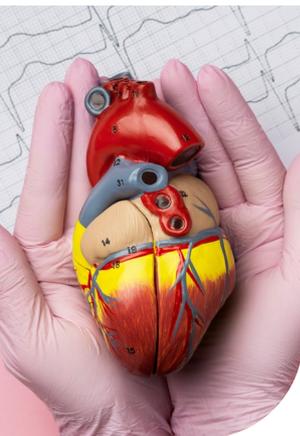


LE RECENTI LINEE GUIDA ESC

A Scompenso cardiaco

Gaetano D'Ambrosio¹, Gaetano Piccinocchi²¹SIMG area cardio-vascolare, ²SIMG area nefrologica

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

How to cite this article:

Le recenti linee guida ESC
A - Scompenso cardiaco.
Lettura in medicina generale
B - Management della malattia cardiovascolare nei pazienti diabetici.
Lettura in medicina generale
Rivista SIMG 2024;31 (01):8-13.

© Copyright by Società Italiana dei Medici di Medicina Generale e delle Cure Primarie.



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Nell'estate 2023 la Società Europea di Cardiologia (ESC) ha pubblicato un aggiornamento delle linee guida sullo scompenso cardiaco, focalizzato sulla terapia.^{1,2} Il documento formula alcune nuove raccomandazioni tenendo conto dei risultati di alcuni importanti trial clinici e di meta-analisi resisi disponibili dopo la pubblicazione dell'ultima versione delle linee guida nel 2021.³ Le novità di maggiore interesse per le Cure Primarie sono:

1. L'estensione dell'indicazione di alcune classi di farmaci allo scompenso cardiaco con funzione cardiaca moderatamente ridotta (HFmrEF) e preservata (HFpEF);
2. L'indicazione alla terapia con ferro carbossimaltoso per via endovenosa in caso di carenza marziale;
3. L'efficacia delle glifozine (SGLT2i) e del finerenone nel prevenire lo scompenso cardiaco in pazienti diabetici con malattia renale cronica.

NUOVE INDICAZIONI PER LE GLIFOZINE (DAPAGLIFOZIN E EMPAGLIFOZIN)

Storicamente lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta ha potuto beneficiare del trattamento con farmaci che hanno dimostrato di poter modificare la storia naturale della malattia incidendo positivamente su ricorrenza dei ricoveri e mortalità. In questo ambito, ad ACE-inibitori, beta-bloccanti e anti-aldosteronici si sono aggiunti successivamente la classe degli ARNI (inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina), rappresentata dal sacubitril-valsartan, e più recentemente la classe delle glifozine. (Figura 1)

Al contrario, nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata nessuna delle predette classi di farmaci aveva dimostrato, fino a pochi anni fa, una reale efficacia per cui la terapia era limitata alla

somministrazione di diuretici, per ridurre la congestione, e al trattamento eziologico delle patologie cardiovascolari concomitanti, in particolare l'ipertensione. Con le ultime linee guida il quadro si è modificato notevolmente. E' stato aggiunto il fenotipo dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione moderatamente ridotta (compresa tra 40% e 50%) ed è stata estesa l'indicazione di alcune classi di farmaci (Figura 1). Sulla scorta dei risultati dei trial DELIVER⁴ e EMPEROR-Preserved⁵ è stata formulata una raccomandazione di classe I relativa all'utilizzo delle glifozine (dapaglifozin e empaglifozin) anche nello scompenso a FE moderatamente ridotta o preservata, indipendentemente dalla eventuale presenza della malattia diabetica. La precedente versione delle linee guida (2021), sulla scorta dell'analisi per sottogruppi di trial relativi a pazienti con scompenso a FE preservata, aveva già formulato una debole raccomandazione (Classe IIb) all'utilizzo di ACE-inibitori, sartani, ARNI, beta-bloccanti e anti-aldosteronici nello scompenso a frazione di eiezione moderatamente ridotta.

TERAPIA MARZIALE

L'indicazione a correggere una carenza marziale nel paziente con scompenso cardiaco era già stata data nelle linee guida del 2021 con una forza della raccomandazione di classe IIa. Nell'attuale revisione, alla luce di nuovi trial e meta-analisi, la somministrazione di ferro carbossimaltoso per via endovenosa è indicata:

- nei pazienti con scompenso cardiaco a FE ridotta o moderatamente ridotta;
- se la ferritinemia è inferiore a 100 µg/L o se la saturazione della transferrina è < 20%;
- con una forza della raccomandazione di classe I per l'obiettivo di ridurre i sintomi e migliorare la

	HFrEF FE ≤ 40%	HFmrEF FE 41-49%	HFpEF FE ≥ 50%
Diuretici	Classe I	Classe I	Classe I
Dapaglifozin/Empaglifozin	Classe I	Classe I	Classe I
ACEi/ARBs/ARNI	Classe I	Classe IIb	
Beta-Bloccanti	Classe I	Classe IIb	
Anti-aldosteronici	Classe I	Classe IIb	
Terapia della comorbilità			Classe I

I **Raccomandato**
 IIa **Dovrebbe essere considerato**
 IIa **Potrebbe essere considerato**
 IIa **Controindicato**

Figura 1 - Forza della raccomandazione (Classe) relativa a diverse opzioni terapeutiche per lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione (FE) ridotta (HFrEF), moderatamente ridotta (HFmrEF) o preservata (HFpEF).

qualità della vita, di classe IIa per l'obiettivo di ridurre il rischio di ospedalizzazioni.

Non vi sono evidenze che la terapia marziale possa ridurre la mortalità totale o cardiovascolare.

PREVENZIONE DELLO SCOMPENSO NEL DIABETICO NEFROPATICO

La opportunità di valutare il rischio cardiovascolare e di ricercare la presenza di un danno renale nei pazienti diabetici è ampiamente rimarcata nelle recenti linee guida ESC sulla gestione della malattia cardiovascolare nel paziente diabetico. In particolare, recenti ricerche hanno evidenziato il ruolo nefroprotettivo e di prevenzione dello scompenso cardiaco delle glicozine (dapaglifozin e empaglifozin) e del finerenone nel paziente diabetico nefropatico. Pertanto, il recente aggiornamento delle linee guida ESC sullo scompenso formula una raccomandazione di Classe I (Figura 2) a favore delle glicozine per l'obiettivo di ridurre il rischio di ospedalizzazione e di morte cardiovascolare e a favore di finerenone per l'obiettivo di ridurre il rischio di ospedalizzazione. Una delle principali novità di queste ultime linee guida riguarda proprio l'introduzione di questo nuovo anti-aldosteronico, antagonista selettivo non steroideo dei recettori mineralcorticoidi (MRA). Introduzione avvenuta grazie a due studi su pazienti con malattia renale cronica: il FIDELIO⁶ che ha arruolato 5734 pazienti ed il FIGARO con 13.026.⁷ I dati di questi studi hanno convinto la Task Force ESC a raccomandare (classe I Livello A) questa molecola per la prevenzione dell'ospedalizzazione da scompenso cardiaco nei pazienti con malattia renale cronica. Ricordiamo che il finerenone a differenza di spironolattore, canrenone e eplerenone ha una attività molto inferiore sui recettori

per gli ormoni steroidei e per questo minori effetti collaterali (es - ginecomastia, impotenza) di tipo ormonale.

RACCOMANDAZIONI PER I PAZIENTI CON MALATTIA RENALE CRONICA E DIABETE

- Si raccomanda che i pazienti con diabete siano regolarmente sottoposti a screening per la malattia renale valutando l'eGFR, con CKD-EPI, e UACR. **Livello evidenza: B**
- Si raccomandano obiettivi personalizzati di HbA1c pari a 6,5-8,0% (48-64 mmol/mol), con un target <7,0% (<53 mmol/mol) per ridurre le complicanze microvascolari, ove possibile. **Livello evidenza: A**
- Il finerenone è raccomandato in aggiunta a un ACEi o un ARB nei pazienti con DMT2 ed eGFR >60 ml/min/1,73 m² con un UACR ≥30 mg/mmol (≥300 mg/g), o eGFR 25-60 ml/min/1,73 m² e UACR ≥3 mg/mmol (≥30 mg/g) per ridurre gli eventi CV e l'insufficienza renale. **Livello evidenza: A**
- È raccomandato l'uso di un SGLT2i (canagliflozin, empagliflozin o dapagliflozin) nei pazienti con DMT2 e insufficienza renale cronica, con eGFR ≥ 20 ml/min/1,73 m², per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. **Livello evidenza: A**
- È raccomandato l'uso di un GLP-1 RA, in presenza di eGFR >15 ml/min/1,73 m², per ottenere un adeguato controllo glicemico, per il basso rischio di ipoglicemia e gli effetti benefici su peso, rischio CV e albuminuria. **Livello evidenza: A**
- Si raccomanda una riduzione intensiva del colesterolo LDL con statine o una combinazione statina/ezetimibe. **Livello evidenza: A**
- Si raccomanda un target pressorio pari a ≤130/80 mmHg per ridurre il rischio di malattie cardiovascolari e albuminuria. **Livello evidenza: A**

Raccomandazioni	Classe	Livello
Nei pazienti con DM2 e IRC, gli inibitori del SGLT2 sono raccomandati per ridurre il rischio di scompenso cardiaco o di morte cardiovascolare	I	A
Nei pazienti con DM2 e IRC il finerenone è raccomandato per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco	I	A

Figura 2 - Raccomandazioni (classe e livello di evidenza) relative all'utilizzo degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio (SGLT2) nei pazienti con diabete mellito tipo 2 (DM2) e insufficienza renale cronica (IRC).

- Si raccomanda la dose massima tollerata di un ACEi o di un ARB. **Livello evidenza: A**
- L'uso combinato di un ARB con un ACEi non è raccomandato. **Livello evidenza: B**
- È raccomandato ASA a basso dosaggio (75-100 mg una volta al giorno) nei pazienti con insufficienza renale cronica e ASCVD. **Livello evidenza: A**

Bibliografia

1. *Eur Heart J.* 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad195>
2. *Eur Heart J.* 2024 Jan 1;45(1):53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad613>
3. *Eur Heart J.* 2021 Dec 21;42(48):4901. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
4. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206286>
5. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>
6. *N Engl J Med* 2020;383:2219-29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>
7. *N Engl J Med* 2021;385:2252-63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>

B Management della malattia cardiovascolare nei pazienti diabetici

Damiano Parretti¹, Gerardo Medea²

SIMG - ¹Responsabile nazionale Formazione e Scuole, ²Responsabile nazionale Ricerca

LE STRATEGIE

Nel 2023 l'ESC ha pubblicato su "European Heart Journal" nuove Linee Guida sul management della malattia cardiovascolare nei pazienti diabetici,¹ con particolare riferimento alla stratificazione del rischio cardiovascolare (CV), allo screening, alla diagnosi e al trattamento.

Il documento è stato impostato privilegiando un approccio multifattoriale e interdisciplinare che dovrebbe coinvolgere operatori sanitari di diverse discipline e aree di competenza per supportare un processo decisionale condiviso e implementare una strategia di trattamento personalizzata, al fine di ottimizzare la prevenzione e la gestione delle malattie CV e della malattia renale cronica nei pazienti diabetici.

In effetti in questa popolazione di pazienti è presente un rischio maggiore, rispetto alla totalità della popolazione, di sviluppare

malattia coronarica, insufficienza cardiaca, ictus cerebrale, malattia arteriosa periferica, aritmie e insufficienza renale cronica, e la comorbilità tra diabete e una o più di queste patologie aumenta non solo il rischio CV, ma anche la mortalità CV e la mortalità da tutte le cause.

Per fare un accenno alle opzioni di trattamento, che verranno dettagliate più avanti, nell'ultimo decennio i risultati di molti studi sugli *outcome* CV in pazienti con diabete ad alto rischio CV trattati con nuovi farmaci ipoglicemizzanti come gli inibitori dei Trasportatori Sodio e Glucosio di tipo 2 (SGLT2i) e gli Agonisti Recettoriali del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP1-RA), oltreché nuovi Antagonisti non steroidei dei Recettori dei Mineralcorticoidi (MRA) hanno sostanzialmente esteso le possibilità terapeutiche disponibili, aggiungendo benefici sia metabolici che CV e renali, seppure in maniera differenziata tra le varie classi di questi farmaci. Un sintetico algoritmo gestionale di valutazione

clinica, di diagnosi e di trattamento partendo dalle due distinte condizioni di diabete mellito (DM) e di malattia CV è riportato nella **Figura 1**.

Rispetto a precedenti linee guida, vengono inserite nuove raccomandazioni unite al rinforzo di raccomandazioni già esistenti, alcune delle quali riportiamo a seguire, per la loro forza e rilevanza clinica, in riferimento alla stratificazione del rischio CV e ad alcuni aspetti gestionali e di monitoraggio clinico.

- Nei pazienti con DM di tipo 2 senza evidenza di malattia CV aterosclerotica (ASCVD, *Atherosclerotic cardiovascular disease*) o danni d'organo severi, è raccomandata la stima del rischio CV con l'algoritmo SCORE2-DIABETE, **raccomandazione di grado I**,

livello evidenze B.² A questo proposito rimandiamo alla **Figura 2**, in cui si evidenzia come, nel caso di assenza di malattia CV aterosclerotica, per un punteggio $\geq 20\%$ si considera un rischio CV molto elevato, per un punteggio dal 10% a $< 20\%$ si considera un rischio elevato, per un punteggio dal 5% a $< 10\%$ si considera un rischio moderato, per un punteggio $< 5\%$ si considera un rischio basso.

- Nei pazienti in sovrappeso e obesità sono raccomandati riduzione di peso ed esercizio fisico al fine di migliorare il controllo metabolico e il profilo di rischio CV, **raccomandazione di grado I, livello evidenze A**^{3,4}

- Uno stretto controllo glicemico dovrebbe essere considerato come obiettivo per ridurre l'evoluzione verso la malattia ate-

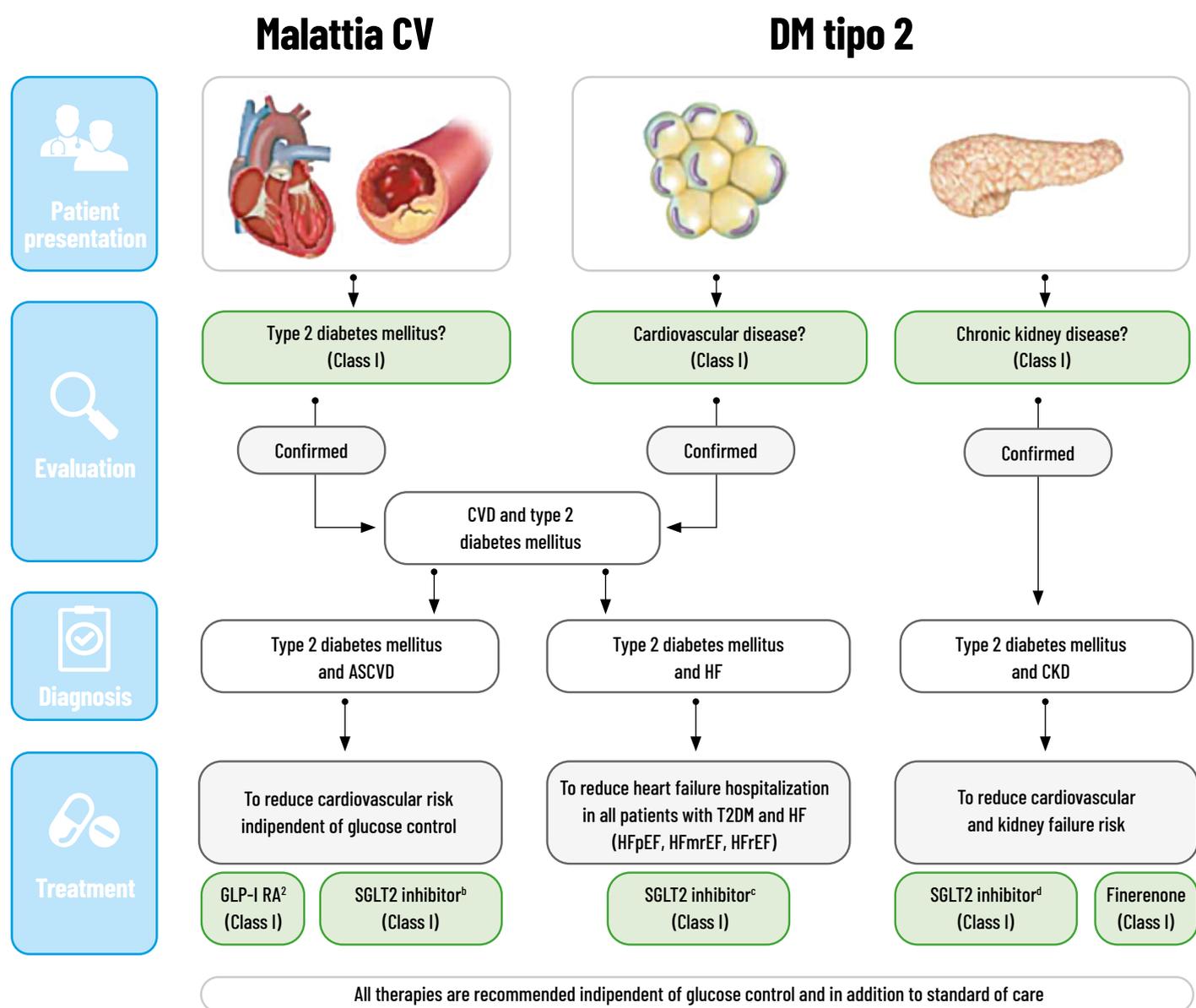
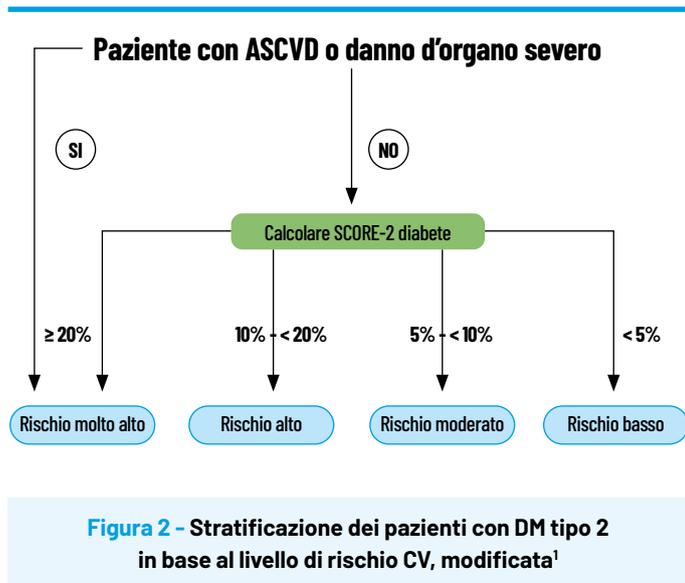


Figura 1 - Linee guida sul management della malattia CV nei pazienti diabetici, modificata¹



rosclerotica, utilizzando preferibilmente farmaci con beneficio dimostrato sul rischio CV, *raccomandazione di grado IIa, livello evidenze B*.^{5,6}

- Sono raccomandate regolari misurazioni della pressione arteriosa per diagnosticare e trattare l'ipertensione arteriosa e ridurre di conseguenza il profilo di rischio CV, *raccomandazione di grado I, livello evidenze A*⁷
- Tutti i pazienti portatori di malattia CV dovrebbero essere sottoposti a screening diagnostico per diabete mellito attraverso la esecuzione di glicemia basale o emoglobina glicata (HbA1c), *raccomandazione di grado I, livello evidenze A*, e nei casi dubbi attraverso l'esecuzione di un test da carico orale, *raccomandazione di grado I, livello evidenze B*.^{8,9}

Un aspetto di notevole interesse gestionale e professionale è legato alle trattazioni specifiche e alle raccomandazioni sulle comorbidità tra DM e altre condizioni quali la malattia aterosclerotica, lo scompenso cardiaco, le aritmie e la malattia renale cronica, che determinano condizioni di rischio specifiche e conseguenti provvedimenti terapeutici.

Aspetti da chiarire. Dopo aver affrontato diversi punti riguardanti lo screening, la stratificazione del rischio, la diagnosi e la terapia focalizzando le raccomandazioni su evidenze scientifiche già esistenti, alcune delle quali ulteriormente rafforzate da nuovi studi, queste linee guida inseriscono anche una serie di note su altri aspetti ancora controversi e meritevoli di ulteriori indagini riguardanti la diagnosi di DM, gli stili di vita, i target glicemici, la terapia ipoglicemizzante, la gestione dell'ipertensione arteriosa, dell'ipercolesterolemia e della terapia antitrombotica nei pazienti diabetici. Sono inoltre auspicabili dati aggiuntivi sulla gestione, sui target e sul trattamento farmacologico dei pazienti diabetici in comorbidità con cardiopatia coronarica e malattia arteriosa periferica, aritmie, scompenso cardiaco e malattia renale cronica. Si evidenzia infine anche la necessità di approfondire i benefici di un approccio multifattoriale e della diversa efficacia di tutti gli interventi in base a diversità etniche e di genere, e dei provvedimenti rivolti al miglioramento dell'aderenza terapeutica, con misure della loro efficacia.

I TRATTAMENTI FARMACOLOGICI

Molte le novità terapeutiche inserite nelle linee guida ESC 2023¹ a proposito del management delle malattie CV nei pazienti con DM. In generale le linee guida, per ridurre il rischio di ASCVD raccomandano l'uso in via prioritaria di farmaci con dimostrati effetti positivi CV e solo in seconda battuta quelli senza dimostrati benefici CV, ma con dimostrata sicurezza CV e soltanto in terza battuta quelli senza dimostrati benefici e sicurezza CV (*raccomandazione di grado I, livello evidenze C*).

In sintesi, nei soggetti con DM tipo 2 (indipendentemente dal controllo glicemico) e:

- ASCVD, per ridurre il rischio CV, i farmaci raccomandati e di 1° scelta sono i GLP1-RA e/o SGLT2i;
- scompenso cardiaco (a frazione di eiezione preservata, moderatamente ridotta o ridotta), per ridurre il rischio di ospedalizzazione, i farmaci raccomandati e di 1° scelta sono i SGLT2i;
- malattia renale cronica, per ridurre il rischio CV e di insufficienza renale terminale, i farmaci raccomandati e di 1° scelta sono i SGLT2i (e il finerenone) (Figura 1).

La metformina (*raccomandazione di grado II A, livello evidenze C*) e il pioglitazone (*raccomandazione di grado IIb, livello evidenze B*), quest'ultimo in assenza di scompenso cardiaco, sono raccomandati solo se è necessario un miglior controllo glicemico e come farmaci di 2° scelta in un paziente con ASCVD.

È da rilevare che per le linee guida italiane AMD-SID,¹⁰ la metformina è invece raccomandata come farmaco di 1° scelta insieme a SGLT2i in caso di assenza di eventi CV e d'insufficienza cardiaca e se il filtrato glomerulare è <60 ml/min, oppure insieme a GLP1-RA o SGLT2i se sono già presenti eventi CV, ma in assenza di scompenso cardiaco. Solo in caso di un paziente con scompenso cardiaco, la metformina è farmaco di 2° scelta insieme a un GLP1-RA (1° scelta SGLT2i). (*raccomandazione forte; qualità delle prove moderata*).

Le linee guida in pratica spostano decisamente l'attenzione dei clinici dalla strategia "treat to target" (la riduzione della glicemia) a quella del "treat to benefit" (riduzione del danno renale e degli eventi CV).

Nell'ambito della stessa classe di farmaci ci sono poi alcune specifiche indicazioni.

- In tutti i pazienti DM tipo 2 con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (FE <=40%) sono raccomandati gli inibitori SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin o sotagliflozin) per ridurre il rischio di ospedalizzazione e morte CV. (*raccomandazione di grado I, livello evidenze A*).
- In pazienti con DM tipo 2 e FE >40% sono raccomandati empagliflozin o dapagliflozin per ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco o morte CV. (*raccomandazione di grado I, livello evidenze A*).
- Nei pazienti con DM tipo 2 e malattia CV o rischio CV molto alto/alto sono raccomandati empagliflozin, canagliflozin o dapagliflozin, o liraglutide, semaglutide o dulaglutide per ridurre gli eventi CV. (*raccomandazione di grado I, livello evidenze A*).
- Nei soggetti con insufficienza renale cronica con GFR ≥20 ml/min le linee guida raccomandano l'uso di un inibitore SGLT2 (canagliflozin, empagliflozin o dapagliflozin) per ridurre il rischio di malattie CV e insufficienza renale terminale. (*raccomandazione di grado I, livello evidenze A*).
- Infine, nei soggetti sovrappeso/obesi è raccomandato l'uso di farmaci ipoglicemizzanti con effetti sul calo di peso come i GLP1-RA. (*raccomandazione di grado IIa, livello evidenze B*).

L'uso di ASA (acido acetilsalicilico) a basso dosaggio (75-100 mg una volta al giorno) è raccomandato in pazienti con insufficienza renale cronica e ASCVD. (**raccomandazione di grado I, livello evidenze A**).

Anche se non vi è un completo allineamento tra le LLGG europee e quelle italiane (e di queste ultime con la nota 100 AIFA,¹¹ che raccomanda sempre in prima battuta l'uso della metformina e delle successive associazioni solo in caso di mancato compenso glicemico), si tratta comunque di raccomandazioni molto forti per la solidità delle evidenze che le sostengono e sono importanti anche per i MMG, poiché proprio grazie alla nota 100, esiste ora anche per essi la possibilità di prescrivere precocemente i farmaci ipoglicemizzanti più recenti, contribuendo così ad abbattere in modo consistente il rischio CV (e quindi gli eventi cardiorenali) dei pazienti con DM tipo 2.

Il punto di partenza, tuttavia, è sempre il corretto inquadramento del paziente dal punto di vista del rischio CV e del danno d'organo, specie renale, con gli appropriati esami diagnostici e l'algoritmo SCORE2-DIABETE²

Bibliografia

1. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *European Heart Journal* 2023; 00, 1-98.
2. Kengne AP, et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prevent Rehabil* 2011;18:393-98.
3. Franz MJ, et al. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447-63.
4. Wahid A, et al. Quantifying the association between physical activity and cardiovascular disease and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e002495.
5. Patel A, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
6. Holman RR, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
7. Grenet G, et al. Association between difference in blood pressure reduction and risk of cardiovascular events in a type 2 diabetes population: a meta-regression analysis. *Diabetes Metab* 2019;45:550-56.
8. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Use of glycated Haemoglobin (HbA1c) in the Diagnosis of Diabetes Mellitus: Abbreviated Report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland, 2011.
9. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S15-S33.
10. <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari>
11. <https://www.aifa.gov.it/nota-100>