD – Associazione Medici Diabetologi – 2020, [www.aemmedi.it](https://aemmedi.it) (<https://aemmedi.it/le-competenze-per-ridare-valore-al-diabetologo-il-percorso-di-certificazione/>), accesso del 26 maggio 2021.
- The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal* 00:1-69, 2019.
- Malik S, Budoff MJ, Katz R, Blumenthal RS et al. Impact of sub-clinical atherosclerosis on cardiovascular disease events in individuals with metabolic syndrome and diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Diabetes Care* 34:2285-90, 2011.
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR et al. for the COMPASS Investigators. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 377:1319-30, 2017.
- Riclassificazione del medicinale per uso umano «Xarelto», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537 – Gazzetta Ufficiale Serie Generale n.13 – 18 gennaio 2021, www.gazzettaufficiale.it (https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2021-01-18&atto.codiceRedazionale=21A00136&elenco30giorni=false), accesso del 28 maggio 2021
- Standard Italiani per la cura del Diabete mellito SID-AMD 2018 – Associazione Medici Diabetologi (AMD) e Società Italiana di Diabetologia /SID) - aprile, 2018, <https://aemmedi.it/amd-sid-standard-di-cura-del-diabete-mellito-2018/>, accesso del 26 maggio 2021.
- The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* 39, 763–821, 2018.
- Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 55:613–18, 1977.
- Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghiade M, Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol* 40:7–43, 2015.
- EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373:2117-28, 2015.
- Akinboboye O, Sumner J, Gopal A, King D et al. Visual estimation of ejection fraction by two-dimensional echocardiography: the learning curve. *Clin Cardiol* 18:726-29, 1995.
- Shahgaldi K, Gudmundsson P, Manouras A et al. Visually estimated ejection fraction by two dimensional and triplane echocardiography is closely correlated with quantitative ejection fraction by real-time three dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 7:41-47, 2009.
- Gudmundsson P, Rydberg E, Winter R, Willenheimer R. Visually estimated left ventricular ejection fraction by echocardiography is closely correlated with formal quantitative methods. *Int J Cardiol* 101:209-12, 2005.
- Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 20:1307-14, 2002.