

Università degli Studi di Padova
Corso di laurea magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia

DIPARTIMENTO DI MEDICINA - DIMED

Direttore: Prof. Paolo Simioni

UOC di CLINICA MEDICA 3°

Direttore: Prof. Roberto Vettor

TESI DI LAUREA

**Lo scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata (HFpEF)
come cardiomiopatia metabolica**

Relatore

Ch.mo Prof. Roberto Vettor

Correlatore

Dott.ssa Agatella Barchitta

Laureando

Lorenzo Ferri

2052712

Anno accademico 2022 - 2023

INDICE

INTRODUZIONE	1
RIASSUNTO	2,3
SCOMPENSO E INSUFFICIENZA CARDIACA	4
SINDROME METABOLICA	9
SCOMPENSO A FRAZIONE D'EIEZIONE PRESERVATA	11
FENOTIPI	15
ORGANO ADIPOSO	22
DIAGNOSI	39
TERAPIA	47
CASISTICA	68
RISULTATI	70
DISCUSSIONE	80
CONCLUSIONI	83
BIBLIOGRAFIA	85

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF) è stata recentemente riconosciuta come il singolo più grande bisogno insoddisfatto nella medicina cardiovascolare. Con l'invecchiamento della popolazione e l'aumento della comorbidità, la prevalenza di HFpEF aumenta considerevolmente.

Negli ultimi anni, tra cui quello in corso, è riemersa con forza, la questione metabolica come fattore patogenetico principale che sostiene la disfunzione di vari organi, attraverso un meccanismo infiammatorio cronica di basso grado, definita “metainfiammazione”.

Tra questi organi è incluso il cuore.

Uno dei segni distintivi delle alterazioni metaboliche nelle malattie cardiovascolari è l'accumulo tossico di lipidi, cioè la lipotossicità, che può modificare in vario modo, la risposta immunitaria.

Lo scopo di questo lavoro è stato quello di rivisitare lo “stato dell’arte” e di verificarlo nella pratica clinica.

RIASSUNTO

Negli ultimi 10-20 anni un aumento della prevalenza dello SC a FE preservata, quantificata in circa 1% l'anno negli Stati Uniti. Il fenomeno si stava già notando da tempo, ma l'attenzione era tutta per lo SC a FE ridotta.

È un fatto: oggi, lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF) costituisce una comune causa di scompenso cardiaco, rappresentando circa il 50% dei casi registrati. L'HFpEF ha un'elevata mortalità e morbilità e spesso si associa a numerose comorbidità. Elevato è pertanto il burden socio-sanitario legato a tale malattia, specie oltre i 65 anni di età, in quanto circa il 70% dei pazienti con SC vengono diagnosticati come SC a FE preservata.

I fattori che vengono citati di solito come concausali all'aumento dello SC a FE preservata sono l'invecchiamento della popolazione, e l'aumentata prevalenza di obesità, sindrome metabolica, diabete, ipertensione arteriosa, inattività fisica.

Recentemente su *Circulation* (Capone, Vettor, Schiattarella 2023; 147; 451-453, February 7) è comparso un articolo che riapre la questione sulla fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata, per molto tempo considerata una "disfunzione di cuore che non aveva una frazione di eiezione compromessa".

Si è ipotizzata quindi, una stretta parentela tra la patogenesi sottesa a questa insufficienza cardiaca (HFpEF), caratterizzandola come sindrome cardiometabolica le cui caratteristiche patogenetiche (l'accumulo di grassi e l'attivazione di peculiari vie infiammatorie), la avvicinano alla steatoepatite non alcolica (NASH) e in considerazione pure, dell'unico farmaco di recente entrato nella pratica clinica (SGLT2is), che non ha come target principale il cuore, pur avendo una sua azione benefica sul miocardio.

Nel gruppo di pazienti da noi reclutati nella pratica clinica reale, abbiamo trovato delle conferme rispetto a questi nuovi scenari di ricerca e di pratica clinica che oggi ci interrogano.

ABSTRACT

Over the last 10-20 years, an increase in the prevalence of HF with preserved EF has been quantified at approximately 1% per year in the United States. The phenomenon had already been noticed for some time, but the attention was all on the SC with reduced EF.

It's a fact: today, heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a common cause of heart failure, accounting for approximately 50% of recorded cases. HFpEF has high mortality and morbidity and is often associated with numerous comorbidities. The socio-health burden linked to this disease is therefore high, especially over 65 years of age, as approximately 70% of patients with HF are diagnosed as HF with preserved EF.

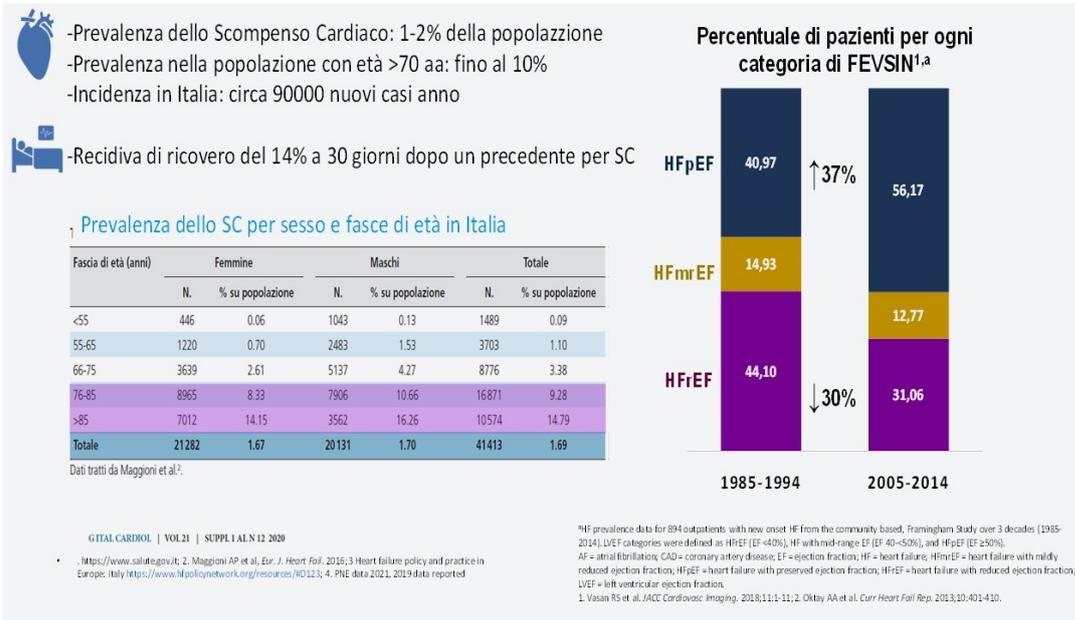
The factors that are usually cited as contributing to the increase in HF with preserved EF are the aging of the population, and the increased prevalence of obesity, metabolic syndrome, diabetes, arterial hypertension, physical inactivity.

Recently in *Circulation* (Capone, Vettor, Schiattarella 2023; 147; 451-453, February 7) an article appeared which reopens the question on the pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction, for a long time considered a "heart dysfunction which he did not have an impaired ejection fraction."

A close relationship between the pathogenesis underlying this heart failure (HFpEF) has therefore been hypothesized, characterizing it as a cardiometabolic syndrome whose pathogenetic characteristics (the accumulation of fats and the activation of peculiar inflammatory pathways) bring it closer to non-alcoholic steatohepatitis. (NASH) and also in consideration of the only drug recently entered into clinical practice (SGLT2is), which does not have the heart as its main target, despite having a beneficial action on the myocardium.

In the group of patients we recruited in real clinical practice, we found confirmations with respect to these new research and clinical practice scenarios that question us today.

L'importanza della HFpEF in ambito epidemiologico e sostenibilità economica



SCOMPENSO CARDIACO E INSUFFICIENZA CARDIACA

Esistono decine di definizioni di “scompenso” cardiaco (SC). Per la verità, in italiano si parte con il piede sbagliato, dalla denominazione di scompenso - appunto - non coerente con l’uso che se ne fa. L’insufficienza cardiaca può essere compensata o scompensata, termini che corrispondono a due stati clinici collegati, in un rapporto dinamico.

Se la terapia funziona e non accadono eventi irreversibili, lo stato di scompenso può risolversi e il paziente ricompensarsi, lo scompenso diventa “scompenso stabile”: il paziente non appare più clinicamente scompensato ed è in uno stato di insufficienza cardiaca compensata.

Sembra che, il termine insufficienza cardiaca (“heart failure”), che dichiara il problema di fondo che permane, sarebbe più appropriato.

Braunwald, nel 1992 così si esprimeva nel definire lo scompenso cardiaco: *incapacità del cuore di pompare sangue in misura adeguata alle necessità dell'organismo, o di farlo al costo di un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare*. Questa è considerata una definizione emodinamica, concettualmente corretta, verificata in pratica come specifica, ma poco sensibile.

Oggi, più comunemente, si definisce

“una sindrome clinica complessa caratterizzata da dispnea o da limitazione dell'attività fisica dovuta a una compromissione del riempimento ventricolare o dell'eiezione di sangue dai ventricoli o della combinazione delle due” (cfr, per ex, Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. JAMA 2020;324:488-504)

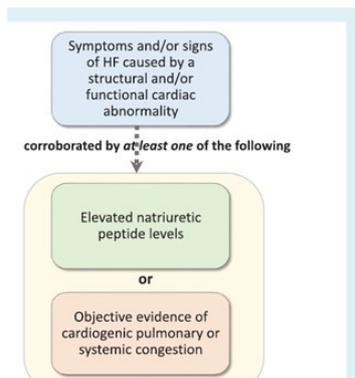
“L'insufficienza cardiaca è una sindrome clinica complessa identificata dalla presenza di sintomi caratteristici attuali o precedenti, come dispnea e affaticamento, e dall'evidenza di disfunzione cardiaca come causa di questi sintomi (sistolica, diastolica o di entrambe). Dal punto di vista emodinamico, l'insufficienza cardiaca è un disturbo in cui il cuore non può pompare il sangue nel corpo a una velocità proporzionata alle sue esigenze, o può farlo solo a costo di elevate pressioni di riempimento. I pazienti con scompenso cardiaco possono o meno avere segni fisici associati, come quelli correlati alla ritenzione idrica. L'insufficienza cardiaca può derivare da qualsiasi disturbo cardiaco strutturale o funzionale che comprometta la capacità del ventricolo di riempirsi o di espellere il sangue.”

In tutte queste definizioni, si identifica il cuore come organo principale coinvolto, ma nessuna tra quelle che ho poc'anzi citato (su cui c'è il consenso pieno del mondo scientifico), “menzionano” la frazione di eiezione (FE), che è invece la piattaforma sulla quale oggi lo scompenso cardiaco viene classificato.

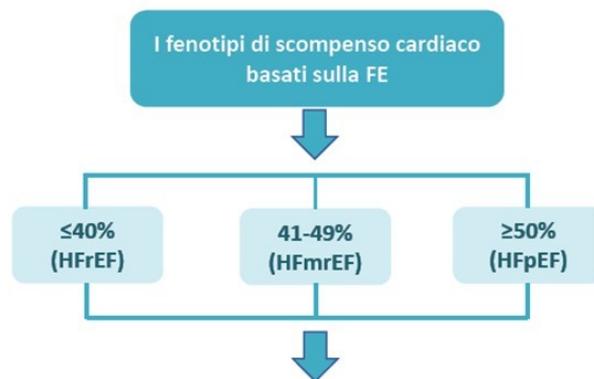
Mechanisms of the clinical syndrome of heart failure

Left ventricular dysfunction
LVEF $\leq 40\%$: Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF)
<ul style="list-style-type: none"> Causes include ischemic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy
LVEF 41 to 49%: Heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF)
<ul style="list-style-type: none"> Causes include ischemic cardiomyopathy and dilated cardiomyopathy
LVEF $\geq 50\%$:
<ul style="list-style-type: none"> Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) Cardiomyopathies with preserved ejection fraction <ul style="list-style-type: none"> Restrictive cardiomyopathy (familial or nonfamilial causes) Hypertrophic cardiomyopathy (familial or nonfamilial causes) Noncompaction cardiomyopathy
Valvular heart disease
Valvular stenosis
Valvular regurgitation
Right ventricular dysfunction
Pulmonary hypertension
Right ventricular infarction
Cardiomyopathy affecting the right ventricle (including arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy)
Pericardial disease
Cardiac tamponade
Constrictive pericarditis
Effusive-constrictive pericardial disease
Obstructive lesion in heart or great vessel
Atrial myxoma
Pulmonary vein stenosis
High-output heart failure

LVEF: left ventricular ejection fraction.



Definizione universale di
Heart Failure



Nella pratica clinica

Table 3 Definition of heart failure with reduced ejection fraction, mildly reduced ejection fraction, and preserved ejection fraction

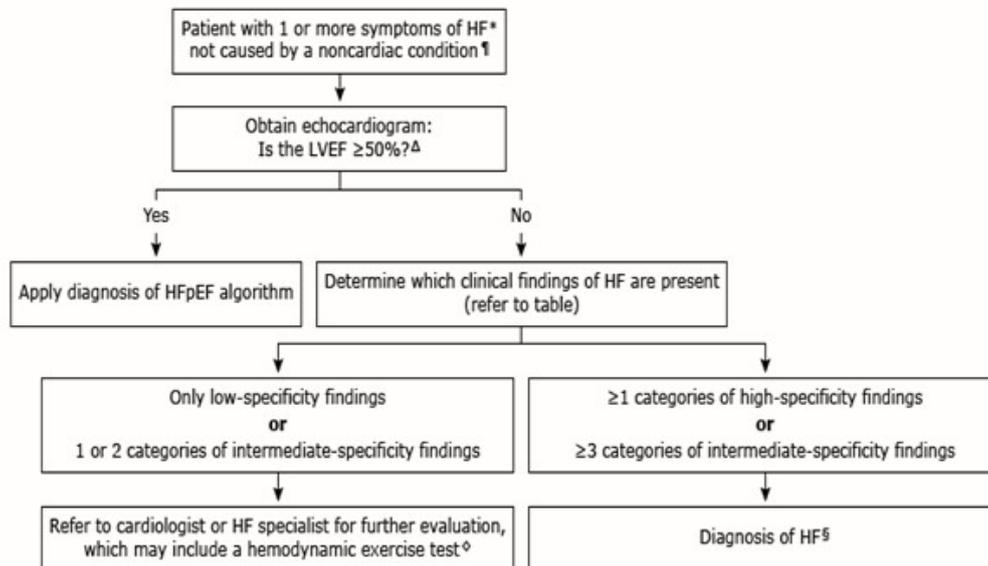
Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Criteria 1	Symptoms ± signs ^a	Symptoms ± signs ^a	Symptoms ± signs ^a
2	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% ^b	LVEF ≥50%
3	–	–	Objective evidence of cardiac structural and/or functional abnormalities consistent with the presence of LV diastolic dysfunction/raised LV filling pressures, including raised natriuretic peptides ^c

HF, heart failure; HFmrEF, heart failure with mildly reduced ejection fraction; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF, heart failure with reduced ejection fraction; LV, left ventricle; LVEF, left ventricular ejection fraction.

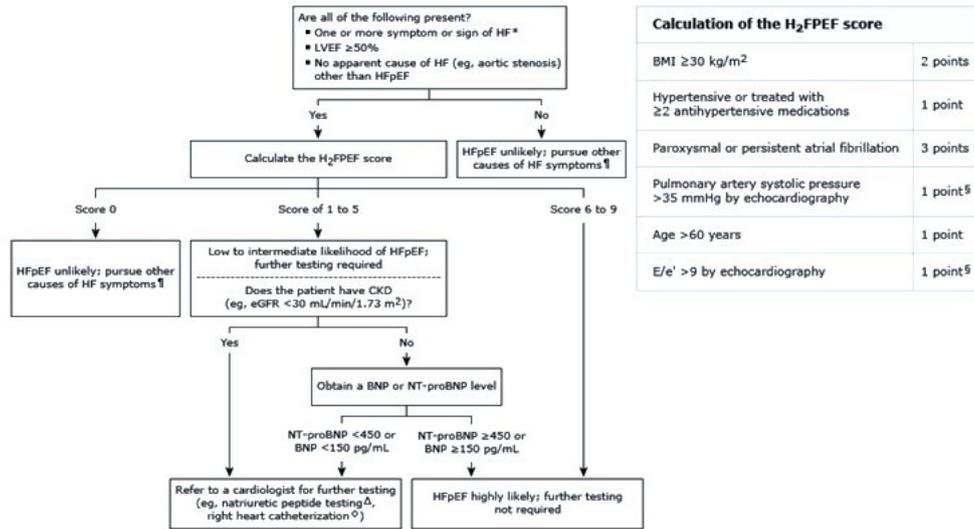
^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in optimally treated patients.

^bFor the diagnosis of HFmrEF, the presence of other evidence of structural heart disease (e.g. increased left atrial size, LV hypertrophy, or echocardiographic measures of impaired LV filling) makes the diagnosis more likely.

^cFor the diagnosis of HFpEF, the greater the number of abnormalities present, the higher the likelihood of HFpEF.



Approach to diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction



Clinical judgment (eg, broad differential diagnosis) and experience are required to diagnose or exclude HFpEF, particularly in patients with multiple comorbidities (eg, valve disease). If there is diagnostic uncertainty, refer to a cardiologist or heart failure specialist.

HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; HF: heart failure; LVEF: left ventricular ejection fraction; CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; BNP: B-type natriuretic peptide; NT-pro-BNP: N-terminal pro-BNP; RHC: right heart catheterization; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; BMI: body mass index.

* The signs and symptoms of HF are described in UpToDate topics on the clinical manifestations and diagnosis of HF.

¶ Though the likelihood of HFpEF may be low, other cardiac (eg, valve disease) or noncardiac (eg, obesity) conditions may be the cause of symptoms. Clinical judgment is required to determine the approach to additional evaluation for HF symptoms.

Differential diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)
HFpEF (contributing factors include hypertension, aging, coronary heart disease, diabetes mellitus, sleep-disordered breathing, chronic kidney disease, and obesity)
Cardiomyopathies with preserved ejection fraction
Restrictive cardiomyopathy
<ul style="list-style-type: none"> Familial causes include sarcomeric gene mutations, familial amyloidosis (transthyretin [TTR] or apolipoprotein mutation), unknown gene mutation, familial causes of iron overload (hereditary hemochromatosis, hereditary anemias), Fabry disease, glycogen storage disease, desminopathy, and pseudoxanthoma elasticum Nonfamilial causes include amyloid (immunoglobulin light chain [AL] or wild-type transthyretin [ATTR]), systemic sclerosis, endomyocardial fibrosis (idiopathic, caused by hypereosinophilic syndrome, or reaction to a drug), carcinoid heart disease, metastatic cancer, radiation, nonfamilial iron overload (eg, acquired iron-loading anemia, high-dietary intake), and drug toxicity (anthracycline)
Hypertrophic cardiomyopathy
<ul style="list-style-type: none"> Familial causes in addition to sarcomere gene mutations include unknown mutations, glycogen storage disease, lysosomal storage disease (including Fabry disease), syndromic hypertrophic cardiomyopathy (eg, Noonan syndrome, LEOPARD syndrome, Friedreich ataxia), and familial amyloidosis (TTR or apolipoprotein mutation) Nonfamilial causes include nonfamilial amyloidosis (AL or wild-type ATTR)
Noncompaction cardiomyopathy
Valvular heart disease
Valvular stenosis
Valvular regurgitation
Right heart failure
Pulmonary hypertension
Right ventricular infarction
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy
Pericardial disease
Cardiac tamponade
Constrictive pericarditis
Effusive-constrictive pericardial disease
Obstructive lesion in heart or great vessel
Atrial myxoma
Pulmonary vein stenosis
High-output heart failure
Transient left ventricular systolic dysfunction

Potremmo pertanto convenire che, una classificazione clinicamente solida dello SC ancora non è stata raggiunta e che, più compiutamente, dovrebbe essere fisiopatologica, costituita da fenotipi con precisi percorsi diagnostici e prognostico-terapeutici, in sostituzione dell'attuale varietà di profili clinici spesso associati a patologie indicate con il termine di "comorbidità", senza che sia chiaro se in realtà siano condizioni casualmente associate allo SC o parte del processo che l'ha generato e lo alimenta.

OBESITÀ, IPERTENSIONE, DIABETE, SINDROME METABOLICA

Negli anni '80, la scelta della FE come elemento discriminante era finalizzata alla raccolta di pazienti con chiara compromissione della funzione sistolica ventricolare (cioè con bassa FE), che identificava senza dubbio una condizione di SC, che altrimenti sarebbe stata sfuggente per la scarsa disponibilità di tecniche di imaging ed era finalizzata alla celere raccolta di dati per i trial clinici che si stavano predisponendo.

Nelle intenzioni di chi ha introdotto la FE come criterio di inclusione dei pazienti in trial farmacologici non c'era alcun intento classificativo. (Marc Pfeffer Circ Res. 2019;124:1598-1617).

I pazienti rimanenti, per lo più con FE da 35% a 50% ed oltre, in tutti questi studi restavano in un limbo di indeterminatezza e in assenza di terapie verificate.

Ora non più.

Ne accennerò in seguito.

Quando la ricerca in corso avrà raggiunto (con il concorso delle attuali tecnologie) comprovate evidenze, lo SC dovrebbe funzionare da contenitore (sindrome?), con una esplicazione clinica che raccoglierà un insieme di fenotipi con propria identità eziopatogenetica e percorsi clinico-terapeutici meglio definiti.

Verosimilmente, se non appariranno fattori aggreganti più clinicamente significativi della FE, gli insiemi saranno due, con FE ridotta e preservata (e cut-off da definire).

Nella pratica di ogni giorno si sta procedendo tanto che ogni dato clinico, continua ad essere raccolto secondo questa logica.

Sulla necessità di essere cauti sulle “certezze raggiunte”, vorrei ricordare che in un’osservazione pubblicata recentemente su una popolazione consecutiva di 203.135 soggetti sia ospedalizzati che ambulatoriali sottoposti per ragioni diverse a ecocardiografia, la curva di sopravvivenza ha una netta morfologia a U, con sopravvivenza progressivamente migliore da una FE <20% a 60-65%, poi, però la curva si inverte e col salire del valore della FE la mortalità aumenta tanto che i soggetti con FE $\geq 70\%$ hanno una mortalità simile ai soggetti con FE 40% (cfr figura allegata).

Sono i soggetti con “FE supernormale” che, visti questi dati, verosimilmente qualcuno se ne “interesserà” per studiarli nel tempo.

Oggi, comunque, le linee guida riguardanti lo SC sono impostate sulla FE, e quindi lo sono le linee diagnostiche e soprattutto terapeutiche.

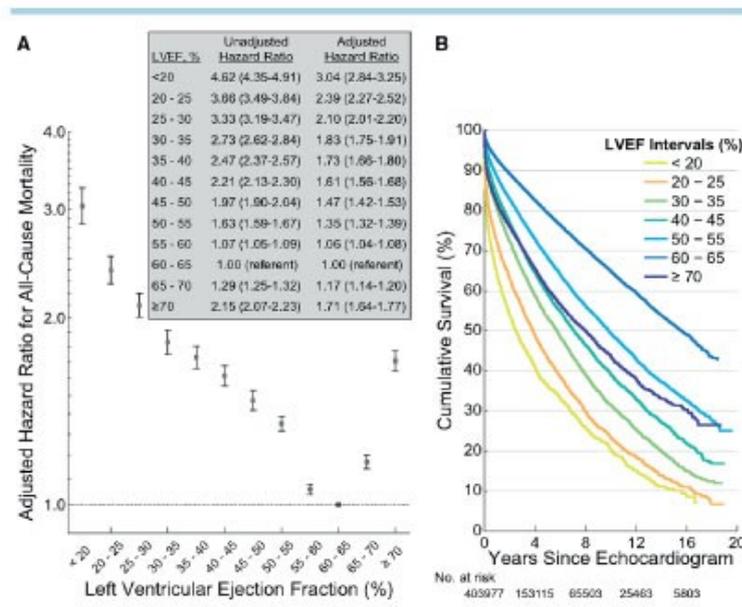


Figura 1. Analisi di sopravvivenza (hazard ratio e curve Kaplan-Meier) basate sulla frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) (ecocardiogrammi: 403 977 in 203 135 soggetti). Il punto sull'ascissa indica il valore matematico della più bassa mortalità. Riprodotta con permesso da Wehner et al.³.

Oggetto della nostra presentazione è lo SC a FE preservata, argomento di estrema attualità, perché attorno ad essa permangono diversi aspetti “incerti e disordinati”, specie in termini di fisiopatologia pur se si deve ammettere che, sono in corso, contemporaneamente, progressi appetibili in ambito terapeutico.

NOTE SULLO SCOMPENSO CARDIACO A FRAZIONE DI EIEZIONE PRESERVATA

Una serie di fattori coincidenti hanno determinato negli ultimi 10-20 anni un aumento della prevalenza dello SC a FE preservata, quantificata in circa 1% l'anno negli Stati Uniti. Il fenomeno si stava già notando da tempo, ma l'attenzione era tutta per lo SC a FE ridotta.

E' un fatto: oggi, lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF) costituisce una comune causa di insufficienza cardiaca, rappresentando circa il 50% dei casi registrati. L'HFpEF ha un'elevata mortalità e morbilità e spesso si associa a numerose comorbilità. Elevato è pertanto il burden socio-sanitario legato a tale malattia, specie oltre i 65 anni di età, in quanto circa il 70% dei pazienti con SC vengono diagnosticati come SC a FE preservata.

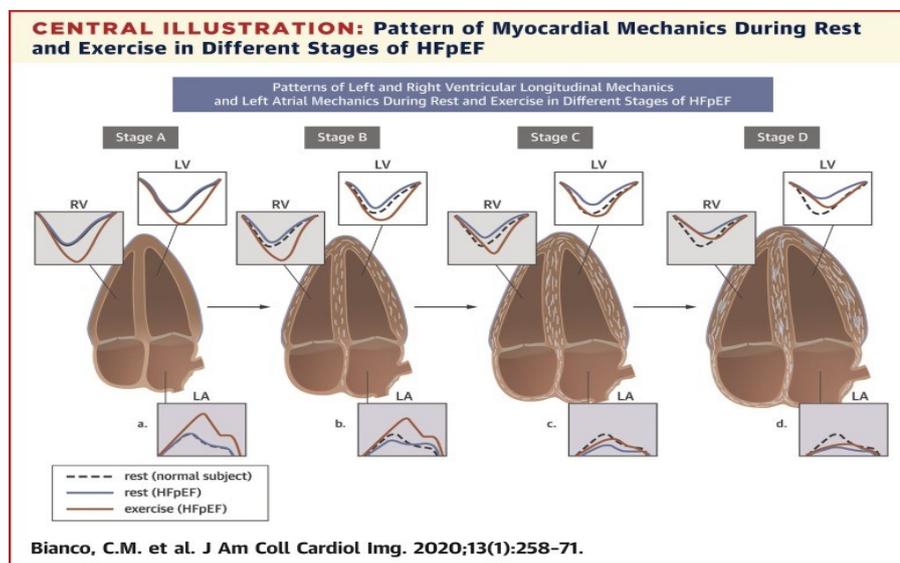
	HFpEF Incidence	HFpEF Prevalence	HFpEF Clinical Outcomes
	<ul style="list-style-type: none"> • 27 cases per 10,000 person-years • Lifetime risk: 1 in 10 at age 45 years 	<ul style="list-style-type: none"> • 1.0%-1.5% of population • Highly age dependent 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-year mortality: 75.3% (GWTG registry) • 30-day all-cause readmission rate: 21%
Secular trends	↑ incidence over time	↑ prevalence over time	?
Sex differences			
HFpEF vs HFrEF	HFpEF incidence rising relative to HFrEF	HFpEF prevalence rising relative to HFrEF	Similarly poor survival ↓ CV death in HFpEF vs HFrEF

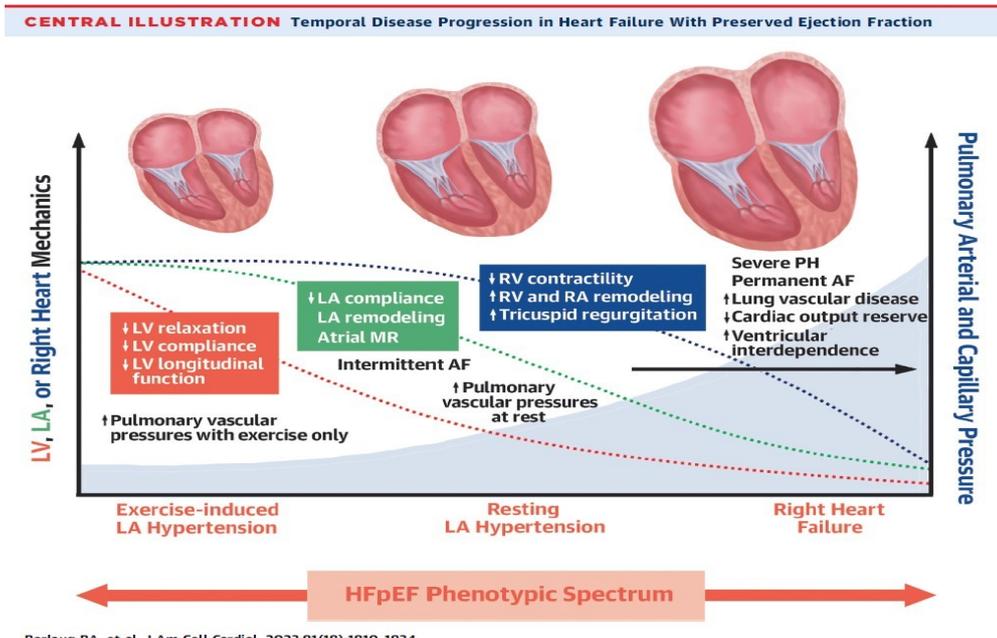
Summary of current understanding of HF incidence, prevalence, and outcomes and influence of sex drawn from references 10-17 and 24-27.
CV – cardiovascular; HF – heart failure; HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction;
GWTG – AHA Get With The Guidelines.

Allorquando si iniziò a caratterizzare questo ampio sottogruppo, l'ipotesi fisiopatologica centrale riguardava la funzione diastolica ventricolare che, in alcuni casi, risultava chiaramente alterata indipendentemente dalla funzione sistolica, anche se non sempre in modo omogeneo, cosa non del tutto sorprendente, in relazione alla molteplicità delle possibili eziopatogenesi dello SC a FE preservata.

Un aumento della pressione diastolica ventricolare può essere indotto da una limitata distensibilità diastolica del pericardio, per lo più infiammatoria, o per una inestensibilità estrinseca, compressiva o costringitiva sul cuore.

Oppure la causa si annida nel miocardico, sia perchè, essendo ipertrofico o fibrotico dimostra una cosiddetta rigidità passiva, o per carenza del rilassamento attivo, che determina la fondamentale azione di suzione esercitata dal ventricolo nella fase iniziale della diastole sul volume di sangue presente in atrio. I fattori che vengono citati di solito come concausali all'aumento dello SC a FE preservata sono l'invecchiamento della popolazione, una minore mortalità cardiovascolare (in termini relativi, cioè un prolungamento della sopravvivenza di alcuni cardiopatici e la morte di altri per cause competitive non cardiovascolari), e **l'aumentata prevalenza di obesità, sindrome metabolica, diabete, ipertensione arteriosa, inattività fisica.**





Borlaug BA, et al. J Am Coll Cardiol. 2023;81(18):1810-1834.

Mechanisms of Abnormal Hemodynamics in HFpEF		
Mechanism	Specific Causes	Relevant Phenogroups
Intrinsic myocardial dysfunction*	Pressure-overload hypertrophy/remodeling Vascular rarefaction Interstitial fibrosis Ischemia Cardiomyocyte energy deprivation Oxidative/nitrosative stress Insulin resistance	Stiff vasculature/hypertensive Ischemic (epicardial or microvascular) Obese LA myopathy
Hypervolemia	Obesity Renin-angiotensin-aldosterone activation Chronic kidney disease	Obese Chronic kidney disease
↑ Stressed blood volume	Obesity Excessive sympathoexcitation	Obese Autonomic dysfunction
↑ Ventricular interaction & pericardial restraint	Obesity Right-sided heart remodeling & dysfunction Tricuspid regurgitation	Pulmonary vascular disease Obesity Atrial tricuspid regurgitation
Afterload-mediated myocardial dysfunction	Systolic hypertension Aortic stiffening	Stiff vasculature/hypertensive Chronic kidney disease

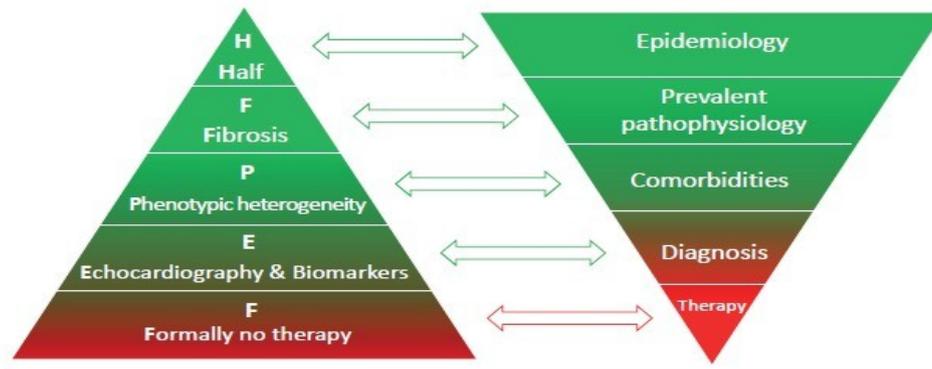
Ma il problema è ben più vasto se si considerano le eziologie che possono essere ritenute o dimostrate individualmente responsabili del quadro clinico sindromico: amiloidosi, sarcoidosi, cardiomiopatia ipertrofica, pericardite, miocardite, patologia valvolare, coronaropatia, intossicazioni.

Se nessuna di queste patologie è dimostrabile, il paziente è clinicamente scompensato, ha segni diretti o indiretti di ipertensione polmonare ed ha una FE >50%, si può concludere per un genuino SC a FE preservata (salvo che per l'annotazione riportata sopra dei soggetti supernormali).

In pratica, avendo escluso l'escludibile, i punti diagnostici chiave per lo SC a FE preservata in una persona con dispnea da causa indefinita sono i sintomi di congestione, in particolare l'evidenza diretta o indiretta di un aumento clinicamente significativo (≥ 35 mmHg) della pressione arteriosa sistolica polmonare. La pressione polmonare può non essere elevata a riposo e la congestione può non apparire clinicamente rilevante all'esame obiettivo del paziente. In questo caso l'esercizio fisico con monitoraggio emodinamico è risolutivo.

Lo scompenso cardiaco (SC) con frazione di eiezione preservata (HFpEF) può essere metaforicamente visto come una piramide, alla base della quale vi sono solidi dati epidemiologici, numerosi studi fisiopatologici ed il ruolo delle comorbidità, a fronte dei quali però vi sono sempre meno certezze in tema di diagnosi e terapia (fig piramidi invertite). Infatti, l'HFpEF rappresenta, lo ripetiamo, circa il 50% di tutti i casi di SC, con una sopravvivenza lievemente migliore rispetto ai pazienti con SC a frazione di eiezione ridotta (HFrEF), ma con una incidenza in costante incremento per l'invecchiamento della popolazione e di conseguenza con un elevato burden socio-economico destinato ad aumentare nel tempo. L'HFpEF è a tutt'oggi il più grande "unmet cardiovascular need" in base ai dati epidemiologici e perchè, fino a pochissimo tempo fa, nessun farmaco è riuscito a migliorare la sopravvivenza dei pazienti che ne sono affetti. L'estrema eterogeneità fisiopatologica, clinica e di comorbidità associate che caratterizza l'HFpEF spiega, in gran parte, la difficoltà nel porre la diagnosi di HFpEF.

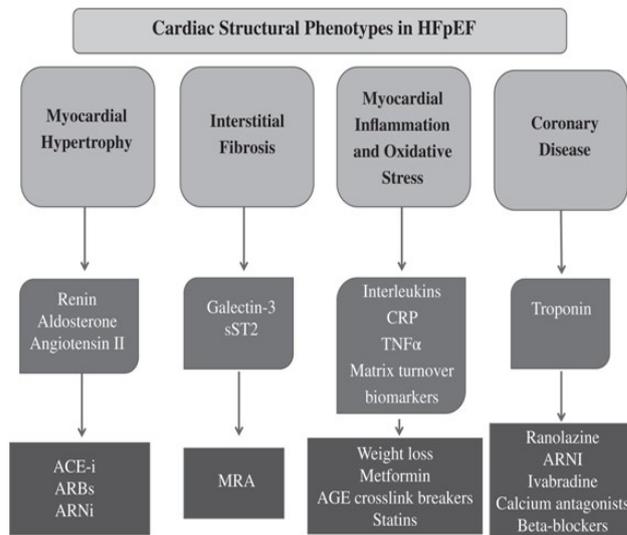
Di conseguenza, ad oggi non esiste la possibilità di praticare una strategia terapeutica omnicomprensiva in pazienti con HFpEF, il cosiddetto “one size fits all approach”. Se l’HFpEF ha come caratteristica intrinseca quella di essere una sindrome eterogenea, la chiave di volta per un successo terapeutico può essere data solamente dall’uso di una medicina personalizzata, volta alla cura di specifici fenotipi, con terapie che abbiano dimostrato di essere efficaci in determinati sottogruppi di pazienti con HFpEF.



I FENOTIPI

Per esigenza di ordine mentale nella linea della medicina di precisione, e per la speranza di riuscire a individuare obiettivi terapeutici, possibilmente individuali, più efficaci di quelli testati finora, è in corso da alcuni anni la ricerca di fenotipi distinti nell’ambito dello SC a FE preservata caratterizzati da percorsi fisiopatologici interrompibili o prevenibili con terapie adeguate. Le strade percorse sono molte. Ne cito grossolanamente alcune, senza svilupparli ulteriormente, perchè ci porterebbe lontano:

1) *biomarker plasmatici*, guida apparentemente semplice e attraente ma non sempre affidabile o troppo tenue per dare indicazioni fruttuose, sia diagnostiche che terapeutiche



Il ruolo dei biomarcatori come strumento ponte clinico tra scompenso cardiaco con fenotipi strutturali cardiaci a frazione di eiezione conservata (HFpEF) e potenziali strategie di trattamento. ACE-i, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, bloccanti del recettore dell'angiotensina II; AGE, prodotto finale della glicazione avanzata; ARNi, inibitore del recettore dell'angiotensina-neprilisina; CRP, proteina C-reattiva; MRA, antagonisti del recettore dei corticoidi minerali.; sST2, ST2 solubile; TNF α , fattore di necrosi tumorale alfa.

2) l'*ipertensione polmonare*, elemento diagnostico centrale, che può manifestarsi a riposo o solo da sforzo, e questo comportamento, oltre a rendere più o meno problematica la diagnosi, potrebbe indicare fenotipi diversi;

3) *profili emodinamici* specifici, anche qui a riposo oppure inducibili con test farmacologici o più appropriatamente con l'esercizio;

4) le specificità delle *alterazioni strutturali del cuore*, in particolare del ventricolo destro;

5) *anormalità dell'atrio sinistro*, inclusa la FA, più o meno combinate con alterazioni funzionali del ventricolo sinistro: l'ablazione transcaterale (A) non ha

avuto cambiamenti significativi nella mortalità e nella morbilità nella FA con HFrEF a 1 anno e neppure nella HFpEF a 1 anno. Potrebbe esserci un ruolo favorevole nel ridurre il carico di ospedalizzazione correlato alla FA

6) coesistenza di *patologia valvolare mitralica*;

7) *patologia coronarica*, presente nel 70% dei casi ma con profonde differenze, dalla patologia diffusa del microcircolo alla patologia coronarica epicardica;

8) *infiammazione sistemica*, mal classificabile e quindi ignorata o trattata approssimativamente;

9) *patologia muscolare e polmonare* associate;

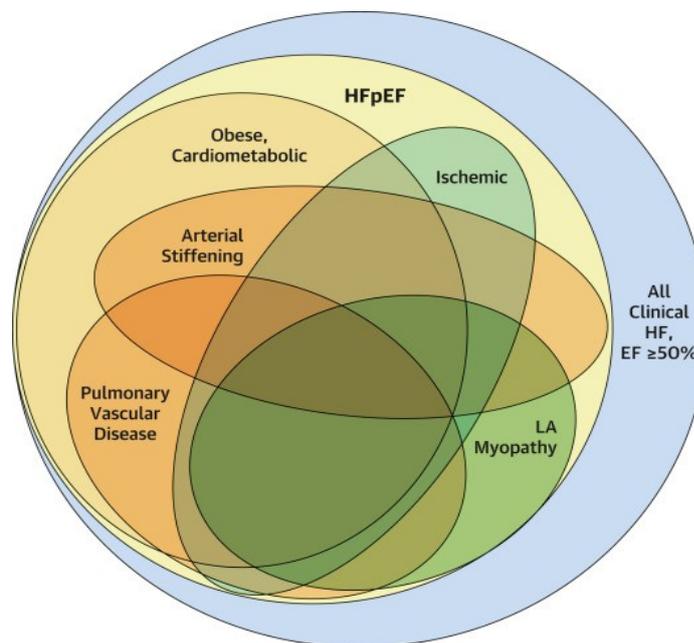
10) i nemici di sempre, più frequentemente coinvolti: obesità e diabete, dilipidemia, ipertensione (malattia metabolica);

11) meccanismi non cardiaci

Numerosi meccanismi extracardiaci contribuiscono in modo importante alla fisiopatologia dell'HFpEF, alcuni con impatti diversi nelle donne e negli uomini. Questi includono anomalie nei vasi arteriosi, nell'endotelio e nella microvascolarizzazione, nel muscolo scheletrico, nei polmoni, nei reni, e nel tessuto adiposo, specialmente tra i pazienti con eccesso di tessuto viscerale grasso. Secondo il principio di Fick, il consumo di picco di O₂ in corso di esercizio è determinato dal prodotto della gittata cardiaca e della differenza del contenuto artero-venoso di O₂; nei pazienti con HFpEF, ognuno di queste due componenti, contribuisce per circa il 50% ai deficit del picco di VO₂. Anche la disfunzione autonoma è comune nell'HFpEF perché molti pazienti mostrano incompetenza cronotropa, ridotta sensibilità baroriflessa arteriosa, e anomalie nella capacità venosa che contribuiscono in modo importante all'aumento delle pressioni di riempimento. Nei pazienti con diagnosi di HFpEF, è importante considerare meccanismi non cardiaci alternativi a ciascuna anomalia fisiopatologica identificata, data la possibilità di trattare questi elementi

fisiopatologi causali. Ad esempio, nei pazienti con evidenza di HFpEF e PVD (vasculopatia polmonare) devono essere identificati e trattati questi cofattori patogenetici (per es. la malattia polmonari croniche).

11) infine quello che proporranno con modalità “supervised” o “unsupervised” sui grandi numeri le *machine learning*.-> cfr *Phenomapping of patients with heart failure with preserved ejection fraction using machine learning-based unsupervised cluster analysis*.



Spettro fenotipico di HF con EF normale

L'area del **cerchio esterno** rappresenta tutti i pazienti con la sindrome clinica di scompenso cardiaco e una FE $\geq 50\%$. Esistono più fenogruppi patofisiologicamente distinti all'interno dello spettro più ampio di HFpEF (cerchio giallo). Questi singoli fenogruppi sono talvolta singoli ma in genere mostrano una notevole sovrapposizione tra loro, complicando gli schemi per separarli in coorti discrete. L'area di ciascun ellissoide non è basata su percentuali specifiche ma inclusa a scopo illustrativo. EF = frazione di eiezione; LA = atriale sinistro

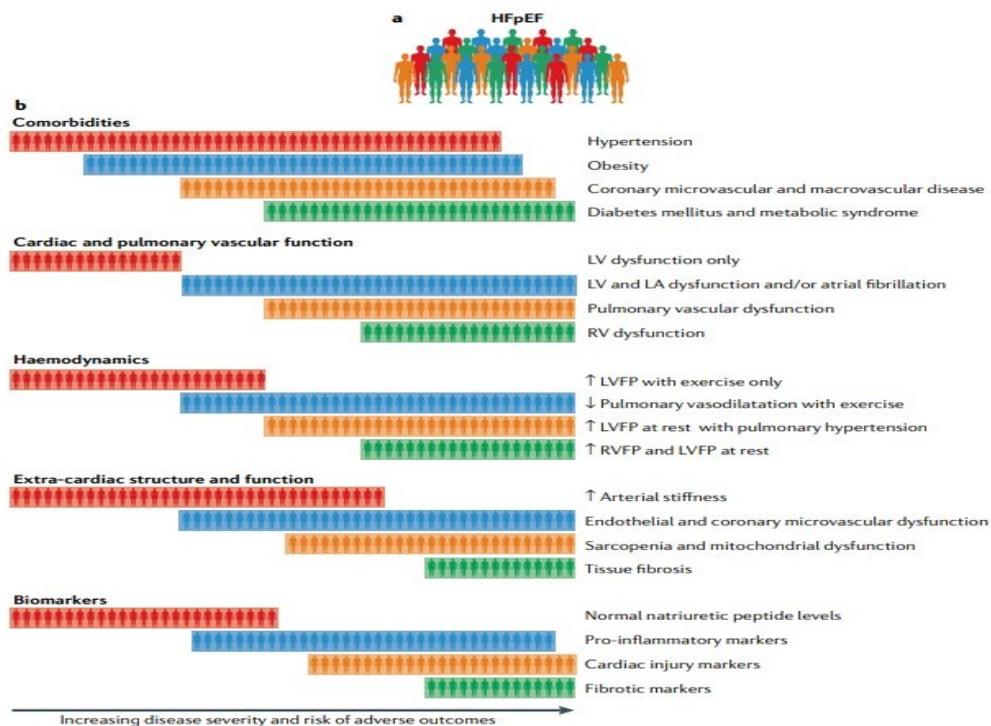
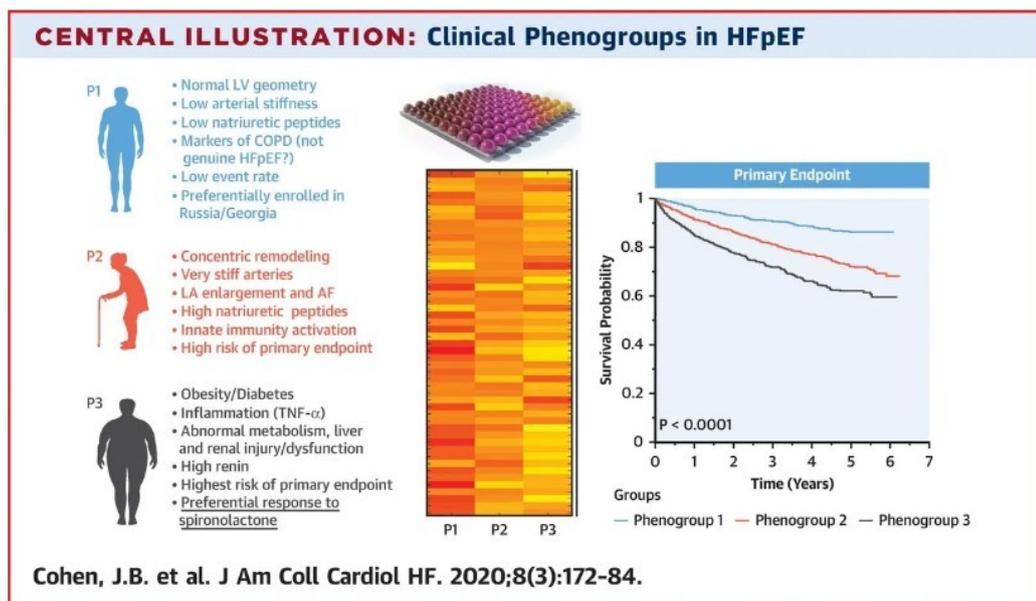
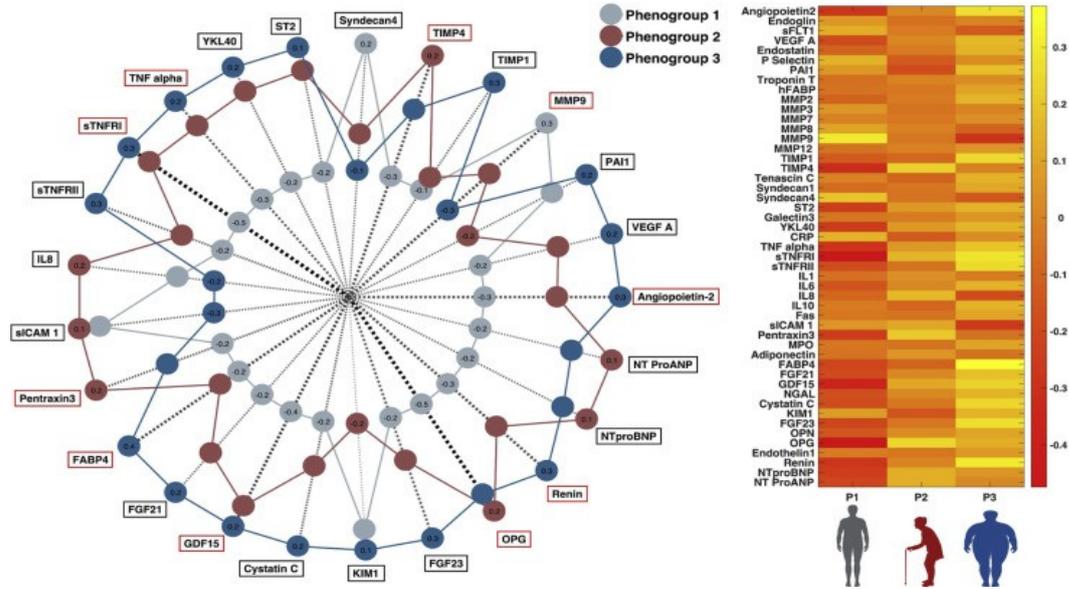


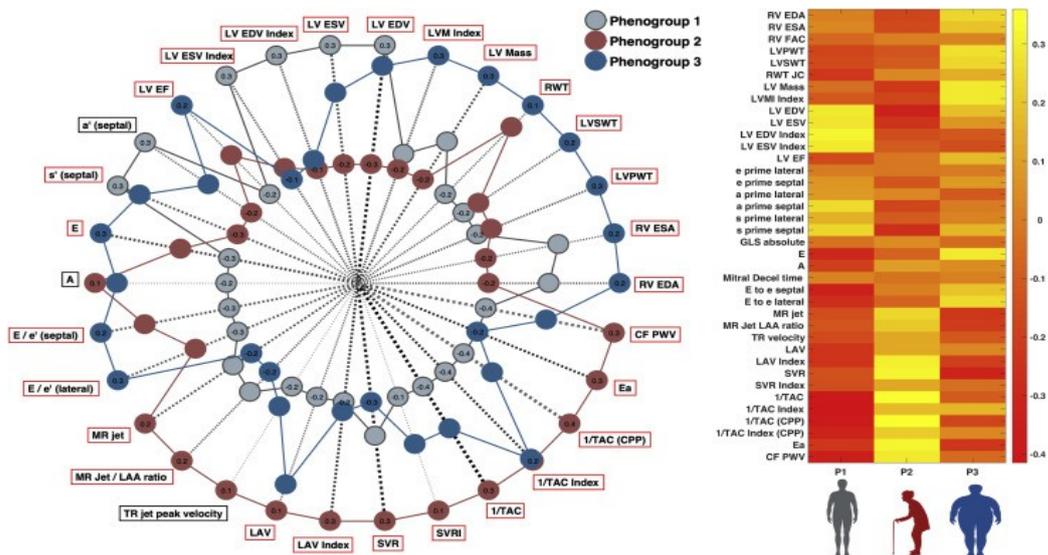
Fig. 3 | **Phenotyping in patients with HFpEF.** **a** | Most clinical trials published to date have broadly enrolled all patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF), without regard to specific phenotypes, and have generated largely neutral results. **b** | Classifying patients with HFpEF into subgroups of pathophysiologically homogeneous phenotypes might allow for more precise and targeted therapies. Several strategies have been proposed to classify patients with different characteristics, including the presence of comorbid conditions, cardiac functional status, invasive haemodynamics data, presence of extra-cardiac abnormalities and plasma biomarker levels. The size of each bar is intended to roughly approximate the relative prevalence of each phenotype in the broad population of 'garden variety' HFpEF. Disease severity and risk of adverse outcomes increase on moving from left to right. As illustrated, each of these domains overlaps with one another, both within a specific grouping scheme and between different potential phenotyping schemes. LA, left atrial; LV, left ventricular; LVFP, left ventricular filling pressure; RV, right ventricular; RVFP, right ventricular filling pressure.





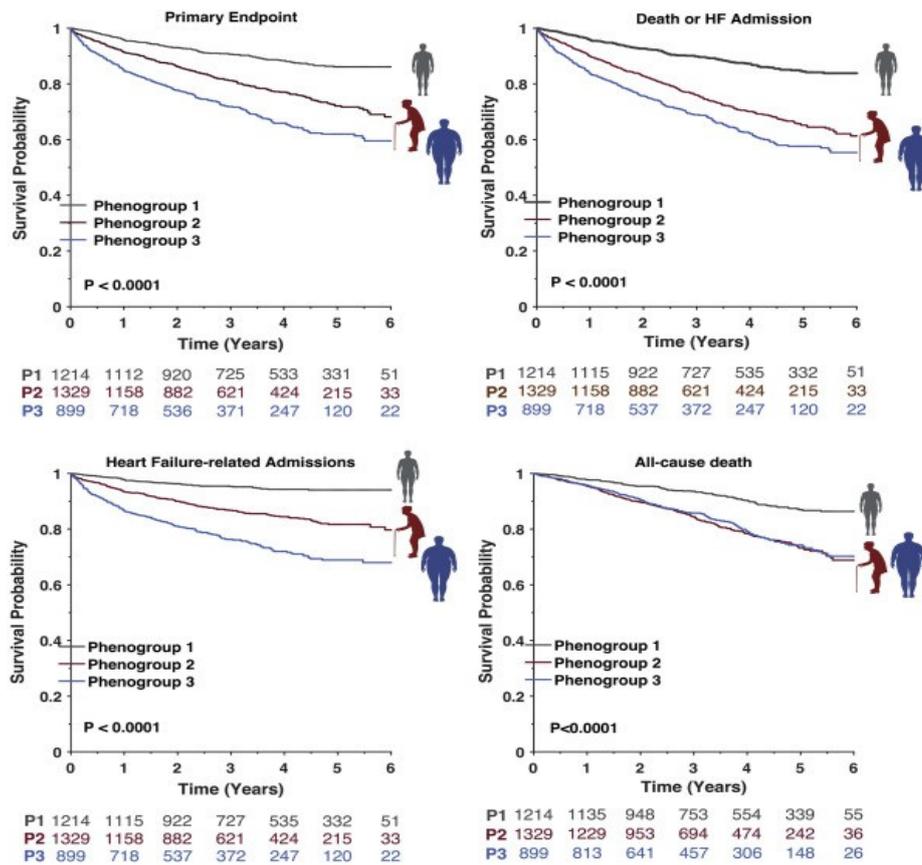
Differenze nei biomarcatori tra i fenogruppi clinici.

I riquadri rossi che circondano il titolo del biomarcatore sul grafico radar rappresentano i biomarcatori che hanno raggiunto la significatività statistica tenendo conto della correzione della molteplicità in base al numero di componenti principali sottostanti



Differenze nei parametri ecocardiografici tra i fenogruppi clinici.

I riquadri rossi che circondano il titolo della misurazione sul tracciato radar rappresentano i parametri che hanno soddisfatto la significatività statistica tenendo conto della correzione della molteplicità in base al numero di componenti principali sottostanti



Curve di Kaplan-Meier per i risultati dei pazienti per fenogruppo clinico

	LV Geometry	Arterial Stiffness / Pulsatile Arterial Load	Resistive Arterial Load	Mitral Doppler E/e'	Natriuretic Peptides	Other Biomarker Features	Other Clinical Features
P1	Normal	↔	↔	↔	↔	<ul style="list-style-type: none"> Higher MMP-9 Higher Syndecan 4 	<ul style="list-style-type: none"> Mild symptoms Smoking Confounded by lung disease? (not genuine HFpEF) Preferential enrollment in Russia/Georgia
P2	Concentric Remodeling	↑↑	↑↑	↑	↑↑	<ul style="list-style-type: none"> Osteoprotegerin (calcification) Biomarkers of Innate Immunity / inflammation TIMP-4 	<ul style="list-style-type: none"> CKD Left atrial enlargement AF
P3	Concentric Hypertrophy	↑	↔	↑↑	↑↔	<ul style="list-style-type: none"> Inflammation (TNF-α pathway) Abnormal intermediary metabolism Liver fibrosis (NAFLD?) Renal injury/dysfunction High renin and FAB4 Angiogenesis Mineral metabolism 	<ul style="list-style-type: none"> Favorable response to spironolactone CKD Advanced NYHA class Depression

Riepilogo delle differenze: biomarcatori, ecocardiografiche, vascolari e cliniche tra i 3 fenogruppi principali identificati. I fenogruppi sono stati identificati utilizzando l'LCA in base a età, sesso, razza, stato di diabete, storia di fibrillazione atriale, obesità, sintomi di insufficienza cardiaca grave e stato di insufficienza renale cronica

Questo tipo di ricerca può esporre a molte trappole. I fenotipi non saranno rigidi e tanto meno schematici come diventeranno descrivendoli, saranno più o meno severi in rapporto al tempo di malattia, all'età e al sesso del paziente, e modificati dall'esistenza di comorbilità (anche tra quelle citate come possibili fenotipi). Saranno tanto più identificabili e utilizzabili in clinica quanto più saranno semplici, verificabili con tecnologie diffuse e soprattutto sensibili a terapie disponibili.

Un esempio di patologia che veniva annoverata tra le tante eziologie dello SC a FE preservata è l'amiloidosi. La scoperta dell'efficacia specifica del tafamidis nell'amiloidosi transtiretinica ha contribuito ad individuarla come patologia a se stante, isolandola dal "garden variety".

Un'altra potrebbe essere l'obesità che, oltre alle specifiche caratteristiche di patologia metabolica, ha mostrato una riduzione dei sintomi e un misurabile aumento della capacità di esercizio mediante la terapia di restrizione calorica e esercizio fisico aerobico.

L'ORGANO ADIPOSO

Una recente metanalisi (*Body Composition and Risk of Incident Heart Failure in 1 Million Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies, Journal of the American Heart Association*, 2023) su di una popolazione costituita da 1 milioni di adulti, il cui scopo era correlare la composizione corporea di grasso e il rischio di incidenza di insufficienza cardiaca (HF), ha suggerito che vi è una forte associazione tra adiposità e insufficienza cardiaca.

L'associazione con il grasso corporeo totale è più forte per l'HF con frazione di eiezione conservata rispetto all'HF con frazione di eiezione ridotta, indicando che diversi meccanismi possono essere in gioco nell'eziopatogenesi dei sottotipi di HF.

Questa ampia revisione sistematica (la maggiore finora effettuata, che ha analizzato più di 34.000 eventi di scompenso cardiaco in oltre un milione di individui), fornisce stime interessanti e ancora più precise di come sia stretta la associazione tra l'entità del grasso corporeo, la sua composizione, la sua distribuzione e l'incidenza di scompenso cardiaco.

Si è dimostrato innanzitutto che esiste un aumento del rischio di insufficienza cardiaca in relazione all'adiposità sistemica e centrale, calcolata secondo gli indici consueti che la misurano, a cominciare dal Body Mass Index (BMI).

Le associazioni riportate erano più significative negli uomini rispetto alle donne, considerando sia il BMI che il WC (Waist Circumference), ma simili in entrambi i sessi per WHR (Waist-hip ratio).

Le associazioni per tutte le misure di adiposità erano più forti negli individui di età <65 anni rispetto agli individui più anziani.

Il rischio calcolato con le diverse misure di adiposità aveva tutte un andamento pressoché lineare.

Al di sopra di una soglia BMI di 24 kg/m², 90 cm di WC, o 0,9 unità di WHR, il rischio di HF aumenta in modo log-lineare.

Non si è osservato un eccesso di rischio di scompenso cardiaco in presenza di una bassa massa corporea.

Nei pochi studi che consideravano il grasso corporeo totale e il grasso regionale, tutte le modalità di misura del grasso, tranne il SAT (tessuto adiposo sottocutaneo) erano associate a un rischio più elevato di scompenso cardiaco.

C'era un rischio di scompenso cardiaco superiore dell'8% per 100 cm³ di VAT (tessuto adiposo viscerale) in più e per 10 cm³ di tessuto adiposo pericardico in più.

Sono state trovate prove modeste per le differenze di rischio tra grasso totale, sue misure e sottotipi di scompenso cardiaco.

Negli studi di correlazione con i sottotipi di scompenso cardiaco, si è registrata un'associazione positiva più significativa per HFpEF (scompenso a frazione di eiezione preservata) rispetto a HFrEF (frazione di eiezione ridotta).

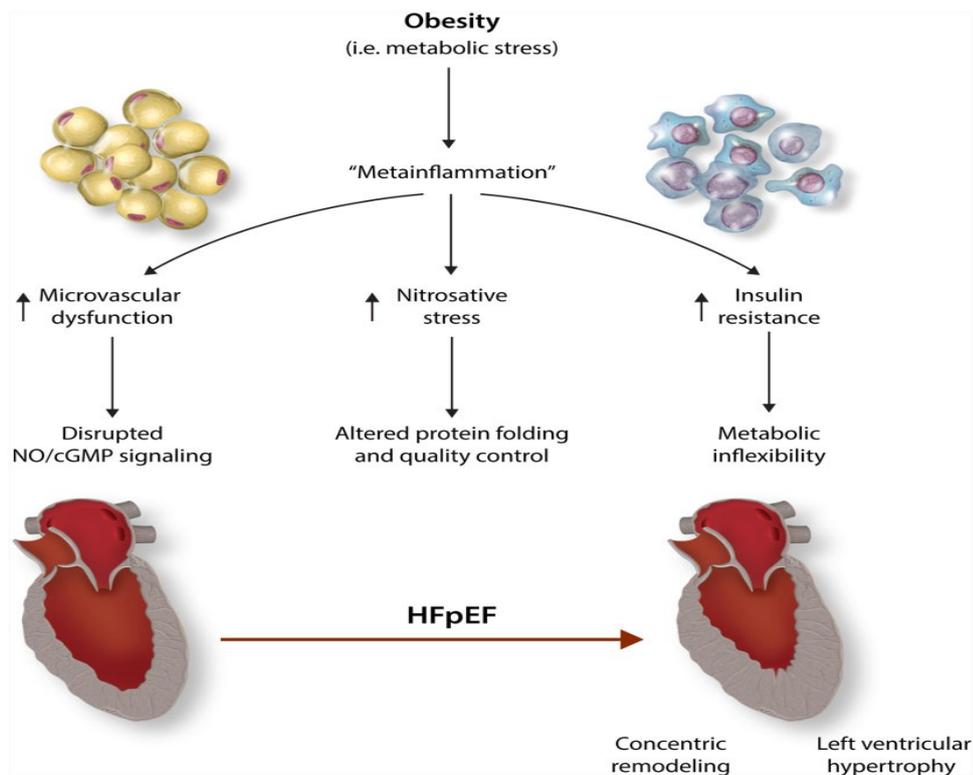
Inoltre, il grasso corporeo totale correlava maggiormente con HFpEF, mentre quello centrale (chiamata anche adiposità addominale, viscerale, androide o obesità di tipo maschile) tendeva ad essere più forte per HFrEF.

Gli individui anziani hanno dimostrato di essere a più alto rischio assoluto di scompenso cardiaco negli studi sulla popolazione. Tuttavia, il rischio relativo conferito da una maggiore adiposità è probabilmente più debole in loro a causa della perdita di peso e della sarcopenia osservata con l'età avanzata. È stato precedentemente suggerito che una minore adiposità potrebbe essere associata ad un aumento degli eventi cardiovascolari a causa degli effetti deleteri della sarcopenia, dello scarso assorbimento di ossigeno muscolare e della ridotta capacità cardiorespiratoria.

Tuttavia, gli studi sulla chirurgia bariatrica in soggetti ad alto rischio di scompenso cardiaco hanno dimostrato gli effetti benefici della perdita di peso nel ridurre l'incidenza di scompenso cardiaco.

Pochi studi hanno analizzato i sottotipi di HF, il che indica i probabili diversi meccanismi dell'eziogenesi di questi fenotipi HF.

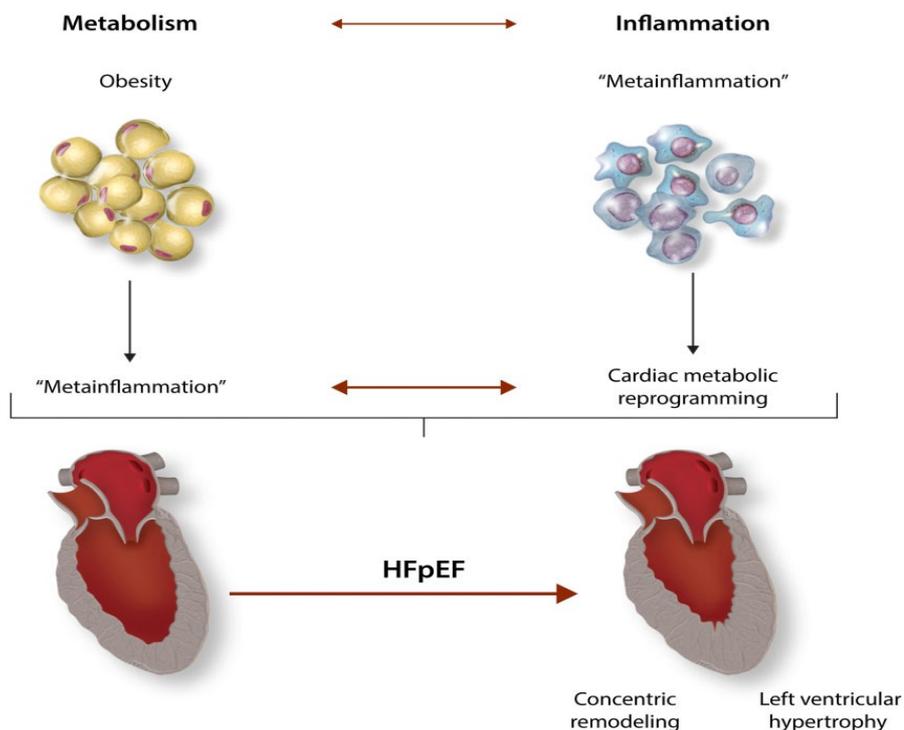
L'aumento dell'adiposità è stato associato ad aumento del volume sanguigno, aumento della pressione sanguigna, elevate pressioni di riempimento, attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e rigidità arteriosa, che causa aumento della massa ventricolare sinistra, rimodellamento concentrico del miocardio e ipertrofia, che sono segni patognomonicici di HFpEF. Fino a poco tempo fa, il ruolo dell'eccesso di adiposità e della distribuzione del grasso corporeo nell'HFpEF non era chiaro. Tuttavia, in questa meta-analisi, si è dimostrato che l'eccesso di adiposità è **anche associato** a un rischio più elevato di HFpEF nella popolazione generale. Ciò potrebbe essere spiegato dall'effetto depressivo della lipotossicità sulle fibre miocardiche e dalle proprietà proaritmiche del tessuto adiposo pericardico. L'accumulo di lipidi nei cardiomiociti e nel tessuto epicardico porta alla disfunzione mitocondriale e all'apoptosi delle cellule del miocardio. Questa lipotossicità è stata associata al rimodellamento del ventricolo sinistro nella patogenesi dell'insufficienza cardiaca.



L'accumulo di tessuto adiposo attorno agli atri e al tessuto di conduzione è stato collegato all'aumento dell'aritmogenesi e della fibrillazione atriale. C'è un aumento del rischio di fibrillazione atriale dal 3% all'8% indipendentemente da altri fattori di rischio cardiovascolare con ogni unità di BMI in più.

Inoltre, il VAT, quello epicardico e il tessuto vascolare secernono citochine proinfiammatorie (es. TNF- α [fattore di necrosi tumorale- α], IL-1 [interleuchina-1] e IL-6 [interleuchina-6]), che contribuiscono alla disfunzione endoteliale microvascolare e alla ridotta compliance vascolare.

La ridotta compliance vascolare e l'aumento delle pressioni intracardiache portano a ulteriore ipertrofia, rimodellamento eccentrico e eventuale burnout miocardico.



È interessante notare che, nel Jackson Heart Study, un indice di massa corporea più elevato era associato a un deficit di GLS (global longitudinal strain) quando calcolato in risonanza magnetica cardiaca, a riprova del ruolo patogenetico deleterio del grasso corporeo nell'HFrEF (JACC Heart Fail 2017; 5: 182-190)

L' *up regulation* dell'infiammazione sistemica e l'espansione del volume sanguigno nell'obesità accentuano la disfunzione cardiaca nel cuore insufficiente. I cambiamenti infiammatori miocardici sono anche associati a segnali profibrotici che contribuiscono alla compromissione della fase di rilasciamento ventricolare con conseguente rigidità di parete, causa di disfunzione diastolica, marker tipico nell'HFpEF.

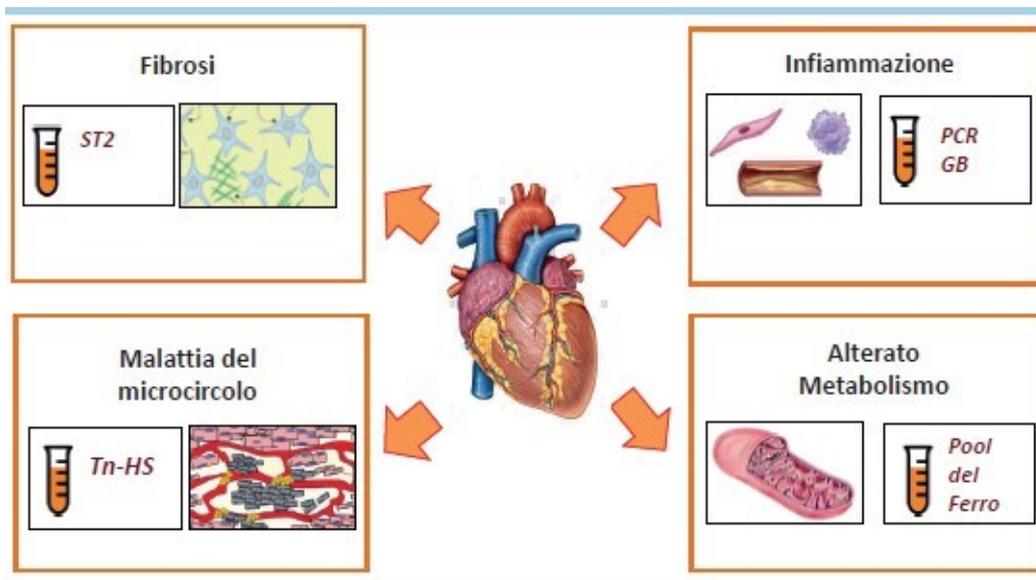
Sebbene i biomarcatori infiammatori siano elevati nell'HFpEF, questo dato non è stato confermato nell'HFrEF, suggerendo che tale via patogenetica non sia significativa nell'HFrEF.

Sono necessari ulteriori studi per stabilire il ruolo dell'adiposità e della distribuzione del grasso corporeo nei sottotipi HF, in particolare HFrEF.

Sebbene esistano prove emergenti del ruolo della massa magra nel rischio di malattie cardiovascolari, nessuno degli studi in questa revisione ha svolto correlazioni tra massa magra e il rischio di scompenso cardiaco; la sarcopenia è stata associata ad esiti avversi nell'insufficienza cardiaca, il che potrebbe suggerire un possibile ruolo protettivo tra massa muscolare e sviluppo di insufficienza cardiaca ma saranno necessari studi ad hoc per studiare il ruolo della massa muscolare e il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca.

Da ultimo, non è ancora chiaro se la misurazione diretta del grasso corporeo o la sua distribuzione forniscano informazioni aggiuntive rispetto alle ordinarie misurazioni antropometriche, nel calcolo di rischio di scompenso cardiaco. Queste rimangono aree di potenziale indagine per future coorti di popolazione.

La sintesi in questa tabella:



Sempre nel 2023, è comparso su *Circulation* (F.Capone; R.Vettor et al; n 147, 451-453) un interessantissimo articolo, a dir poco provocatorio, sull'insufficienza cardiaca, il metabolismo dei grassi e la steatosi epatica non alcolica dal titolo *Cardiometabolic HFpEF:NASH of the Heart*.

Nel loro intervento, la premessa ha riguardato la necessità di identificare nelle sindromi complesse, ancorchè impegnativo, il loro corretto quadro clinico e fisiopatologico.

Un tanto poichè, con l'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione conservata (HFpEF), probabilmente si era partiti con il piede sbagliato, allorquando ci si è accontentati di considerare questi soggetti come un **sottogruppo di pazienti** con insufficienza cardiaca che “non hanno una frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta”.

A dire il vero, però, **già nel 2000** un editoriale apparso sulla *American Journal of Medicine* **Diastolic Heart Failure:Miles to Go Before We Sleep** Nancy K. Sweitzer, MD, PhD, Lynne W. Stevenson, MD, a commento di un lavoro pubblicato sulla medesima rivista Philbin EF, Rocco TA, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice:

clinical features, outcomes, and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med.* 2000;109:605– 613. sosteneva che si prospettava ancora un lungo viaggio, prima di comprendere i meccanismi sottostanti alla disfunzione diastolica del cuore, causa di insufficienza cardiaca, viaggio che è tutt'ora in corso anche se, le evidenze che si stanno accumulando, sono promettenti.

In quell'editoriale si evidenziava che vi era una crescente consapevolezza dell'importanza dell'insufficienza cardiaca diastolica.

Infatti molteplici studi, tra cui quello di Philbin, dimostravano che, un terzo dei pazienti ricoverati negli ospedali, aveva una frazione di eiezione preservata; nel suo distretto, nel più grande ospedale nell'area medica di Boston, ie Brigham and Women' Hospital, vi erano 300 mila ricoveri annui per questa patologia. Erano confermati i dati precedenti apparsi in letteratura che tali soggetti con insufficienza cardiaca a funzione sistolica conservata avevano un tasso di mortalità annuale tra l'8 e il 17 % e che pur essendo la metà di quella osservata nei pazienti con disfunzione sistolica, era pur sempre tre volte la mortalità di pazienti di controllo di pari età. Inoltre i tassi di ricovero e riospedalizzazione, la durata della degenza e i costi delle cure erano sempre elevati e simili per tutti i pazienti con scompenso cardiaco, indipendentemente dalla funzione ventricolare sinistra. Il tasso annuo di riammissione (tra il 40 e il 50%), era coerente tra tutti gli studi effettuati e circa la metà dei ricoveri era dovuto ad una recidiva di scompenso. I ricoveri non per insufficienza cardiaca riflettono non solo l'alto tasso di comorbidità in questi pazienti, come dimostrato nello studio Philbin, ma anche che altre malattie acute possono essere più gravi nei pazienti con insufficienza cardiaca sottostante. La durata del soggiorno variava da 4 a 8 giorni (con costi per paziente per ricovero da \$ 4.000 a \$ 8.000). I pazienti con funzione sistolica preservata vivono quindi più a lungo, ma trascorrono la stessa quantità di tempo in ospedale e possono presentare un onere finanziario uguale o maggiore per il sistema medico rispetto a quelli con disfunzione sistolica. È diventato sempre più chiaro che l'insufficienza cardiaca diastolica è una malattia principalmente dell'anziano e che le donne hanno una predisposizione allo sviluppo di insufficienza cardiaca di questo tipo. Quando si combinano queste informazioni con i dati demografici della popolazione degli Stati Uniti previsti [un raddoppio della popolazione di età superiore ai 65 anni nei prossimi 30 anni] e la maggiore longevità delle donne, l'entità di questa sindrome diventa subito evidente.

Il termine "insufficienza cardiaca diastolica" si riferisce a una sindrome clinica di insufficienza cardiaca con conservata frazione di eiezione ed è probabilmente il risultato finale di diversi processi eziologici e fisiopatologici. La diastole è una parte complessa del ciclo cardiaco, ma sono presenti due tipi fondamentali di anomalie diastoliche: un "rilassamento ventricolare rallentato" (che colpisce principalmente la diastole precoce) ed un aumento della rigidità miocardica (che colpisce principalmente la diastole tardiva). Differenti eziologie dell'insufficienza cardiaca diastolica probabilmente hanno effetti diversi su questi due processi, che possono rispondere in vario modo al trattamento farmacologico.

I pazienti con insufficienza cardiaca diastolica tipicamente sono composti principalmente da soggetti anziani nei quali sono comuni ipertensione, diabete, obesità e vasculopatie periferiche. Le caratteristiche comuni tra questi pazienti includono un aumento della rigidità vascolare, un aumento della fibrosi miocardica o un'alterata disponibilità del calcio per i cardiomiociti. Una piccola quota di pazienti con insufficienza cardiaca diastolica è affetta da malattia del pericardio, da valvulopatia o da altre malattie miocardiche da accumulo o infiltrative o genetiche. In quest'ultimi pazienti, i meccanismi fisiopatologici sottostanti e le alterazioni molecolari sono fondamentalmente diversi da quelli del gruppo nel quale convergono

La malattia coronarica è stata implicata in circa il 70% dei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica negli Stati Uniti. Sebbene la malattia coronarica fosse meno comune tra i pazienti con insufficienza cardiaca diastolica, si è sospettato che almeno il 50% dei pazienti possa avere un'ischemia cardiaca come concausa contribuyente. Poiché i pazienti con insufficienza cardiaca diastolica sono prevalentemente anziani e spesso di sesso femminile, l'ischemia può essere difficile da diagnosticare ed è, per vari motivi, sottodiagnosticata. La valutazione dell'ischemia nei pazienti con insufficienza cardiaca diastolica è stata perseguita in meno del 20% dei pazienti in due piccole serie

Sebbene una storia di precedente infarto del miocardio possa aumentare la probabilità di ridotta funzione sistolica, la valutazione dell'ischemia dovrebbe essere fortemente considerata anche nei pazienti con funzione sistolica conservata che presentano una nuova insufficienza cardiaca congestizia.

Fino a pochi anni orsono non erano stati condotti studi controllati randomizzati su larga scala per la terapia dell'insufficienza cardiaca diastolica e, tuttora, non vi è accordo unanime sull'appropriata terapia farmacologica di questa malattia.

Ciò è in netto contrasto con il crescente elenco di terapie a beneficio dei pazienti con insufficienza cardiaca sistolica. Tuttavia, le terapie per l'insufficienza cardiaca possono infatti non essere del tutto influenzate dalla frazione di eiezione del paziente. I dati disponibili suggeriscono che la maggior parte dei farmaci utilizzati di routine nell'insufficienza cardiaca sistolica non sono almeno dannosi tra i pazienti con insufficienza cardiaca diastolica e possono essere utili, in particolare in considerazione di altre diagnosi associate, come ipertensione e malattie vascolari.

I dati più suggestivi nello studio di Philbin et al. riguardano l'efficacia della terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) nei diversi gruppi di pazienti con insufficienza cardiaca congestizia. Quasi la metà dei pazienti con frazioni di eiezione pari o superiori al 50% sono stati trattati con ACE-inibitori. Sebbene le ragioni di questo alto tasso di utilizzo di ACE-inibitori non siano manifeste, è probabile che la presenza di comorbidità, come il diabete o una presunta disfunzione di pompa, abbia portato al loro uso in molti pazienti. Le successive evidenze (dopo lo studio di Philbin) emerse nell'Heart Outcomes Prevention Evaluation Study (HOPE 10), sui pazienti con malattie vascolari note o con multipli fattori di rischio cardiovascolari, hanno poi confermato l'uso di ACE inibitori in quei gruppi di pazienti non noti per una bassa frazione di eiezione, ai fini della riduzione di morte, infarto del miocardio ed ictus.

È risaputo che l'angiotensina II induce l'ipertrofia dei miociti e la fibrosi, due processi che possono predisporre alle anomalie diastoliche. Infine, l'angiotensina II compromette direttamente il rilassamento dei miociti. Per questi motivi, la terapia con ACE-inibitori, in particolare gli ACE-inibitori lipofili, e forse bloccanti del recettore dell'angiotensina rimaneva un'opzione ragionevole fino a quando non sarebbero stati disponibili altre terapie farmacologiche.

Successivi studi tra cui il II Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure Study (PEP-CHF) e lo studio CHARM (Candesartan in Heart Failure–

Assessment of Reduction in mortality and morbidity), dimostravano una riduzione dei ricoveri ospedalieri per peggioramento dello scompenso cardiaco e un aumento della sopravvivenza in pazienti con scompenso cardiaco.

Era “incoraggiante” che ci fosse stato un significativo miglioramento dello stato funzionale con la terapia con ACE-inibitore.

Questo editoriale (del 2000), concludeva:

“I pazienti con insufficienza cardiaca diastolica rappresentano probabilmente il gruppo più numeroso di pazienti con malattia cardiovascolare di notevole impatto sulla salute pubblica che non è stato ancora indagato sistematicamente.

L'articolo di Philbin et al sottolinea sia l'importanza di questa malattia negli Stati Uniti sia la possibilità che la terapia con ACE-inibitore possa giovare a questi pazienti. La terapia ottimale rappresenta una sfida ardua per questo disturbo eterogeneo, in cui le condizioni di comorbidità influenzano la tollerabilità e gli endpoint del farmaco e i veri benefici farmacologici possono essere mascherati da differenze tra i gruppi che riflettono le attuali limitazioni nella definizione di questa condizione. **Questo è un viaggio che è appena iniziato”**

Riprendendo quanto appena pubblicato ad opera di Capone/Vettor, in considerazione degli studi emersi sul HFpEF, si può oggi affermare che:

- 1) l'HFpEF è una sindrome multisistemica con un coinvolgimento extracardiaco prominente;
- 2) l'HFpEF non è una singola malattia; una frazione di eiezione ventricolare sinistra $>50\%$ è piuttosto una caratteristica comune di diversi fenotipi clinici distinti;
- 3) gli unici farmaci finora dimostrati utili nell'HFpEF (inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 [SGLT2i]) non prendono di mira principalmente il cuore (nonostante abbiano un effetto sul miocardio).

Queste tre elementi hanno portato al riconoscimento che diverse comorbidità producono diversi fenotipi di HFpEF, ognuno dei quali richiede approcci

personalizzati e obiettivi terapeutici specifici.

Considerando le tre principali comorbilità per HFpEF (obesità/stress metabolico, ipertensione e invecchiamento), la combinazione di obesità e ipertensione suscita probabilmente il fenotipo HFpEF più diffuso.

Questo fenotipo HFpEF è stato definito come HFpEF cardiometabolico, una sindrome in cui la combinazione di accumulo di lipidi e attivazione di vie infiammatorie disadattive porta a compromissione cellulare strutturale e funzionale, progressivo sviluppo di fibrosi e conseguente disfunzione d'organo.

Curiosamente, questa descrizione ci ricorda un'altra sindrome comune: la steatoepatite non alcolica (NASH).

Più di 2 decenni fa, è stato ipotizzato che la NASH si verifici come conseguenza di 2 vie patogenetiche: accumulo di lipidi e infiammazione (accoppiata a stress ossidativo e fibrosi).

Su questa base, si può sostenere che queste due condizioni associate siano fondamentali per lo sviluppo e la progressione sia della NASH che dell'HFpEF cardiometabolico.

Infatti

La prevalenza sia della NASH che dell'HFpEF cardiometabolica sta crescendo in tutto il mondo ed è correlata alla prevalenza della sindrome metabolica. Le principali comorbilità nei pazienti con NASH sono l'obesità (~80%), il diabete di tipo 2 (~50%), l'iperlipidemia (~80%) e l'ipertensione arteriosa (~70%), una combinazione simile a quella osservata nei pazienti con sindrome da scompenso di origine cardiometabolico, con frazione d'eiezione preservata (cardiometabolic HFpEF).

La NASH è quasi invariabilmente preceduta da uno stadio preclinico in cui si osserva un progressivo accumulo di grasso nel fegato. Questa condizione, precedentemente nota come steatosi epatica non alcolica, è attualmente indicata

come steatosi epatica metabolica associata (MAFLD) sulla base dell'identificazione dei fattori di rischio metabolici associati.

MAFLD e HFpEF spesso coesistono.

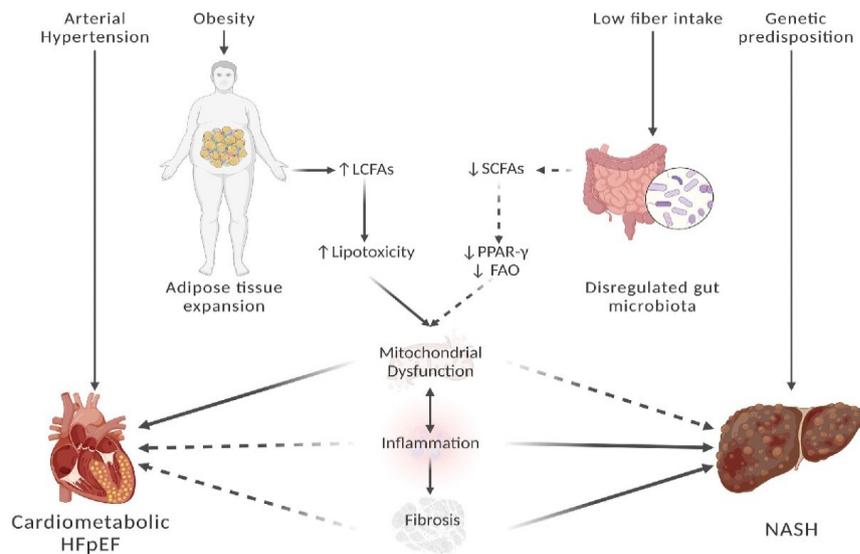
In una popolazione di 181 pazienti ambulatoriali affetti da HFpEF era presente una MAFLD nel 27% dell'intera coorte (50% di quelli con imaging), circa la metà dei quali aveva una fibrosi epatica avanzata. (Miller, A., McNamara, J., Hummel, S.L. *et al.* Prevalence and staging of non-alcoholic fatty liver disease among patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep* **10**, 12440,2020)

Tuttavia, i dati epidemiologici sulla prevalenza di NASH e MAFLD nell'HFpEF rimangono limitati.

In analogia a quanto avviene nel fegato, nella sindrome metabolica si può osservare un accumulo lipidico intramiocardico clinicamente silente, possibilmente precedente allo sviluppo di HFpEF cardiometabolica. Tuttavia, la frequenza con cui si verifica questa fase preclinica nei pazienti che svilupperanno la sindrome clinica di HFpEF è ancora sconosciuta. Inoltre, non sono stati ancora descritti i fattori che promuovono la transizione dall'accumulo lipidico intramiocardico subclinico all'HFpEF.

Sappiamo però che la lipotossicità è cruciale per la disfunzione cellulare nella NASH.

L'espansione/disfunzione del tessuto adiposo promuove lo "spillover" lipidico nella circolazione, aumentando l'assorbimento dei lipidi da parte degli organi periferici, la deposizione lipidica ectopica e il danno d'organo.



Principali percorsi patogenetici condivisi tra NASH e HFpEF cardiometabolico. FAO indica l'ossidazione degli acidi grassi; HFpEF, scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata; LCFA, acidi grassi a catena lunga, NASH, steatoepatite non alcolica; PPAR- γ , recettore- γ attivato dal proliferatore; e SCFA; acidi grassi a catena corta.

Il danno epatico è spesso indotto da specie lipidiche metabolicamente attive (p. es., ceramidi). Meccanismi patogenetici simili sono stati proposti nell'HFpEF cardiometabolico, sebbene l'esatta natura delle specie lipidiche coinvolte nel danno miocardico nell'HFpEF non sia ancora chiara. Anche un'altra classe lipidica, gli SCFA (acidi grassi a catena corta), è coinvolta nella patogenesi della NASH.

Gli SCFA sono sintetizzati dal microbiota intestinale e hanno proprietà antinfiammatorie e antiipertensive, oltre a promuovere un passaggio dipendente dal PPAR-[gamma] (recettore attivato dal proliferatore-[gamma]) dalla sintesi lipidica all'ossidazione lipidica

La disregolazione del microbiota intestinale con deplezione dei batteri produttori di SCFA è stata descritta nell'HFpEF. Tuttavia, non è noto se la carenza di SCFA possa svolgere un ruolo nella patogenesi dell'HFpEF. In entrambe le sindromi, la lipotossicità contribuisce alla disfunzione mitocondriale. Le anomalie mitocondriali strutturali, la funzione mitocondriale compromessa e le dinamiche mitocondriali alterate contribuiscono al danno tissutale sia nella NASH che nell'HFpEF cardiometabolico.

L'infiammazione contribuisce anche allo sviluppo della disfunzione sia degli epatociti che dei cardiomiociti in queste 2 sindromi. L'attivazione locale di vie infiammatorie disadattive e un aumento sistemico delle citochine proinfiammatorie sono risultati comuni sia nella NASH che nell'HFpEF cardiometabolico. In effetti, nei pazienti con HFpEF e obesità è stato riscontrato un aumento dei biomarcatori infiammatori circolanti, nonché una impronta (signature) trascrittomica miocardica proinfiammatoria.

Nonostante le numerose somiglianze, molti aspetti della NASH e dell'HFpEF cardiometabolico rimangono unici. Il fegato è un organo prevalentemente "anabolico", e la sua attività è principalmente orientata alla sintesi di molecole con funzione di deposito. Al contrario, il cuore è principalmente un organo "catabolico", il cui meccanismo metabolico è dedicato all'ossidazione dei substrati energetici per generare ATP.

Queste differenze tra fegato e cuore limitano parzialmente la trasferibilità delle conoscenze sui meccanismi fisiopatologici alla base della NASH e dell'HFpEF.

Le somiglianze tra NASH e HFpEF cardiometabolico indicano che probabilmente vale la pena perseguire linee comuni di ricerca e, forse, una gestione clinica comune. Considerare queste 2 sindromi come una singola entità con doppio danno d'organo può avere diverse importanti implicazioni cliniche e terapeutiche.

Da un punto di vista meccanicistico/di ricerca, questo approccio può portare alla scoperta di meccanismi patogenetici comuni di NASH e HFpEF

cardiometabolica, nonché all'identificazione di uno stadio preclinico di HFpEF, rispecchiando il significato della MAFLD nel contesto della malattia del fegato.

Da una prospettiva terapeutica, questa ipotesi di lavoro potrebbe dirigere la scoperta congiunta di farmaci nella NASH e nell'HFpEF cardiometabolico. Ad esempio, i dati meta-analitici indicano un effetto benefico di SGLT2i nella NASH, simile a quanto recentemente riportato nei pazienti con HFpEF. Inoltre, farmaci antifibrotici come il pirfenidone sono attualmente studiati in studi clinici su pazienti con HFpEF e, allo stesso tempo, hanno mostrato risultati promettenti nei roditori affetti da NASH e steatosi cardiaca.

Alla luce di tutto ciò, è possibile sostenere che l'HFpEF cardiometabolico e la NASH sono due facce della stessa medaglia perché entrambe possono essere considerate manifestazioni locali a livello di organo di meccanismi sistemici sottostanti simili.

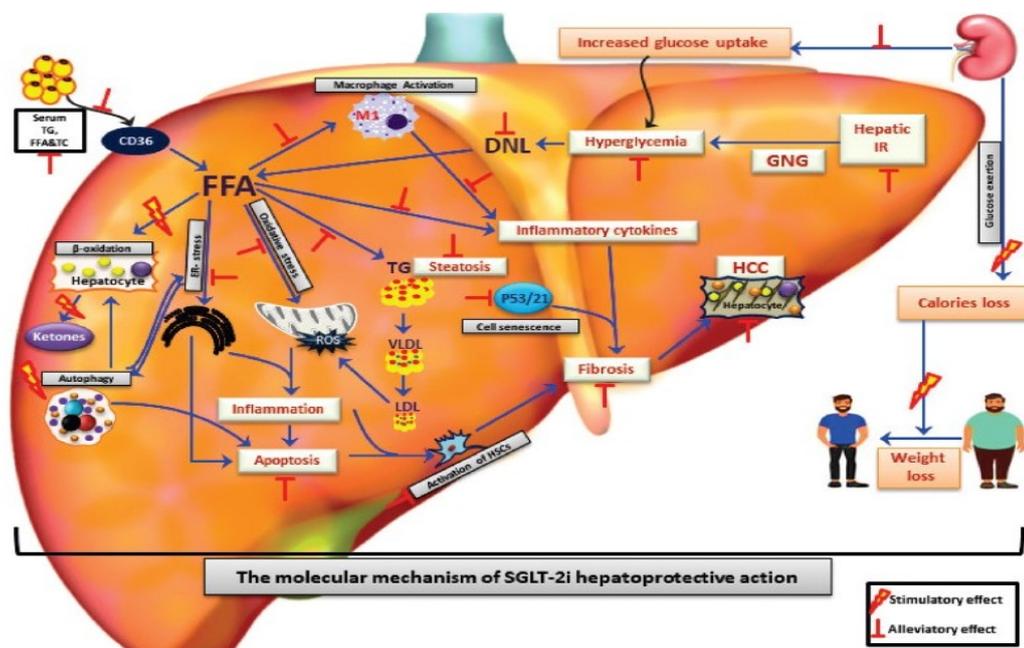


Figure 1. SGLT-2 inhibitors as a promising therapeutic agents for treatment of NAFLD/NASH patients. SGLT-2i treatment contributes to alleviation of NAFLD by reduction of hyperglycaemia, improvement of systematic insulin resistance, elevation of caloric loss and reduction of body weight mostly due to glycosuria. Apart from that, SGLT-2i play a hepatoprotective effect through reduction of hepatic de novo lipogenesis, hepatic inflammation, apoptosis, ER-stress, oxidative stress, and increase of hepatic beta-oxidation. Reduced activation of hepatic satellite cells and p53/p21 pathways by SGLT-2i leads to amelioration of hepatic fibrosis and HCC development. FFA: Free fatty acids; DNL: De novo lipogenesis; HCC: Hepatocellular carcinoma; TC: Total cholesterol; TG: Triglycerides; LDL: Low density lipoprotein; VLDL: Very low density lipoprotein; GNG: Gluconeogenesis; HSC: Hepatic stellate cells; IR: Insulin resistance; ROS: Reactive oxygen species; ER-stress: Endoplasmic reticulum stress.

In definitiva, nella nostra pratica clinica possiamo oggi considerare che:

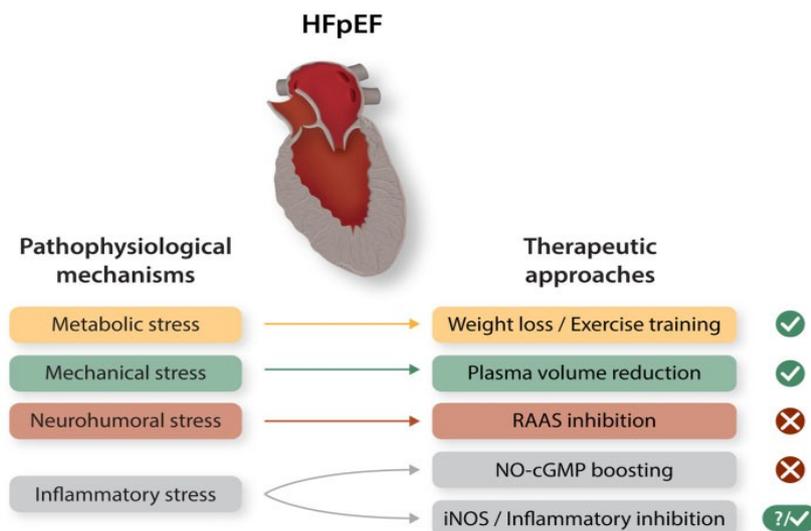
sia l'adiposità generale che quella centrale sono associate ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco e la loro misurazione di routine nella attività clinica può essere utilizzata come indicatore predittivo in individui ad aumentato rischio di scompenso cardiaco;

il grasso viscerale (non il sottocutaneo) e la quantità di tessuto adiposo pericardico, sono associati ad un aumentato rischio di scompenso cardiaco;

l'associazione è più significativa tra adiposità e HFpEF rispetto a HFrEF;

ciò indica ruoli diversi patogenetici nei sottotipi di HF;

ne deriva anche un approccio terapeutico diverso (SGLT2 in primis);



le linee guida di salute pubblica per la popolazione generale dovrebbero enfatizzare le strategie di riduzione del peso per ridurre il rischio di insufficienza cardiaca anche negli individui senza malattia cardiovascolare in atto;

sono necessari studi più ampi per indagare il ruolo dell'adiposità nei sottotipi di insufficienza cardiaca.

DIAGNOSI DI SCOMPENSO CARDIACO CON FRAZIONE DI EIEZIONE PRESERVATA

Nel momento in cui il medico si avvicina al paziente con HFpEF e deve scegliere una terapia idonea, è anzitutto da sottolineare l'importanza di una corretta diagnosi, poiché esistono molte patologie che possono mimare un HFpEF. Inoltre, esistono rari casi in cui il paziente, cui è stata posta diagnosi di HFpEF, presenta in realtà un'etiologia specifica della malattia (es. infiltrativa, ipertrofica, restrittiva, genetica), che potrebbe essere curabile e che va sempre ricercata.

Clues to the Possible Presence of an HFpEF Masquerader			
Definite HFpEF (high natriuretic peptides, high PCWP, and/or HF hospitalization) with low H ₂ FPEF score Kussmaul's sign: ↑ JVP with inspiration ↓ Voltage ECG relative to ↑ LV wall thickness LVH without a history of hypertension or progression withdrawal of antihypertensives due to progressively low BP Inability to up-titrate or initiate neurohormonal therapy; history of recently coming off all antihypertensive therapy Known risk factor for infiltrative/restrictive cardiomyopathy HFpEF in a young patient (age <55 y, unless obese or diabetic) Prominent musculoskeletal or neurologic features: eg, bilateral carpal tunnel syndrome, lumbar spinal stenosis, biceps tendon rupture, significant peripheral neuropathy			
Etiology	Clinical Clues	Diagnostic Evaluation	Treatment Options
Cardiac amyloidosis	Progressively lower BP, recent BP medication withdrawal, or orthostatic hypotension; bilateral carpal tunnel syndrome, lumbar spinal stenosis, biceps tendon rupture; peripheral neuropathy; persistent low-level ↑ troponin, low tissue Doppler velocities (e', a', s' <5 cm/s), low-voltage ECG with ↑ LV wall thickness.	Serum immunofixation, free light chains, urine protein electrophoresis, prealbumin, strain echocardiography (relative apical sparing ratio >0.87, LVEF/GLS ratio >4.1), cardiac MRI with T1 mapping (high ECV, difficulty nulling the myocardium), nuclear scintigraphy, biopsy.	Chemotherapy (for light chain amyloidosis), tafamidis (for transthyretin amyloidosis), consider anticoagulation (high risk for cardioembolic complications), avoid nondihydropyridine CCBs, ACE inhibitor, ARB, ARNIs.
Hypertrophic cardiomyopathy	Family history; symptoms due to LV obstruction; ECG with increased voltage out of proportion to hypertension history; ECG with deep T-wave inversions in precordial leads (apical HCM).	Echocardiography with strain imaging (asymmetric septal hypertrophy, LV outflow tract or intracavitary obstruction, SAM, apical hypertrophy, specific bullseye patterns such as focal anteroseptal or apical abnormalities); cardiac MRI.	Mavacamten (for LV outflow tract obstruction); weigh risk/benefit of septal reduction surgery/ablation; beta-blockers, nondihydropyridine CCBs; avoid vasodilators.
Cardiac sarcoidosis	History of extracardiac sarcoidosis; prominent ventricular arrhythmias despite preserved LVEF; high-grade AV block (especially if age <60 y).	Echocardiography (septal thinning); cardiac MRI (septal thinning, midmyocardial or subepicardial scar); FDG-PET; biopsy.	Immunosuppression.
Hemochromatosis	Family history; history of frequent transfusions; presence of liver disease + diabetes.	Ferritin, HFE genetic testing, cardiac MRI with T2* imaging; cardiac biopsy.	Chelation therapy; therapeutic phlebotomy.
Fabry disease	Echocardiogram with infiltrative appearance but ECG shows increased voltage; rash in bathing suit distribution; significant proteinuria.	Alpha-galactosidase level, genetic testing, cardiac biopsy (with electron microscopy).	Enzyme replacement therapy.
High-output HF	Echocardiography with 4-chamber enlargement and/or increased LV outflow tract VTI.	Evaluate for underlying cause of high output state (eg, anemia, thiamine deficiency, fistula, cirrhosis, AVMs).	Treat underlying cause (eg, correction of anemia, thiamine replacement, fistula ligation for shunts, liver transplantation for cirrhosis, embolization for AVMs).
Myocarditis	History of flu-like illness (or diagnosed COVID or influenza) prior to onset of symptoms; troponin elevation.	Cardiac MRI (epicardial or subepicardial late gadolinium enhancement), cardiac biopsy.	Immunosuppression for specific types (eg, giant cell, eosinophilic myocarditis).
Congenital heart disease	History of other congenital anomalies, elevated hemoglobin (suggests secondary polycythemia due to chronic hypoxemia). Common forms of congenital heart disease that can present late in life include ASD, PAPVR, VSD (perimembranous, supracristal), PDA.	Echocardiography, cardiac MRI, cardiac CT, invasive hemodynamics with saturations. ASD will cause RA/RV enlargement; PAPVR will cause RV/PA enlargement and diastolic septal flattening (volume overload); small VSDs typically affect the left side of the heart > right side of the heart, will cause LA/LV enlargement; PDA will cause LA/LV enlargement.	Percutaneous or surgical correction of congenital anomaly.
Valvular heart disease	Differentiate primary from secondary causes of valve disease (patients with HFpEF can develop significant MR due to LA enlargement and TR due to RA enlargement [or RV failure], particularly in the setting of atrial fibrillation/flutter).	Echocardiography, invasive hemodynamics, CT (for calcific valve disease).	Surgical or percutaneous valve interventions.
Coronary artery disease	All patients with signs and symptoms of HFpEF should be evaluated for CAD.	Stress testing; coronary CT angiography; invasive coronary angiography.	Revascularization, aspirin, statin, beta-blockers, nitrates.

Etiology	Clinical Clues	Diagnostic Evaluation	Treatment Options
Toxins	History of toxin exposure (eg, chemotherapy or radiation [even if remote], illicit drug use, hydroxychloroquine, heavy metals).	Clinical history, blood testing, endomyocardial biopsy.	Removal of offending toxin; evaluate and treat for coronary, valvular, and pericardial disease in patients with history of XRT.
Pulmonary arterial hypertension	Risk factor for PAH (eg, autoimmune disease, anorexigen exposure, HIV, liver disease, congenital heart disease, chronic lung disease, OSA, pulmonary embolism); exertional lightheadedness.	Echocardiography (elevated PA systolic pressure [>50 mm Hg] with E/A ratio <1 or lateral E/e' ratio <8 ; systolic interventricular septal flattening; RA $>$ LA size and/or interatrial septum bows right-to-left); right heart catheterization.	Pulmonary vasodilators; treatment of underlying cause of PAH if secondary (eg, lung disease, OSA, chronic thromboembolic pulmonary hypertension).
Predominant lung disease with cor pulmonale	Patients with risk factors for severe lung disease including long smoking history, environmental exposures, severe sleep apnea, oxygen dependence, severe abnormalities on spirometry.	Right heart catheterization to define whether hemodynamic congestion is present, spirometry, lung mechanics and alveolar diffusion capacity, high-resolution chest CT. Note that mild to moderate abnormalities in spirometry and lung diffusion are also common in HFpEF.	Inhaled therapies for COPD/reactive airways disease, nocturnal oxygen or continuous positive airway pressure, interstitial lung disease treatments.
Pericardial disease (constrictive pericarditis, chronic pericardial effusion)	History of pericarditis, pericardial effusion, radiation therapy, cardiac surgery, autoimmune disease; low BP; exertional lightheadedness/dizziness; prominent right-sided heart failure (eg, hepatic congestion, ascites); low output state.	Echocardiography (constriction: diastolic septal bounce; respiratory variation in mitral inflow; septal $e' \geq$ lateral e' ; diastolic flow reversal in hepatic vein flow during expiration), CT, MRI with T2 imaging and LGE, invasive hemodynamics (discordance in LV/RV pressure tracings during inspiration in patients with constrictive physiology).	Constrictive pericarditis: immunosuppression for active pericardial inflammation (\uparrow CRP, \uparrow ESR, pericardial edema on cardiac MRI T2 imaging); pericardiectomy for advanced disease without evidence of inflammation. Pericardiocentesis, drain, or window for pericardial effusion.
Anatomic causes (extrinsic cardiac compression)	Significant symptoms and/or diuretic use despite relatively normal cardiac structure/function; obscured echocardiography images.	CT or MRI; other diagnostic imaging based on cause of extracardiac compression.	Correction of anatomic cause of cardiac compression (eg, hiatal hernia, dilated esophagus, tumor).

\uparrow = increased; \downarrow = decreased; ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; ARNI = angiotensin receptor/neprilysin inhibitor; ASD = atrial septal defect; AV = atrioventricular; AVM = arteriovenous malformation; BP = blood pressure; CAD = coronary artery disease; CCB = calcium-channel blocker; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CRP = c-reactive protein; CT = computed tomography; ECG = electrocardiogram; ESR = erythrocyte sedimentation rate; FDG-PET = fluorodeoxyglucose-positron emission tomography; HCM = hypertrophic cardiomyopathy; JVP = jugular venous pressure; GLS = global longitudinal strain; LA = left atrial; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; MRI = magnetic resonance imaging; OSA = obstructive sleep apnea; PA = pulmonary artery; PAH = pulmonary arterial hypertension; PAPVR = partial anomalous pulmonary venous return; PDA = patent ductus arteriosus; RA = right atrial; RV = right ventricular; SAM = systolic anterior motion; TR = tricuspid regurgitation; VSD = ventricular septal defect; VTI = velocity time integral; XRT = radiation therapy; other abbreviation as in Table 1.

Sulla base delle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2016, la diagnosi di HFpEF può essere fatta in base alla presenza di una frazione di eiezione (FE) $\geq 50\%$, di alterazioni strutturali cardiache quali la dilatazione dell'atrio sinistro o l'aumento della massa del ventricolo sinistro, di alterazioni funzionali diastoliche e di un aumento dei peptidi natriuretici.

Nessuno di questi parametri è, di per sé, diagnostico e l'assenza di uno o più di essi, non esclude la diagnosi. La complessa e variabile interazione dei meccanismi fisiopatologici che sottendono all'HFpEF, ha reso difficoltosa la formulazione di criteri diagnostici universali e potrebbe essere alla base del fallimento dei principali trial terapeutici in questo campo. Come dimostrato da un recente studio americano (Ho JE, Zern EK, Wooster L, et al.

Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation* 2019;140:353-65.; tra circa 250 pazienti con dispnea da sforzo, FE preservata ed evidenza di aumentate pressioni di riempimento al cateterismo destro, soltanto il 15% sarebbe stato etichettato come HFpEF in base alle definizioni attuali. Questo studio ha suggerito che i diversi

criteri diagnostici fotografano pazienti in differenti stadi di malattia (Senni M, Caravita S, Paulus WJ. Do existing definitions identify subgroup phenotypes or reflect the natural history of heart failure with preserved ejection fraction? *Circulation* 2019;140:366-9..

Per ovviare a questa eterogeneità, unica nel suo genere, il gruppo di ricercatori della Mayo Clinic ha pubblicato, basandosi su studi emodinamici invasivi, uno score che fornisce la probabilità di HFpEF nel paziente con dispnea di origine sconosciuta (H2FPEF) Lo score comprende sei variabili clinico-ecocardiografiche (ipertensione arteriosa, età, indice di massa corporea, fibrillazione atriale, pressione arteriosa sistolica polmonare, E/e') e sembra fornire un approccio diagnostico semplicistico, per quanto possa rappresentare un primo utile strumento da applicare nella pratica clinica al fine di porre il sospetto diagnostico di HFpEF.

Va però sottolineato come questo score non sia stato validato in un contesto europeo e come il peso rilevante dato dallo score all'indice di massa corporea, oltre al basso cut-off di età usato per fare diagnosi, siano elementi che rendono difficile una sua applicazione *tout-court* in un contesto italiano, senza integrarlo con altri elementi diagnostici.

Viceversa, secondo un recente documento di consenso europeo, una diagnosi di certezza di HFpEF deve passare attraverso l'implementazione di diversi step diagnostici, che includano anzitutto la valutazione di probabilità di malattia pre-test ed in seconda battuta l'uso di peptidi natriuretici ed ecocardiografia a riposo (algoritmo HFA-PEFF)

Tra i parametri valutati, alcuni costituiscono criteri maggiori per la diagnosi di HFpEF e pertanto, quando presenti, aggiungono due punti allo score diagnostico, mentre ai criteri minori viene assegnato un solo punto.

In particolare, i **criteri maggiori** sono:

- funzionali: e' settale <7 cm/s, e' laterale <10 cm/s, E/e' medio ≥ 15 , velocità di rigurgito tricuspideale >2.8 m/s;
- morfologici: volume atriale sinistro indicizzato >34 ml/m², massa ventricolare sinistra indicizzata $\geq 149/122$ g/m² e spessore parietale relativo >0.42 ; (Il calcolo

dello spessore parietale relativo (RWT), mediante la formula $2 \times \text{PWT}/\text{LVID}$ [dove PWT, spessore della parete posteriore; LVID, diametro interno del ventricolo sinistro] consente inoltre di classificare l'IVS in eccentrica (RWT <0.42) o concentrica (RWT ≥ 0.42) nei casi di sovraccarico di volume o di pressione),

– biomarker: frammento N-terminale del propeptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP) >220 pg/ml o peptide natriuretico cerebrale (BNP) >80 pg/ml se in ritmo sinusale, NT-proBNP >660 pg/ml o BNP >240 pg/ml se presente fibrillazione atriale.

I criteri minori sono:

– funzionali: $9 \geq E/e'$ medio ≥ 14 , strain longitudinale globale $<16\%$;

– morfologici: $29 >$ volume atriale sinistro indicizzato >33 ml/m², massa ventricolare sinistra indicizzata $>115/95$ g/m², spessore parietale relativo >0.42 spessori parietali ≥ 12 mm;

– biomarker: $125 >$ NT-proBNP >220 pg/ml o $35 >$ BNP >80 pg/ml se in ritmo sinusale, $365 >$ NT-proBNP >660 pg/ml o $105 >$ BNP >240 pg/ml se presente fibrillazione atriale.

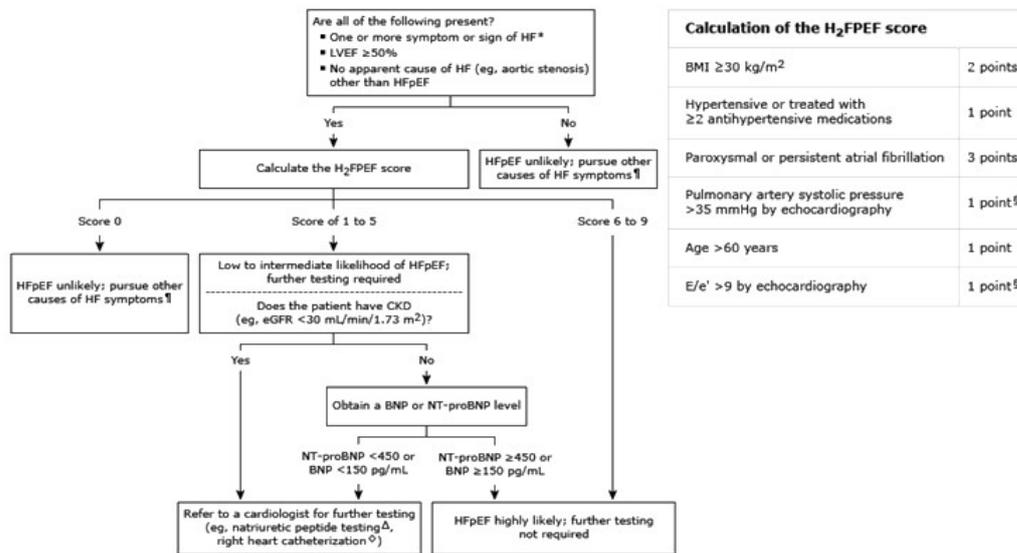
Con un punteggio di 5 o 6 la diagnosi è certa. Con un punteggio ≤ 1 la diagnosi è esclusa.

Nel caso in cui il punteggio sia compreso tra 2 e 4, la diagnosi rimane incerta e viene consigliato l'ecocardiografia da sforzo mirata alla valutazione della diastole. Infine, nei casi persistentemente dubbi, sarebbe auspicabile eseguire il cateterismo destro. Come ultimo passaggio, è raccomandata la diagnosi eziologica mediante un work-up dedicato, comprendente ad esempio la risonanza magnetica cardiaca, esame strumentale in grado di definire dettagli ultrastrutturali non ottenibili con ecocardiografia.

Tale algoritmo diagnostico è basato meramente su opinioni di esperti, come peraltro ogni precedente documento che abbia affrontato il problema della diagnosi di HFpEF. Se l'algoritmo ha dei pregi, quali ad esempio quello di mostrare chiaramente i cut-off dei vari parametri ecocardiografici e di laboratorio utili per la diagnosi, appare altrettanto vero che gli step suggeriti in caso di

incertezza, quali eco da sforzo e cateterismo destro, sono entrambi difficilmente applicabili in centri periferici. È opinione degli autori della presente rassegna che un approccio più pragmatico ai pazienti con punteggi intermedi, con avvio di terapie mirate al fenotipo e monitoraggio clinico-laboratoristico del paziente, possa rappresentare una soluzione più realistica nella gran parte dei pazienti con HFpEF.

Approach to diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction



Clinical judgment (eg, broad differential diagnosis) and experience are required to diagnose or exclude HFpEF, particularly in patients with multiple comorbidities (eg, valve disease). If there is diagnostic uncertainty, refer to a cardiologist or heart failure specialist.

HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction; HF: heart failure; LVEF: left ventricular ejection fraction; CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; BNP: B-type natriuretic peptide; NT-pro-BNP: N-terminal pro-BNP; RHC: right heart catheterization; PCWP: pulmonary capillary wedge pressure; BMI: body mass index.

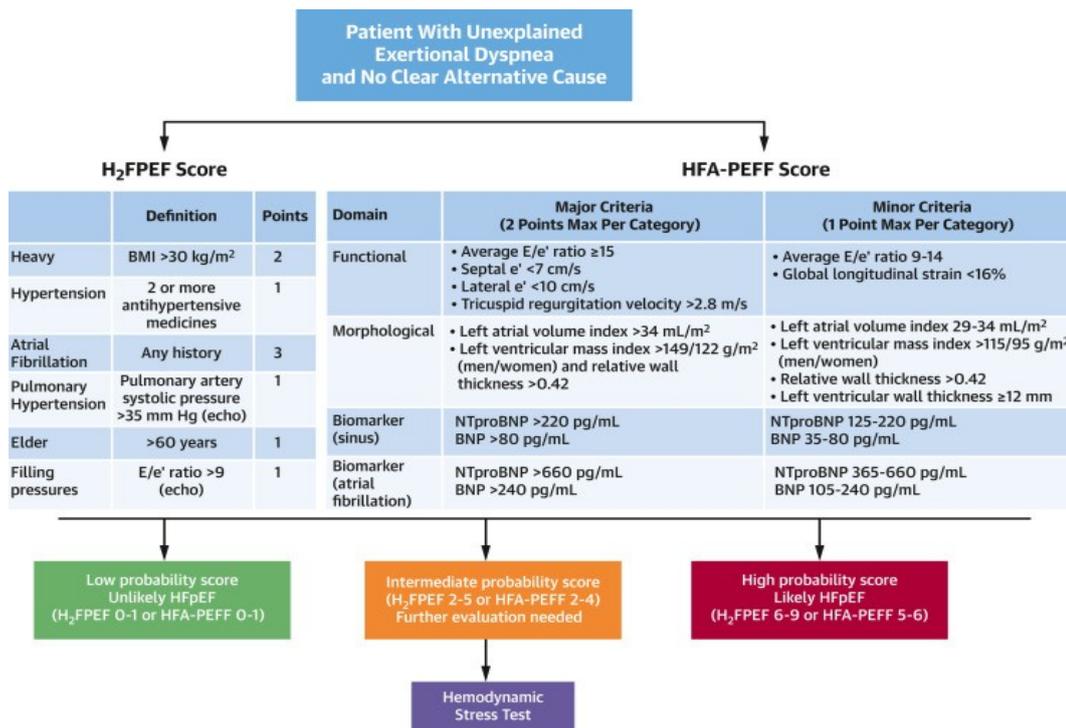
* The signs and symptoms of HF are described in UpToDate topics on the clinical manifestations and diagnosis of HF.

¶ Though the likelihood of HFpEF may be low, other cardiac (eg, valve disease) or noncardiac (eg, obesity) conditions may be the cause of symptoms. Clinical judgment is required to determine the approach to additional evaluation for HF symptoms.

Legenda

HFA-PEFF (Heart Failure Association Pre-test assessment, Echocardiography & natriuretic peptide, Functional test, Final etiology).

H₂FPEF ponderato (Heavy, 2 or more Hypertensive drugs, Fibrillazione atriale, Ipertensione polmonare, età avanzata > 60 anni, elevate pressioni di riempimento) : algoritmi diagnostici e associazioni con gravità dell'insufficienza cardiaca, disfunzione microvascolare coronarica e biomarcatori proteomici.



Differential diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)
HFpEF (contributing factors include hypertension, aging, coronary heart disease, diabetes mellitus, sleep-disordered breathing, chronic kidney disease, and obesity)
Cardiomyopathies with preserved ejection fraction
Restrictive cardiomyopathy
<ul style="list-style-type: none"> Familial causes include sarcomeric gene mutations, familial amyloidosis (transthyretin [TTR] or apolipoprotein mutation), unknown gene mutation, familial causes of iron overload (hereditary hemochromatosis, hereditary anemias), Fabry disease, glycogen storage disease, desminopathy, and pseudoxanthoma elasticum Nonfamilial causes include amyloid (immunoglobulin light chain [AL] or wild-type transthyretin [ATTR]), systemic sclerosis, endomyocardial fibrosis (idiopathic, caused by hyper eosinophilic syndrome, or reaction to a drug), carcinoid heart disease, metastatic cancer, radiation, nonfamilial iron overload (eg, acquired iron-loading anemia, high-dietary intake), and drug toxicity (anthracycline)
Hypertrophic cardiomyopathy
<ul style="list-style-type: none"> Familial causes in addition to sarcomere gene mutations include unknown mutations, glycogen storage disease, lysosomal storage disease (including Fabry disease), syndromic hypertrophic cardiomyopathy (eg, Noonan syndrome, LEOPARD syndrome, Friedreich ataxia), and familial amyloidosis (TTR or apolipoprotein mutation) Nonfamilial causes include nonfamilial amyloidosis (AL or wild-type ATTR)
Noncompaction cardiomyopathy
Valvular heart disease
Valvular stenosis
Valvular regurgitation
Right heart failure
Pulmonary hypertension
Right ventricular infarction
Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy
Pericardial disease
Cardiac tamponade
Constrictive pericarditis
Effusive-constrictive pericardial disease
Obstructive lesion in heart or great vessel
Atrial myxoma
Pulmonary vein stenosis
High-output heart failure
Transient left ventricular systolic dysfunction

Fatta la diagnosi, e dopo aver escluso altre cause di scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata, si pone comunque il problema della terapia.

Premessa

L'insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata (HFpEF) si deve identificare con una **sindrome clinica in cui i pazienti presentano segni e sintomi di scompenso cardiaco** come risultato di un'elevata pressione di riempimento del ventricolo sinistro (LV) nonostante una frazione di eiezione del ventricolo sinistro normale o quasi normale (LVEF; ≥ 50 percento).

La maggior parte dei pazienti con HFpEF mostra anche normali volumi LV e un modello di riempimento diastolico anormale (cioè, una disfunzione diastolica).

Ma la disfunzione diastolica e HFpEF non sono termini sinonimi.

La disfunzione diastolica indica un'anomalia funzionale del rilassamento diastolico, del riempimento o della distensibilità del ventricolo sinistro, indipendentemente dal fatto che la LVEF sia normale o anormale e se il paziente sia sintomatico o meno. Pertanto, la disfunzione diastolica si riferisce a proprietà meccaniche anomale del ventricolo. HFpEF è definito da segni e sintomi di scompenso clinico in un paziente con una LVEF normale e una disfunzione diastolica ventricolare sinistra. La disfunzione diastolica da sola è essenzialmente parte del normale invecchiamento umano ed è osservata in molte persone che non hanno o non avranno mai HFpEF. Tuttavia, la presenza di disfunzione diastolica è chiaramente un fattore di rischio per lo sviluppo di HFpEF.

L'HFpEF è caratterizzata da una LVEF normale, volume telediastolico ventricolare normale e funzione diastolica anormale, spesso con rimodellamento concentrico LV o ipertrofia, ma a volte con normale geometria ventricolare. La maggior parte degli esperti definisce l'HFpEF in base a LVEF ≥ 50 percento. L'anomalia dominante risiede nella diastole, ma ci sono anche anomalie nella funzione sistolica, nell'atrio sinistro, nella vascolarizzazione polmonare, nel ventricolo destro, nelle arterie e nel muscolo scheletrico

I pazienti senza segni e sintomi di insufficienza cardiaca ma che hanno evidenza di disfunzione diastolica all'ecocardiografia non soddisfano i criteri per HFpEF e vanno sottoposti all'usuale diagnostica differenziale, come da tabella precedente.

Escluse altre cardiopatie riconosciute/riconoscibili, dopo un'attenta valutazione clinica (ie acquisizione di un'anamnesi accurata su “sintomi mascherati”, come una ridotta tolleranza all'attività motoria che è stata ridotta per sedentarietà), si può procedere secondo il seguente schema terapeutico.

**TERAPIA PER I PAZIENTI ASINTOMATICI
CON DISFUNZIONE DIASTOLICA,
OLTRE CHE CON FRAZIONE DI EIEZIONE NORMALE:**

Cambiamenti terapeutici dello stile di vita

I cambiamenti terapeutici dello stile di vita possono ridurre il rischio di progressione verso l'insufficienza cardiaca.

Un'analisi della coorte ARIC che comprendeva 13.462 adulti ha rilevato che una maggiore aderenza alle linee guida Life's Simple 7 dell'American Heart Association su fumo, massa corporea, attività fisica, dieta, colesterolo, pressione sanguigna e glucosio nella mezza età era associata a una minore incidenza di Scompenso cardiaco e conservazione della funzione cardiaca.

Il rischio di insufficienza cardiaca nel corso della vita era del 14,4% per quelli con un punteggio Life's Simple 7 di mezza età ottimale, del 26,8% per un punteggio intermedio e del 48,6% per un punteggio inadeguato. Questo risultato è stato confermato in uno studio prospettico di coorte europeo, in cui i punteggi Life's Simple 7 ottimali e intermedi erano associati a un rischio ridotto di scompenso cardiaco rispetto a un punteggio inadeguato (hazard ratio [HR] 0,45, 95% CI 0,34-0,60 e HR 0,53 , 95% CI 0,44-0,64, rispettivamente).

Una maggiore attività fisica può ridurre il rischio di scompenso cardiaco.

Uno studio randomizzato su 61 partecipanti sani, sedentari e di mezza età ha rilevato che due anni di esercizio fisico hanno migliorato l'assorbimento massimo di ossigeno e diminuito la rigidità cardiaca. Uno studio osservazionale che ha seguito 13.810 partecipanti per una mediana di 26 anni ha rilevato che i livelli raccomandati di attività fisica erano associati a un minor rischio di scompenso cardiaco tra gli individui con ipertensione, obesità, diabete o sindrome metabolica, ma non tra quelli con prevalente malattia cardiovascolare aterosclerotica (cardiopatia coronarica malattia, ictus o malattia arteriosa periferica).

Gestione delle comorbidità

Poiché l'ALVDD (Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction) è fortemente associato a condizioni di comorbidità come ipertensione, diabete mellito, malattia coronarica e obesità, la cura delle persone con ALVDD comporta la gestione di queste comorbidità. Il trattamento di queste condizioni migliora gli esiti cardiovascolari e alcune di queste misure riducono il rischio di sviluppare scompenso cardiaco:

- **Trattamento dell'ipertensione.**

Le raccomandazioni standard per la gestione dell'ipertensione si applicano ai pazienti con ALVDD. La terapia antipertensiva è fondamentale per ridurre il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca).

- **Gestione del diabete mellito e trattamento della malattia renale diabetica.**

Come è risaputo, i pazienti con diabete sono ad alto rischio di sviluppare scompenso cardiaco nel contesto di ALVDD

La gestione dell'iperglicemia nei pazienti con diabete di tipo 2 e ALVDD è generalmente la stessa degli altri pazienti a rischio di sviluppare scompenso cardiaco, compreso l'uso di metformina (l'agente iniziale per la maggior parte dei

pazienti; uso associato a un minor rischio cardiovascolare rispetto ad altri agenti iniziali) e inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 [SGLT2] (che riducono il rischio di scompenso cardiaco e il rischio di insufficienza renale).

Valutazione del rischio cardiovascolare aterosclerotico per guidare la prevenzione primaria (o secondaria) compresa la terapia lipidica e l'uso di aspirina.

La presenza di ALVDD non modifica l'approccio alla terapia con statine. Sebbene esistano meccanismi teorici in base ai quali le statine possono esercitare benefici, il loro ruolo nella riduzione del rischio di scompenso cardiaco non è stato stabilito.

La presenza di ALVDD non modifica l'approccio alla terapia antiplastrinica

Gestione della malattia coronarica.

Gestione dell'obesità. Studi su persone con obesità suggeriscono che la perdita di peso ha effetti emodinamici benefici e può ridurre il rischio di insufficienza cardiaca

Gestione della disfunzione sistolica ventricolare sinistra. Alcuni pazienti con ALVDD hanno una disfunzione sistolica regionale o globale.

Monitoraggio

I pazienti con ALVDD devono essere monitorati clinicamente per sintomi e segni di progressione verso l'insufficienza cardiaca sintomatica insieme al follow-up e alla gestione di eventuali comorbidità associate.

Come già detto, è necessaria un'attenta valutazione dei sintomi per identificare i pazienti con SC occulto.

La frequenza raccomandata di monitoraggio varia a seconda della presenza e della gravità delle condizioni concomitanti, che vanno dalle visite annuali (p. es., per gli adulti ≥ 50 anni senza patologie croniche), a due o più volte all'anno (p. es., per quelli in condizioni stabili in regime antipertensivo), ad almeno una volta al mese (p. es., per la titolazione della terapia antipertensiva per raggiungere l'obiettivo pressorio).

L'ecocardiografia di follow-up viene eseguita solo se clinicamente indicato per valutare i cambiamenti dello stato clinico (p. es., nuovi sintomi di scompenso cardiaco).

Progressione a scompenso cardiaco: i pazienti che sviluppano sintomi e/o segni di scompenso cardiaco richiedono una valutazione per determinare se è presente scompenso cardiaco, la causa di scompenso cardiaco e il trattamento appropriato, secondo le evidenze disponibili.

Terapie preferite per i pazienti sintomatici

Le seguenti terapie hanno maggiori probabilità di ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e/o migliorare i sintomi di scompenso cardiaco rispetto ad altre terapie.

Pazienti con sovraccarico di volume

I pazienti con HFpEF e sovraccarico di volume sospetto o documentato richiedono una terapia diuretica prima di iniziare altre terapie farmacologiche. Il tipo e la dose dei diuretici dell'ansa dipendono dalla gravità del sovraccarico di volume. Una volta che i sintomi e lo stato del volume sono controllati in modo ottimale, impostiamo un piano terapeutico a lungo termine con i diuretici

Terapia per i pazienti con SC e BNP elevato

Nei pazienti con HFpEF (LVEF \geq 50 percento) che **presentano sintomi di classe da II a III della New** York Heart Association (NYHA) e che hanno un livello elevato di peptide natriuretico di tipo B (BNP; cioè, BNP >100 pg/dL o pro-BNP N-terminale [NT-proBNP] >300 pg/dL), si suggerisce il trattamento sia con un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) sia con un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), rispetto a nessuna terapia specifica per HFpEF, o con altri agenti (p. es., sacubitril-valsartan, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina ,ACE).

L'approccio alla selezione di un agente iniziale, all'uso di un secondo agente e all'uso in pazienti con terapie preesistenti per il diabete e/o la malattia renale cronica (CKD) è guidato dai seguenti principi generali:

- In genere si inizia prima l'inibitore SGLT2 e poi si aggiunge l'MRA due settimane dopo se il paziente tollera la terapia iniziale. Non continuiamo con un secondo farmaco se i sintomi dello scompenso cardiaco si risolvono o se il BNP diminuisce in risposta alla terapia iniziale. Tuttavia, non ci sono dati diretti che suggeriscano che l'uso di entrambe le terapie abbia un effetto additivo nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco

- Indipendentemente da quale agente viene utilizzato per primo, monitoriamo la tolleranza all'agente iniziale per circa due settimane prima di iniziare un secondo agente.

- Nei pazienti in cui iniziando un inibitore SGLT2 o un con un MRA si interferirebbe con un trattamento esistente, iniziamo una terapia specifica per HFpEF solo se il beneficio della terapia specifica per HFpEF è maggiore del beneficio della terapia che andrebbe a sostituire. La necessità di considerare questo compromesso si incontra comunemente nei pazienti con diabete e/o CKD:

- Nei pazienti che sono già in trattamento per il diabete di tipo 2, deve essere aggiunto un inibitore SGLT2 per trattare l'HFpEF se la sua aggiunta non sostituisce un farmaco più efficace per il trattamento del diabete e non aumenta il rischio di ipoglicemia.

- Per i pazienti con diabete non trattato, la terapia farmacologica iniziale per ridurre i livelli di glucosio dipende dal grado di iperglicemia. Gli inibitori SGLT2 hanno "un'efficacia glicemica" inferiore rispetto ad altri agenti, ma sono un'opzione per i pazienti che hanno controindicazioni o intolleranza alle terapie preferite di prima linea.

- Nei pazienti con diabete e/o CKD che assumono un ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB), un MRA può essere aggiunto alla terapia esistente con un ACE-inibitore o un ARB, ma non deve sostituire la

terapia con un ACE-inibitore o un ARB. La preferenza per la terapia con inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone [RAAS] rispetto alla terapia con MRA si basa sui benefici a lungo termine degli inibitori RAAS nel trattamento del diabete e della malattia renale cronica (p. es., riduzione del rischio di mortalità, ictus, progressione della malattia renale malattia);

- La terapia MRA per HFpEF è associata solo a una riduzione dei ricoveri per scompenso cardiaco.

- Il nostro suggerimento per gli inibitori SGLT2 e gli MRA come terapie di prima linea per i pazienti con HFpEF si basa su studi clinici che dimostrano che questi agenti riducono il rischio di ospedalizzazione in questa popolazione.

Infatti:

- **Inibitori SGLT2** – Negli studi che includevano pazienti con HFpEF, gli inibitori SGLT2 hanno ridotto il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e migliorato la qualità della vita, ma non hanno **chiaramente** ridotto il rischio di mortalità. Il beneficio degli inibitori SGLT2 deve essere valutato rispetto al rischio di infezioni ricorrenti del tratto urinario e infezioni genitali.

- In uno studio (EMPEROR-preserve) su pazienti con LVEF >40%, sintomi di scompenso cardiaco di classe NYHA da II a IV e un livello elevato di NT-proBNP, i pazienti assegnati in modo casuale al trattamento con empagliflozin presentavano un rischio inferiore di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (9 contro 12% nel gruppo placebo; hazard ratio [HR] 0,71, 95% CI 0,6-0,83). Il rischio di morte cardiovascolare era simile tra i gruppi empagliflozin e placebo (7 contro 8 per cento; HR 0,91, IC 95% 0,76-1,09). Il trattamento con empagliflozin è stato associato a un tasso più elevato di infezioni del tratto urinario (10 contro 8% con il trattamento con placebo; odds ratio [OR] 1,24, 95% CI 1,04-1,49) e infezioni genitali (2,2 contro 0,7%; OR 3,1, 95% CI 1.9-5.01).

In un'analisi di sottogruppo prespecificata, empagliflozin ha avuto un effetto simile nei pazienti trattati o meno con un MRA al basale.

Un limite dello studio è stato l'elevato numero di pazienti con una LVEF inferiore al 50% (33% del campione), che per definizione non hanno HFpEF.

•Nello studio SOLOIST-HF, i pazienti recentemente ospedalizzati con diabete di tipo 2 e HFpEF (20% dei pazienti) o HFrEF sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con sotagliflozin (un inibitore combinato SGLT2/SGLT1) o placebo]. A un follow-up mediano di 7,7 mesi, l'endpoint primario di morte cardiovascolare, ospedalizzazione o visita urgente per scompenso cardiaco era inferiore nel gruppo trattato con sotagliflozin (51 contro 76 eventi per 100 anni-paziente; HR 0,67, 95% CI 0,52-0,85).

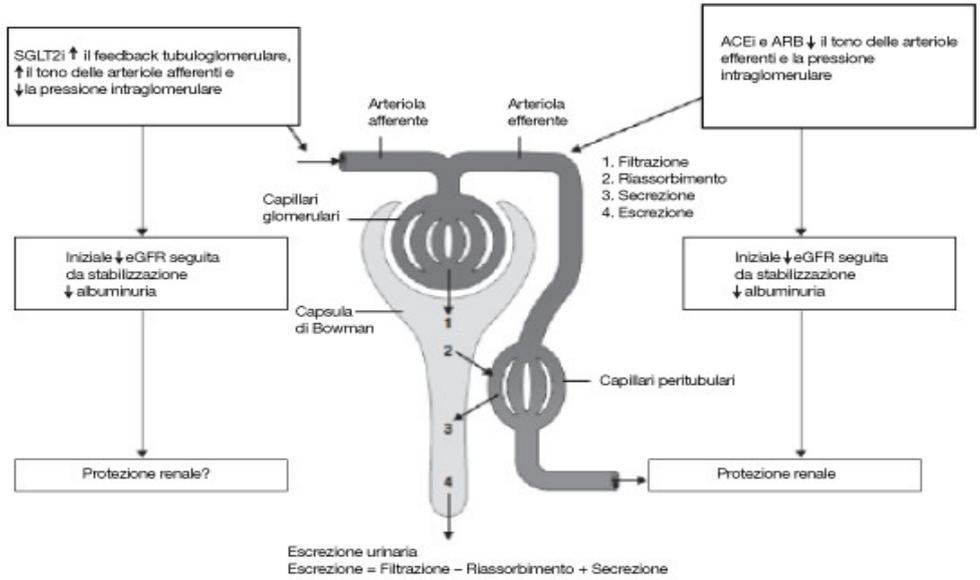
L'effetto è stato guidato interamente da una riduzione dell'ospedalizzazione e delle visite urgenti per insufficienza cardiaca (40 contro 64 eventi per 100 anni-paziente; HR 0,64, 95% CI 0,49-0,83). I due gruppi avevano un rischio simile di infezione del tratto urinario (4,8 contro 5,1% nel gruppo placebo).

In un'analisi pre-pianificata di sottogruppi di pazienti con HFpEF (vale a dire, LVEF \geq 50 percento), la terapia con sotagliflozin ha ridotto il rischio dell'outcome primario (31 contro 64 eventi per 100 anni-paziente; HR 0,48, IC 95% 0,27-0,86).

In uno studio separato (PRESERVED-HF), i pazienti con LVEF \geq 45 percento (LVEF mediana 60 percento), sintomi di insufficienza cardiaca di classe NYHA da II a IV e un livello elevato di NT-proBNP sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con dapagliflozin o placebo. Dopo 12 settimane di osservazione, i pazienti assegnati a dapagliflozin hanno avuto una variazione maggiore nel punteggio riassuntivo clinico della cardiomiopatia di Kansas City rispetto ai pazienti assegnati al placebo (differenza di 6 punti; IC 95% 2-9 punti) e un aumento maggiore nella distanza percorsa a piedi (differenza di 20 metri; 95% CI 5,6-34,7 metri). La proporzione di pazienti con una LVEF <50 percento (cioè, che non soddisfacevano il criterio per HFpEF) non è stata riportata.

Fig. 1 – Effetti renali degli inibitori SGLT2 nel diabete mellito di tipo 2.

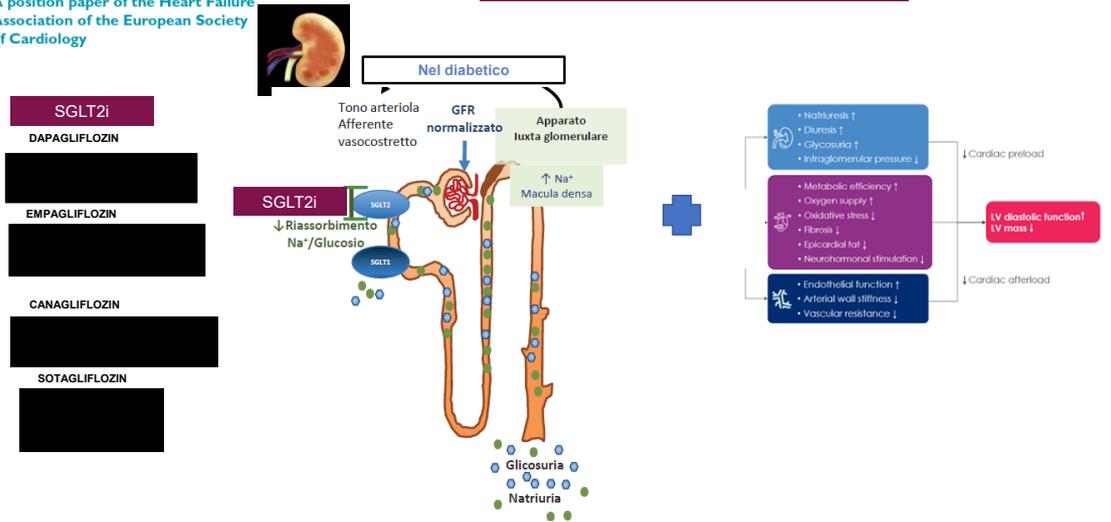
Lo schema evidenzia, sulla sinistra, il presumibile effetto nefroprotettivo principale degli inibitori SGLT2, determinato da un aumento del feedback tubuloglomerulare, del tono dell'arteriola afferente e da una riduzione della pressione intraglomerulare, con conseguente riduzione dell'albuminuria. Sulla destra è evidenziato un fenomeno speculare a livello dell'arteriola efferente operata da ACE-inibitori e antagonisti del recettore dell'angiotensina (ARB) che potrebbero agire sinergicamente agli SGLT2-i nella protezione renale.



Modificata da Cefalu WT, et al. Lancet 2013;382(9896):941-50.

ESC
European Society of Cardiology
European Journal of Heart Failure (2019) 21, 146–150
POSITION PAPER
Sodium–glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology

AZIONE DELLE GLIFOZINE (SGLT2i)



Effetti di blocco SGLT2 nel tessuto cardiaco e insufficienza cardiaca

Diverse ipotesi sono state proposte per spiegare il meccanismo di protezione cardiaca con inibitori SGLT2. Nello studio EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin ha determinato un rischio significativamente inferiore di morte per cause cardiovascolari rispetto al placebo (hazard ratio, 0,62; 95% CI, da 0,49 a 0,77; $p < 0,001$) e un tasso inferiore di ospedalizzazione per *insufficienza* cardiaca (rapporto di rischio, 0,65 (95% CI, 0,50-0,85) $p = 0,002$), senza alcuna differenza statisticamente significativa tra i gruppi nel rischio di infarto miocardico o ictus. La differenza nei risultati è stata notata già 3 mesi dopo la randomizzazione ed è stata portata avanti fino alla fine dello studio. Questo modello differisce dai risultati osservati con i farmaci che influenzano la fisiopatologia della placca aterosclerotica (p. es., le statine), che tipicamente mostrano benefici in termini di mortalità dopo almeno 1 anno di esposizione. Invece, sembra che i benefici CV riscontrati con empagliflozin e canagliflozin si verifichino a causa di effetti emodinamici. La diuresi osmotica e la natriuresi causano la contrazione del volume intravascolare circolante, la riduzione della pressione arteriosa e la rigidità arteriosa. Questa conseguente diminuzione del precarico e del postcarico del cuore riduce la pressione del polso e il consumo di ossigeno del miocardio ed è ipotizzata come una potenziale spiegazione per il miglioramento precoce osservato negli studi sugli esiti cardiovascolari degli inibitori SGLT2. Ci si può aspettare un miglioramento simile nell'apporto di ossigeno miocardico con un aumento dell'ematokrito e dell'emoglobina riscontrato con gli inibitori SGLT-2. Questo risultato non può essere spiegato esclusivamente dall'emoconcentrazione da diuresi, poiché non è stato riscontrato con il trattamento con diuretici come furosemide e idroclorotiazide.

Il blocco di SGLT2 svolge anche un ruolo nell'insufficienza cardiaca e nella cardiomiopatia diabetica e l'aumento della formazione e del consumo di corpi chetonici può avere proprietà antiaritmogeniche. Il β -idrossibutirrato entra nei miociti indipendentemente dall'insulina ed è utilizzato da quelle cellule in modo più efficiente del glucosio. Mentre questa ipotesi resta da dimostrare, in un piccolo studio, l'inibizione della circolazione degli acidi grassi liberi con un agente farmacologico (acipimox) ha ridotto marcatamente la funzione sistolica e il contenuto lipidico del miocardio. In un altro studio, i ricercatori hanno ipotizzato un effetto diretto dell'inibitore SGLT2 sulla concentrazione di sodio intracellulare nei miociti, precedentemente riconosciuto come un'alterazione fisiopatologica precoce nei pazienti con scompenso cardiaco. Empagliflozin agisce nello scambiatore Na^+/H^+ della membrana cellulare dei miociti e riduce il Na^+ citoplasmatico, migliorando indirettamente l'afflusso di calcio a livello mitocondriale. Questo meccanismo appena descritto può potenzialmente mitigare l'ipertrofia cardiaca, il rimodellamento, la fibrosi e infine la disfunzione sistolica.

Altri potenziali meccanismi di protezione CV includono la riduzione dell'adiposità viscerale, il miglioramento del profilo lipidico e la diminuzione dei livelli di acido urico, probabilmente a causa di uno scambio di glucosio da parte del trasportatore GLUT9 (situato nell'ansa di Henle), che si traduce in un 10–15% di riduzione dei livelli plasmatici di acido urico.

Inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio

Dosaggio - Di norma : empagliflozin 10 mg al giorno o dapagliflozin 10 mg al giorno. Se il paziente sta già assumendo un altro inibitore SGLT2, si continua la terapia con quell'agente piuttosto che iniziare empagliflozin o dapagliflozin poiché si ritiene che gli inibitori SGLT abbiano un effetto di classe per il trattamento dell'HFpEF.

Precauzioni – Gli inibitori SGLT2 devono essere evitati nei pazienti con le seguenti caratteristiche:

- Tutti i pazienti con diabete mellito di tipo 1.
- Presenza di diabete mellito di tipo 2 con precedente chetoacidosi diabetica (DKA) o una condizione che predispone alla DKA (inclusa insufficienza pancreatica, dipendenza da droghe o alcol, digiuno prolungato)
- Deplezione di volume o ipotensione sintomatica.
- Velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) <20 mL/min/1,73 m² malattia renale allo stadio terminale o funzionalità renale in rapido declino.
- Storia di complicate infezioni del tratto urinario o infezioni genitourinarie.
- Presenza di fattori di rischio per l'amputazione del piede (compresi quelli con neuropatia, deformità del piede, malattia vascolare e/o anamnesi di precedente ulcerazione del piede). I pazienti che assumono inibitori SGLT2 devono essere monitorati per segni e sintomi di ulcerazione del piede.

Indicazioni Esc 2023 per HFpEF

Recommendation Table 2 — Recommendation for the treatment of patients with symptomatic heart failure with preserved ejection fraction

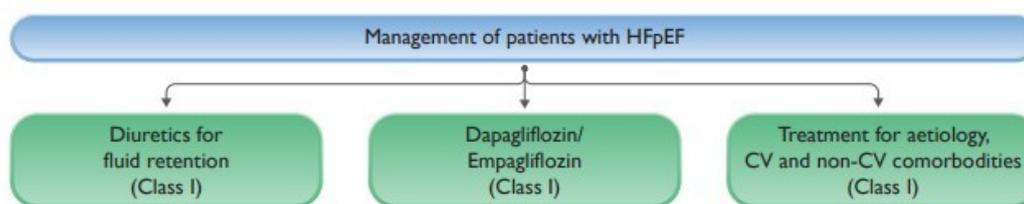
Recommendation	Class ^a	Level ^b
An SGLT2 inhibitor (dapagliflozin or empagliflozin) is recommended in patients with HFpEF to reduce the risk of HF hospitalization or CV death. ^{c 6,8}	I	A

CV, cardiovascular; HF, heart failure; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; SGLT2, sodium–glucose co-transporter 2.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cThis recommendation is based on the reduction of the primary composite endpoint used in the EMPEROR-Preserved and DELIVER trials and in a meta-analysis. However, it should be noted that there was a significant reduction only in HF hospitalizations and no reduction in CV death.



MRA

Negli studi che includevano pazienti con HFpEF, gli MRA hanno ridotto il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, ma non hanno chiaramente ridotto il rischio di mortalità. Il beneficio della terapia MRA deve essere valutato rispetto al rischio di iperkaliemia.

Le prove a sostegno di questo approccio provengono dallo studio TOPCAT (Trattamento dell'insufficienza cardiaca con funzionalità cardiaca preservata) e dalle analisi dei sottogruppi che hanno studiato le differenze regionali nelle procedure dello studio.

- Lo studio TOPCAT ha assegnato in modo casuale 3445 pazienti con scompenso cardiaco sintomatico e LVEF $\geq 45\%$ (mediana 56%) a ricevere spironolattone o placebo. L'esito primario composito (morte per cause cardiovascolari, arresto cardiaco abortito o ricovero per scompenso cardiaco) è stato inferiore ma non statisticamente diverso con lo spironolattone rispetto al placebo (18,6 e 20,4%, rispettivamente; HR 0,89, 95% CI 0,77-1,04). Il ricovero per scompenso cardiaco è stato meno frequente nel gruppo spironolattone (12,0%) rispetto al gruppo placebo (14,2%; HR 0,83, IC 95% 0,69-0,99), ma altri componenti dell'outcome primario si sono verificati a tassi simili nei due gruppi di trattamento. I decessi totali e i ricoveri totali erano simili nei gruppi spironolattone e placebo.

Rispetto al gruppo di controllo, il gruppo spironolattone presentava un tasso più elevato di iperkaliemia (19 contro 9%) e un tasso più elevato di aumento dei livelli di creatinina (10 contro 7%).

Dosaggio e precauzioni - Poiché l'evidenza dell'efficacia dell'MRA nei pazienti con HFpEF è più debole dell'evidenza dell'efficacia dell'MRA nei pazienti con HFrEF, dosiamo gli MRA con maggiore cautela nei pazienti con HFpEF,

utilizzando soglie di potassio sierico più basse per l'inizio, la titolazione e l'interruzione.

Per avviare un MRA, il potassio sierico del paziente deve essere $\leq 4,7$ mEq/L e l'eGFR deve essere ≥ 30 mL/min/1,73 m². Per aumentare la dose di MRA, il potassio sierico del paziente deve essere $\leq 4,7$ mEq/L.

Per le compresse di spironolattone, la dose iniziale è di 12,5 mg una volta al giorno, che viene titolata in base alla dose tollerata ogni due settimane fino alla dose massima tollerata. La dose obiettivo è compresa tra 25 e 50 mg, a condizione che non vi sia iperkaliemia dose-limitante, peggioramento della funzionalità renale o ipotensione.

Quando si somministra un MRA, la dose è comunemente limitata dall'iperkaliemia, mentre l'effetto sulla pressione arteriosa sistolica è lieve (p. es., diminuzione media di 3 mmHg in TOPCAT).

Devono essere evitati i fattori che possono causare iperkaliemia, in particolare se il livello sierico di potassio è $>4,5$ mEq/L. Se il livello di potassio sierico è $>5,0$ mEq/L (su un campione non emolizzato), la dose di MRA deve essere ridotta (o interrotta se il paziente è alla dose iniziale). La scelta della riduzione o dell'interruzione della dose dipende dalle circostanze che causano l'iperkaliemia, che includono la dose di MRA (se la dose è elevata, allora la riduzione della dose può essere ragionevole), la causa presunta dell'elevato livello di potassio (MRA o altra causa) e la capacità di monitorare attentamente i valori di follow-up. Se l'uso simultaneo di MRA e ACE inibitore (o ARB) è stata la probabile causa di iperkaliemia, la scelta di interrompere l'MRA o l'ACE inibitore si basa sull'indicazione per l'ACE inibitore.

Terapie “secondarie”

Non vi sono indicazioni certe sull'uso dei seguenti farmaci per il trattamento dell'HFpEF, sebbene gli ACE-inibitori e gli ARB siano usati come terapia di prima linea per i pazienti con diabete e CKD.

Rispetto alle terapie preferite per l'HFpEF sopra elencate, questi farmaci non riducono chiaramente il rischio di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Sacubitril-valsartan – Per i pazienti con HFpEF e LVEF ≤ 55 percento il cui stato volêmico è ben trattato con diuretici ma che hanno sintomi di scompenso cardiaco persistenti ed evidenza di pressione arteriosa scarsamente controllata (ossia, $>135/80$ mmHg) nonostante l'inibitore SGLT2 ottimale e MRA terapia, viene suggerito sacubitril-valsartan come terapia aggiuntiva per la pressione arteriosa.

Evidenza – Sacubitril-valsartan può ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco in pazienti con scompenso cardiaco ipertensivo, ma il rischio di effetti avversi (ad es. ipotensione) e il costo elevato rispetto ad altri farmaci antipertensivi superano i piccoli benefici della terapia con sacubitril-valsartan. L'approccio più ragionevole differisce da quanto suggerito dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense, che dà un'indicazione più ampia per l'uso di sacubitril-valsartan in pazienti con HFpEF e HFrEF sulla base di analisi primarie e secondarie dello studio PARAGON-HF.

- Lo studio PARAGON-HF ha confrontato gli esiti clinici con sacubitril-valsartan rispetto a valsartan in 4796 pazienti con SC di classe NYHA da II a IV, LVEF $\geq 45\%$ (mediana 57%) e livelli elevati di peptide natriuretico. A un follow-up mediano di 35 mesi, il trattamento con sacubitril-valsartan ha avuto un effetto incerto sulla riduzione del tasso di esito composito primario (morte e ricoveri per scompenso cardiaco) rispetto al trattamento con valsartan (13 vs 15 per 100 anni-paziente; rate ratio [RR] 0,87, 95% CI 0,75-1,01). Ci sono stati meno ricoveri per scompenso cardiaco nel gruppo sacubitril-valsartan; tuttavia, questo risultato era di significatività statistica borderline (10 contro 12 per 100 anni-paziente; RR 0,85, 95% CI 0,72-1,00). Non ci sono state differenze significative tra i due gruppi nella morte per cause cardiovascolari (8,5 contro 8,9%; HR 0,95, IC 95% 0,79-1,16) o nella mortalità per tutte le cause (14 e 15%).

Una limitazione dello studio è stata l'inclusione di pazienti con LVEF $< 50\%$ (25% del campione), che non soddisfano la definizione di HFpEF.

I pazienti nel gruppo sacubitril-valsartan avevano una maggiore incidenza di ipotensione e angioedema e una minore incidenza di iperkaliemia ed esiti renali avversi (morte per insufficienza renale, malattia renale allo stadio terminale o diminuzione dell'eGFR $\geq 50\%$ rispetto al basale). La pressione arteriosa sistolica media a otto mesi era inferiore di 4,5 mmHg (95% CI 3,6-5,4) nel gruppo

sacubitril-valsartan, ma questa differenza non era correlata al potenziale effetto del trattamento.

- In uno studio pubblicato dopo il PARAGON-HF, l'assegnazione casuale a sacubitril-valsartan ha ridotto i livelli di BNP ma non ha portato a miglioramenti significativi nella distanza percorsa in sei minuti, nella qualità della vita o nella classe NYHA rispetto alle cure mediche standardizzate. In assenza di un chiaro beneficio sulla mortalità, sui ricoveri per scompenso cardiaco (come sopra), sulla capacità funzionale e sulla qualità della vita, non consideriamo la variazione in melius del BNP, motivo valido per utilizzare sacubitril-valsartan.

Precauzioni – Per iniziare sacubitril-valsartan o per aumentarne la dose, il potassio deve essere $<4,7$ mEq/L e l'eGFR >30 mL/min/1,73 m^2 .

-Sacubitril-valsartan non deve essere usato in pazienti con anamnesi di angioedema o in pazienti con significativa iperkaliemia associata ad un ACE inibitore o ARB.

- Per i pazienti che assumono un ACE inibitore, lo si deve interrompere da 36 a 48 ore prima di iniziare sacubitril-valsartan . Per i pazienti nei quali sacubitril-valsartan sostituirà un ARB o un altro agente antiipertensivo, sacubitril-valsartan può sostituire la successiva dose programmata di quell'agente.

-Gli elettroliti e la funzionalità renale devono essere valutati due settimane dopo l'inizio o la modifica della dose di sacubitril-valsartan .

ACE-inibitori – Non vi sono evidenze sull'uso degli ACE-inibitori come trattamento primario per l'HFpEF, sebbene molti pazienti con HFpEF possano avere un'indicazione per il trattamento con un ACE-inibitore (p. es., diabete, infarto miocardico acuto, CKD).

L'efficacia clinica di un ACE-inibitore nei pazienti con HFpEF è stata valutata nello studio PEP-CHF(The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study), che ha incluso 850 pazienti di età ≥ 70 anni con una LVEF $>40\%$ ed evidenza ecocardiografica di disfunzione diastolica. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a un ACE inibitore (perindopril) o placebo. Complessivamente, non vi è stato alcun impatto dell'ACE-inibitore sull'endpoint primario (12% contro 13% nel gruppo placebo; HR 0,92, IC 95%

0,7-1,21) o sui ricoveri per scompenso cardiaco (15% contro 17% nel gruppo placebo; HR 0,86, IC 95% 0,6-1,2). I pazienti trattati con perindopril hanno avuto miglioramenti significativi nella classe funzionale e nella distanza percorsa in sei minuti.

Bloccanti del recettore dell'angiotensina II – Non usiamo la monoterapia ARB come trattamento primario per HFpEF; sacubitril-valsartan è probabilmente più efficace della monoterapia con ARB sulla base dei risultati dello studio PARAGON-HF, come descritto sopra. Tuttavia, la monoterapia con ARB è una terapia di prima linea per il trattamento dell'ipertensione in molti pazienti con diabete o CKD.

Gli studi controllati con placebo non hanno stabilito l'efficacia della terapia in monoterapia con ARB come trattamento preferito per l'HFpEF:

Nello studio CHARM-Preserved, 3023 pazienti con scompenso cardiaco sintomatico (quasi tutti di classe NYHA II o III) e LVEF >40% e pressione arteriosa controllata sono stati assegnati in modo casuale a candesartan (dose media a sei mesi: 25 mg) o placebo. La LVEF media era del 54%. Ad un follow-up mediano di 37 mesi, c'era una piccola ma incerta differenza nell'incidenza di ricoveri per scompenso cardiaco (16 contro 18%; HR aggiustato 0,84, IC 95% 0,70-1,00) e un'incidenza simile di morte cardiovascolare (11 per cento in entrambi i gruppi). Rispetto ai pazienti con HFpEF nella comunità, CHARM-Preserved includeva più uomini e più pazienti con LVEF lievemente depressa (dal 40 al 49%).

Nello studio I-PRESERVE, 4128 pazienti con scompenso cardiaco sintomatico (quasi tutti di classe NYHA II o III), pressione arteriosa controllata e LVEF \geq 45% sono stati assegnati in modo casuale a irbesartan 300 mg al giorno o placebo. La LVEF media era del 59%. Ad un follow-up medio di 49,5 mesi, non vi era alcuna differenza significativa nell'endpoint primario di morte per qualsiasi causa o ricovero per cause cardiovascolari. Non sono state inoltre rilevate differenze significative negli esiti secondari, che includevano morte o ospedalizzazione per scompenso cardiaco, morte per qualsiasi causa, ospedalizzazione per cause cardiovascolari e qualità della vita.

Beta-bloccanti – Non vi è indicazione certa sull'uso dei beta-bloccanti come trattamento primario per l'HFpEF, ma i beta-bloccanti possono essere usati per trattare le sindromi coronariche croniche, per controllare la frequenza cardiaca nella FA o per trattare l'ipertensione.

Una meta-analisi individuale a livello di paziente di 11 studi randomizzati controllati sui beta-bloccanti che includevano pazienti con HFpEF non ha trovato alcuna evidenza di beneficio nel piccolo sottogruppo di pazienti in ritmo sinusale con LVEF $\geq 50\%$. Non c'era alcun beneficio consistente dai beta-bloccanti tra i pazienti con fibrillazione atriale. Gli effetti dei beta-bloccanti nei pazienti in ritmo sinusale variavano in base alla LVEF al basale:

Per i pazienti con LVEF al basale $\geq 50\%$, la terapia con beta-bloccanti non ha ridotto la mortalità per tutte le cause (HR 1,79, 95% CI 0,78-4,10) o la morte cardiovascolare (HR 1,77, 95% CI 0,61-5,14).

Per i pazienti con LVEF al basale dal 40 al 49%, la mortalità per tutte le cause era nominalmente ma non statisticamente significativamente inferiore con la terapia con beta-bloccanti (HR 0,59, 95% CI 0,34-1,03). La terapia con beta-bloccanti ha ridotto significativamente la morte cardiovascolare (HR 0,48, 95% CI 0,24-0,97).

Per i pazienti con LVEF al basale $< 40\%$, la terapia con beta-bloccanti ha ridotto significativamente la mortalità per tutte le cause (p. es., per LVEF dal 35 al 39%; HR 0,67, 95% CI 0,50-0,90). La terapia con beta-bloccanti ha anche ridotto la morte cardiovascolare (HR 0,72, 95% CI 0,52-0,99).

Calcio-antagonisti - Nei pazienti con HFpEF, i calcio-antagonisti sono generalmente utilizzati come terapia di terza o quarta linea per l'ipertensione.

Terapie inefficaci — I nitrati organici, gli inibitori della fosfodiesterasi-5 e la digossina sono inefficaci per il trattamento dell'HFpEF. Questi agenti possono essere usati per trattare altre condizioni (p. es., angina nella sindrome coronarica cronica, controllo della frequenza nella FA).

Nitrati - Mancano prove di efficacia e uno studio randomizzato ha rilevato che l'uso di isosorbide mononitrato può ridurre i livelli di attività fisica nei pazienti con HFpEF.

Inibitori della fosfodiesterasi-5 – Mentre uno studio prospettico sul sildenafil ha suggerito un miglioramento dei marcatori emodinamici e morfologici della gravità dell'HFpEF, due studi successivi sul sildenafil non hanno mostrato un miglioramento nella tolleranza all'esercizio:

Digossina - Sebbene la digossina sia utilizzata per la gestione della FA con frequenza ventricolare scarsamente controllata nelle persone con HFpEF, non è una terapia efficace per l'HFpEF sintomatica.

Lo studio ausiliario DIG, uno studio parallelo allo studio DIG, ha valutato il ruolo della digossina nei pazienti con scompenso cardiaco e LVEF >45%. A un follow-up medio di 37 mesi, la digossina non ha avuto alcun effetto sulla mortalità per tutte le cause o per causa specifica, o sull'ospedalizzazione per tutte le cause o cardiovascolare.

•Allo stesso modo, uno studio di registro su 7374 pazienti ricoverati per scompenso cardiaco con una LVEF ≥ 50 percento non ha trovato alcuna associazione tra l'inizio della digossina e la riammissione a 30 giorni o sei anni oi tassi di mortalità.

Terapie basate su dispositivi

Dispositivo di shunt interatriale – Nei pazienti con HFpEF, il posizionamento di un dispositivo di shunt interatriale può ridurre la pressione atriale sinistra a riposo e durante l'esercizio. Tuttavia, non è terapia nei pazienti con HFpEF; uno studio che ha studiato gli effetti a lungo termine di questa procedura non ha mostrato alcun beneficio e ha suggerito possibili danni.

In uno studio che ha incluso 626 pazienti con una LVEF $\geq 40\%$ e una pressione di incuneamento capillare polmonare ≥ 25 mmHg durante l'esercizio, i pazienti sono stati assegnati in modo casuale al posizionamento di un dispositivo di shunt interatriale o a una procedura fittizia. Dopo 24 mesi di osservazione, i tassi di morte (1% in entrambi i gruppi), ictus (1 contro 0 eventi nel gruppo della procedura fittizia), peggioramento dello scompenso cardiaco (0,28 contro 0,25

eventi per paziente/anno) e variazione della qualità della vita (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire a 12 mesi 10 contro 9 punti) erano simili tra i due gruppi. Mentre il rischio di eventi legati alla sicurezza era non significativamente più alto nel gruppo del dispositivo shunt (38 contro 31 per cento), il rischio di eventi gravi (ad es. morte cardiaca, infarto del miocardio, tamponamento cardiaco o cardiocirurgia) era più alto nel gruppo del dispositivo shunt (4 contro 1 per cento). Le analisi dei sottogruppi non hanno confermato la presenza di danno o beneficio per nessuno dei gruppi testati.

Monitoraggio emodinamico impiantabile – Per pazienti altamente selezionati con HFpEF che presentano sintomi di scompenso cardiaco refrattario di classe da II a III della New York Heart Association (NYHA) e ricoveri multipli nonostante la tradizionale gestione della malattia cronica, un dispositivo di monitoraggio remoto, wireless, della pressione dell'arteria polmonare (PA) è un'opzione. L'uso di questo dispositivo è altamente individualizzato in base alle comorbidità e alla gravità della malattia del paziente, nonché ai suoi valori e alle sue preferenze.

Il monitoraggio remoto della pressione PA richiede l'impianto di un piccolo sensore remoto nella PA durante una procedura simile a un cateterismo del cuore destro. Una volta a casa, il paziente utilizza un cuscino con un ricevitore integrato per ottenere letture giornaliere della pressione PA, che vengono poi trasmesse e visualizzate all'équipe del paziente. L'obiettivo del monitoraggio è gestire lo stato del volume del paziente utilizzando le tendenze delle pressioni PA come misura surrogata delle pressioni di riempimento ventricolare. Uno studio ha suggerito che i cambiamenti nella pressione PA si verificassero prima di una riacutizzazione dell'HF di 19 ± 17 giorni per i pazienti con HFpEF e di 29 ± 22 giorni per i pazienti con HFrEF.

Gli studi che hanno testato l'efficacia del monitoraggio della pressione PA mostrano che il monitoraggio emodinamico può ridurre i ricoveri per scompenso cardiaco. Tuttavia, questi studi non erano limitati ai pazienti con HFpEF e presentavano problemi metodologici (p. es., arruolamento e aggiudicazione degli eventi durante la pandemia COVID-19, violazione dei protocolli di sperimentazione, mancanza di accecamento) che ne limitano la generalizzabilità.

Stimolazione – Nei pazienti con HFpEF, gli studi sugli interventi di stimolazione non sono stati efficaci o hanno avuto effetti positivi e campioni di piccole dimensioni. Pertanto, i pazienti con HFpEF dovrebbero essere sottoposti solo all'impianto di pacemaker o alla programmazione del pacemaker per qualsiasi anomalia del ritmo esistente.

Prognosi

Nei pazienti con HFpEF, i tassi di morbilità e mortalità sono più elevati rispetto alla popolazione generale e la causa più comune di morte è cardiovascolare.

Morbilità – Per le sindromi HFrEF e HFpEF, la morbilità è simil, considerando il tasso e la frequenza di ospedalizzazione per HF, lo stato sintomatico misurato da anomalie nel consumo di ossigeno miocardico, la distanza percorsa in sei minuti, i punteggi del questionario Minnesota Living with Heart Failure e altri indicatori della qualità della vita. Pertanto, i pazienti con HFpEF hanno un carico di morbilità equivalente a quello dei pazienti con HFrEF.

Mortalità – La prognosi dei pazienti con HFpEF (ossia, SC sintomatico) è meno ben definita rispetto a quella dei pazienti con HFrEF. I dati basati sulla popolazione di pazienti ospedalizzati hanno mostrato tassi di mortalità simili nei pazienti con HFpEF e HFrEF. Tuttavia, un'ampia meta-analisi che includeva studi basati sulla comunità e trials ha osservato una mortalità inferiore nell'HFpEF rispetto all'HFrEF (rapporto di rischio aggiustato [HR] 0,68, 95% CI 0,64-0,71). Poiché la disfunzione diastolica è comune nei soggetti nella fascia di età a rischio di HFpEF, è possibile che l'HFpEF possa essere sovradiagnosticata in pazienti con evidenza ecocardiografica di disfunzione diastolica ed essere confusa con una sindrome clinica che imita l'HF (ma non dovuta a HF) come per pneumopatie, obesità, malattie renali o decondizionamento.

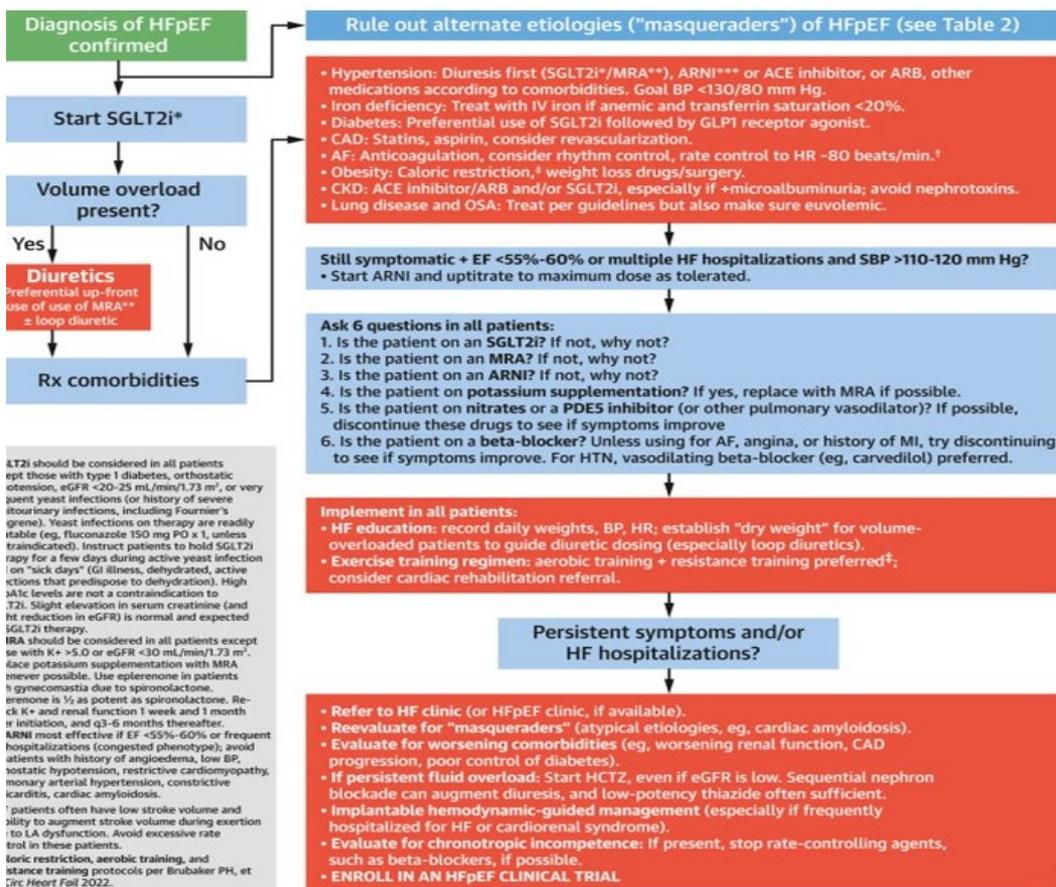
I predittori indipendenti di mortalità nei pazienti con HFpEF in diversi studi includono l'età avanzata, il sesso maschile, la classe New York Heart Association (NYHA), gradi inferiori di LVEF, l'estensione della malattia coronarica, la malattia delle arterie periferiche, il diabete, la funzione renale compromessa, il grado di disfunzione diastolica valutata mediante ecocardiografia Doppler, elevati

livelli plasmatici di peptide natriuretico, ipertensione polmonare, disfunzione ventricolare destra, FA e aumento dell'ampiezza di distribuzione dei globuli rossi.

Cause di morte – Le proporzioni di decessi cardiovascolari e non cardiovascolari tra i pazienti con HFpEF sono variate tra gli studi e gli studi epidemiologici, con percentuali più elevate di decessi non cardiovascolari negli studi basati sulla popolazione [64]. La modalità di morte è stata valutata in pazienti con HFpEF sintomatica (classe NYHA da II a IV HF con LVEF $\geq 45\%$) arruolati nello studio I-Preserve. Il tasso di mortalità annuale era del 5%. Il 60% dei decessi erano cardiovascolari (26% improvvisi, 14% scompenso cardiaco, 5% infarto miocardico e 9% ictus), il 30% erano non cardiovascolari (inclusi cancro e infezione/sepsi) e il 10% erano di causa sconosciuta.

• In uno studio basato sulla comunità che non includeva partecipanti allo studio, il tasso di morte non cardiovascolare era sostanzialmente più alto, probabilmente riflettendo la maggiore fragilità e il carico di comorbidità più elevato osservato nei pazienti nella popolazione generale rispetto ai partecipanti allo studio.

Tabella di sintesi



Gestione generale

Per i pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata (HFpEF), gli obiettivi del trattamento sono la riduzione dei sintomi dello scompenso cardiaco, l'aumento dello stato funzionale e la riduzione del rischio di ricovero ospedaliero.

Gestione delle condizioni associate - Le condizioni comunemente associate all'HFpEF includono ipertensione, fibrillazione atriale (AF), malattia coronarica, iperlipidemia, obesità, anemia, diabete mellito, malattia renale cronica e disturbi respiratori del sonno. In generale, queste condizioni sono gestite utilizzando un approccio simile agli approcci utilizzati per trattare la popolazione generale o altre forme di scompenso cardiaco.

Farmacoterapie preferite per i pazienti sintomatici - Le seguenti terapie hanno maggiori probabilità di ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e/o migliorare i sintomi di scompenso cardiaco nei pazienti con scompenso cardiaco con frazione d'eiezione conservata rispetto ad altre terapie:

Pazienti con sovraccarico di volume

I pazienti con HFpEF e sovraccarico di volume sospetto o documentato richiedono una terapia diuretica prima di iniziare altre terapie farmacologiche. Il tipo e la dose dei diuretici dell'ansa dipendono dalla gravità del sovraccarico di volume.

Pazienti con sintomi di SC e BNP elevato

Per la maggior parte dei pazienti con HFpEF che hanno sintomi di classe da II a III della New York Heart Association (NYHA) e un peptide natriuretico di tipo B elevato (BNP; cioè, BNP > 100 pg/dL o N-terminale) pro-BNP [NT-proBNP] >300 pg/dL), è indicato un trattamento sia con una glifozina (SGLT2) sia con un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (MRA).

Meglio entrambi gli agenti piuttosto che un farmaco da solo o il trattamento con altri agenti (p. es., sacubitril-valsartan , bloccanti del recettore dell'angiotensina II [ARB], inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE]).

In genere è consigliato iniziare prima con l'inibitore SGLT2 e poi aggiungere l'MRA due settimane dopo se il paziente tollera la terapia iniziale. Non vi è indicazione ad inserire un nuovo farmaco se i sintomi dello scompenso cardiaco si risolvono e/o il BNP diminuisce in risposta alla terapia iniziale.

Questo schema a due farmaci è da considerarsi come terapie di prima linea per i pazienti con HFpEF perché si basa su studi clinici che dimostrano che questi agenti riducono il rischio di ospedalizzazione in questa popolazione; non è stato dimostrato un chiaro beneficio sulla di mortalità. Nessuno studio ha esaminato se la terapia di combinazione abbia un beneficio additivo rispetto a entrambi gli agenti da soli.

Farmacoterapie secondarie

Al contrario, gli studi clinici che valutano altri agenti (sacubitril-valsartan, sartani, ACE-inibitori), in questa popolazione non hanno dimostrato un beneficio clinicamente significativo e questi farmaci non sono utilizzati di routine in questo contesto tranne nelle seguenti circostanze:

Per i pazienti con HFpEF che hanno ipertensione scarsamente controllata e sintomi di scompenso cardiaco persistenti nonostante l'inibitore SGLT2 ottimale e la terapia MRA, è utile aggiungere sacubitril-valsartan.

Per i pazienti con diabete in comorbidità e malattia renale cronica (CKD), gli ACE-inibitori e i sartani possono essere utilizzati come terapia di prima linea, come sopra discusso.

CASISTICA

Popolazione e metodi

Sono stati valutati un gruppo di pazienti (22 di sesso maschile e 13 di sesso femminile), afferenti in un ambulatorio scompenso di ospedale hub, seguiti per 12 mesi (maggio 2022, agosto 2023) con registrazione di eventuali riospedalizzazioni a 3,6 e 12 mesi.

Si sono esclusi i pazienti con coronaropatia critica, ex infartuati, con valvulopatia di media o severa entità, con cardiomiopatie del cuore sinistro o destro, con malattie del pericardio.

I dati clinici sono stati registrati al primo episodio di scompenso, così come la classe di farmaci di cui si sono eventualmente modificati solo i dosaggi (in alcuni casi, sono state introdotte le glifozine a partire dal mese di giugno 2023).

Per gli indici di funzione cardiaca ci si è affidati al laboratorio di ecocardiografia del medesimo nosocomio.

Gli indici clinici e strumentali inizialmente registrati sono quelli della Tabella A. Le variabili poi considerate ai fini statistici sono quelle raggruppate, cumulativamente, in Tabella B.

Metodi Statistici: I dati descrittivi sono stati presentati come mediana 25 e 75 percentile (Q1, Q3) per le variabili quantitative con distribuzione non normale. Le variabili discrete sono state presentate attraverso la frequenza assoluta e percentuale. Si è utilizzato lo Shapiro-Wilk test per la verifica della distribuzione di normalità per ogni singola variabile continua. Tutte le variabili discrete sono state analizzate utilizzando il test di χ^2 per il confronto tra frequenze. Per il confronto fra variabili parametriche si è utilizzato il t-test, mentre in caso di variabili non parametriche il test U di Mann-Whitney per il confronto intergruppo. Le correlazioni sono state fatte attraverso l'analisi non parametrica di Spearman. Per le correlazioni significative e di rilevanza clinica si è inoltre creato un modello di regressione lineare univariato. Per tutti i test considerati si è preso come valore critico di p-value 0.05. Le analisi sono state effettuate con il software R-Studio e Stata 17.

Tabella A

AGE (y)
SEX (F=0; M=1)
NYHA
BMI
HR (bpm)
LVEF (%)
Diastolic_imp (grade)
LVmass/BSA (M 49-115; F 43-95)
RWT
SIV (mm)
PP (mm)
NT-proBNP (pg/ml)
ISCHEMIC (0); NON ISCHEMIC (1); BOTH(2)
Cardiovascular History: YES(1)
Re-admin (3 month): YES (1)
Re-admin (6 month): YES (1)
Re-admin (12 month): YES (1)

AF: YES (1)
DM: YES (1)
IPA: YES (1)
eGFR>=60 (1); <60 (0)
Uric acid (mg/dl)
Dyslipidemia: YES (1)
ACE-I: YES (1)
ARB: YES (1)
ARNI: YES (1)
MRA at baseline: YES (1)
SGLT2: YES (1)
GLP1: YES (1)
DPP4: YES (1)
Metformin: YES (1)
Insulin: YES (1)
Beta Blockers: YES (1)
Others
allopurinolo

Tabella B

AGE	
Mean (SD)	72.5 (8.60)
Median [Q1, Q3]	72.0 [67.5, 79.0]
F	13 (37.1%)
M	22 (62.9%)
BMI	
Mean (SD)	32.5 (8.44)
Median [Q1, Q3]	31.9 [27.4, 38.5]
LVEF_%	
Mean (SD)	57.1 (5.38)
Median [Q1, Q3]	57.0 [53.0, 60.0]
Diastolic imp.	
I°	14 (40.0%)
II°	19 (54.3%)
III°	2 (5.7%)
Lvmass/BSA	Lvmass/BSA (M 49-115; F 43-95)
Mean (SD)	141 (32.2)
Median [Q1, Q3]	135 [118, 166]
RWT	>0.42
Mean (SD)	0.427 (0.0145)
Median [Q1, Q3]	0.420 [0.420, 0.440]
AF	25 (71.4%)
DM	18 (51.4%)
IPA	23 (65.7%)
eGFR>60ml/min	22(62.9%)
<60ml/min	13 (37.1%)
Dyslipidemia	31 (88.6%)
Obesità	
1: normopeso;	7 (20.0%)
2: sovrappeso;	8 (22.9%)
3: obeso;	20 (57.1%)
circonferenza_vita	M>94; F >80cm
Mean (SD)	107 (11.1)
Median [Q1, Q3]	107 [101, 112]
Sindrome metabolica(>3) si	27 (77.1%)
no	8 (22.9%)

RISULTATI

Campione costituito da 35 pazienti di cui 22 maschi e 13 femmine, di cui 7 normopeso, 8 sovrappeso e 20 obesi (**Tabella 1**). Sempre in tabella 1 si possono trovare tutte le altre frequenze relative alle terapie e alle comorbidità. La Figura 1 sintetizza lo scenario di malattie presenti per ogni singolo paziente.

Figura 1. Comorbidità presenti per paziente.

Paziente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	
DM				♂	♂		♂	♂	♂				♂			♂	♂			♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂			♂				♂	♂	♂	
IPA	♂	♂		♂	♂	♂		♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂								♂	♂
Displidemia	♂	♂	♂	♂	♂	♂					♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	
Iperuremici	♂	♂			♂	♂					♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	
Insufficienza renale	♂				♂		♂	♂				♂	♂	♂						♂							♂		♂		♂	♂				
Sovrappeso/Obeso	♂	♂	♂	♂	♂			♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	♂	
Diastolic_imp	2	1	2	1	2	2	2	2	2	2	1	1	2	2	2	3	3	2	1	2	1	2	1	1	2	1	1	1	1	2	2	2	1	2	1	

TABELLA 1	(N=35)		(N=35)
Età			GLP1
Median [Q1, Q3]	72.0 [67.5, 79.0]		Si, n (%) 7 (20.0%)
Genere			DPP4
Maschi	22 (62.9%)		Si, n (%) 3 (8.6%)
NYHA			Metformin
2	17 (48.6%)		Si, n (%) 9 (25.7%)
3	17 (48.6%)		Insulin
4	1 (2.9%)		Si, n (%) 4 (11.4%)
BMI			BetaBlockers
Median [Q1, Q3]	31.9 [27.4, 38.5]		Si, n (%) 30 (85.7%)
HR bpm			Missing 1 (2.9%)
Median [Q1, Q3]	71.0 [66.5, 78.5]		ClassBMI
LVEF%			1: normopeso; 7 (20.0%)
Median [Q1, Q3]	57.0 [53.0, 60.0]		2: sovrappeso; 8 (22.9%)
Diastolicimprgrade			3: obeso; 20 (57.1%)
1	14 (40.0%)		Classi di obesità
2	19 (54.3%)		1 9 (45%)
3	2 (5.7%)		2 6 (30%)
Lvmass/BSA			3 5(25%)
Median [Q1, Q3]	135 [118, 166]		Obesdicotomica
RWT			Si, n (%) 20 (57.1%)
Median [Q1, Q3]	0.420 [0.420, 0.440]		Allopuri SI NO
SIV mm			Si, n (%) 9 (25.7%)
Median [Q1, Q3]	12.0 [11.0, 13.0]		IperuremiciSINO
PPmm			Si, n (%) 25 (71.4%)
Median [Q1, Q3]	11.0 [10.0, 11.0]		SindromeSINO
NTproBNP			Si, n (%) 33 (94.3%)
Median [Q1, Q3]	765 [438, 1990]		INS RENALESINO
CardiovascularHistory			Si, n (%) 13 (37.1%)
Si, n (%) 3 (8.6%)			N.comorbidità
Riospedalizzazione a 3 mesi			1 2 (5.7%)
Si, n (%) 9 (25.7%)			2 6 (17.1%)
Riospedalizzazione a 6mesi			3 15 (42.9%)
Si, n (%) 12 (34.3%)			4 9 (25.7%)
Riospedalizzazione a 12 mesi			5 3 (8.6%)
Si, n (%) 20 (57.1%)			Sovrappeso + Obesi
AF			Si, n (%) 28 (80.0%)
Si, n (%) 25 (71.4%)			circonferenza_vita
DM			Mean (SD) 107 (11.1)
Si, n (%) 18 (51.4%)			Median [Q1, Q3] 107 [101, 112]
IPA			Comorbidità (n > di 3)
Si, n (%) 23 (65.7%)			Si, n (%) 27 (77.1%)
Uric acid			Eta65
Median [Q1, Q3]	6.90 [3.40, 9.60]		Si, n (%) 29 (82.9%)
DyslipidemiaYES			Circonferenza Vita Patologica
Si, n (%) 31 (88.6%)			Si, n (%) 33 (94.3%)
ACEI			Numero Riospedalizzazioni
Si, n (%) 15 (42.9%)			0 4 (11.4%)
ARB			1 22 (62.9%)
Si, n (%) 15 (42.9%)			2 8 (22.9%)
ARNI			3 1 (2.9%)
Si, n (%) 35 (100%)			Riospedalizzazioni Doppie in 12 mesi
MRAatbaseline			Si, n (%) 9 (25.7%)
Si, n (%) 26 (74.3%)			RWTminore
SGLT2			Si, n (%) 18 (51.4%)
Si, n (%) 11 (31.4%)			

In **Tabella 2** tutte le correlazioni possibili fra le variabili quantitative ed evidenziati i relativi p-value statisticamente significativi. Di tutte le correlazioni possibili ve ne sono 10 di significative che si possono visualizzare graficamente nella **Figura 2**.

Tabella 2. Correlazioni (rho) con tutte le variabili quantitative:

TABELLA 2.	Età	BMI	HR_bpm	LVEF_	Lvmass_BSA	RWT	SIV_mm	PP_mm	NT_proBNP	Uric_acid	Circonf._vita
Età	1.0000	0.0134	0.1178	0.2167	0.1309	0.4633	0.3496	0.1514	0.5309	0.1200	0.1184
BMI	0.0134	1.0000	-0.0789	-0.0541	0.0590	0.3472	0.0209	0.1196	0.0535	-0.0378	0.5424
HR_bpm	0.1178	-0.0789	1.0000	0.0558	0.0100	0.3151	0.1384	0.2096	0.0831	-0.2270	0.0344
LVEF_	0.2167	-0.0541	0.0558	1.0000	-0.1580	0.3267	0.0404	0.0154	0.0618	-0.0516	-0.0735
Lvmass_BSA	0.1309	0.0590	0.0100	-0.1580	1.0000	0.2816	0.4084	0.4914	0.2669	-0.1715	0.0370
RWT	0.4633 (0.0051)	0.3472 (0.0410)	0.3151	0.3267	0.2816	1.0000	0.5299	0.4103	0.2143	0.0349	0.1088
SIV_mm	0.3496 (0.0396)	0.0209	0.1384	0.0404	0.4084 (0.0149)	0.5299 (0.0011)	1.0000	0.6397	0.1700	0.0101	0.0825
PP_mm	0.1514	0.1196	0.2096	0.0154	0.4914 (0.0027)	0.4103 (0.0144)	0.6397 (0.0000)	1.0000	-0.0670	-0.0700	0.2028
NT_proBNP	0.5309 (0.0010)	0.0535	0.0831	0.0618	0.2669	0.2143	0.1700	-0.0670	1.0000	0.0627	0.1017
Uric_acid	0.1200	-0.0378	-0.2270	-0.0516	-0.1715	0.0349	0.0101	-0.0700	0.0627	1.0000	-0.1961
circonfenza_vita	0.1184	0.5424 (0.0008)	0.0344	-0.0735	0.0370	0.1088	0.0825	0.2028	0.1017	-0.1961	1.0000

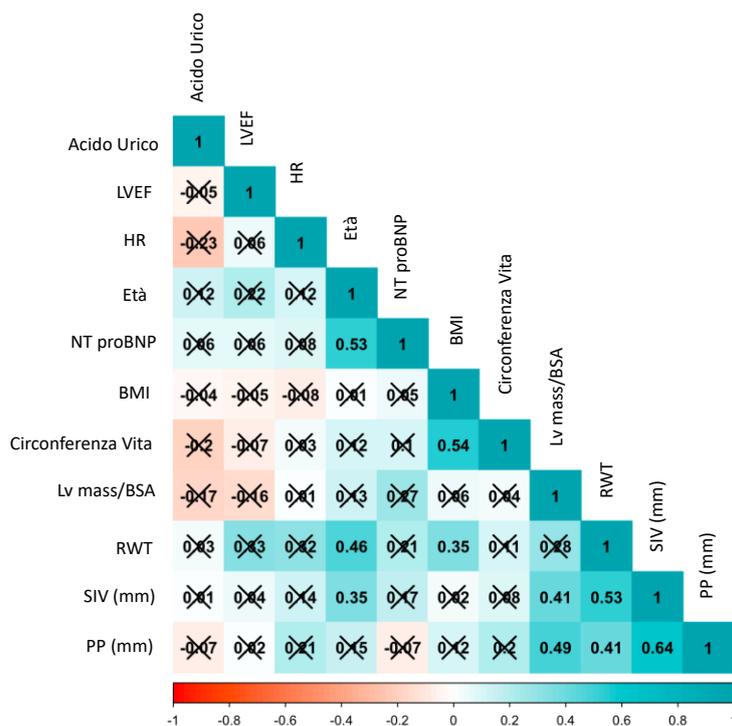


Figura.2. Matrice di correlazione

Il BMI risulta essere direttamente correlato con la circonferenza vita e l'RWT: all'aumentare del BMI aumenta la circonferenza vita e l'RWT.

Tabella 3.A		RWT			
<i>Predictors</i>	β	<i>std. Error</i>	<i>CI</i>	<i>Statistic</i>	<i>p</i>
(Intercept)	0.357064	0.020025	(0.316274 – 0.397853)	17.830881	<0.001
BMI	0.000560	0.000256	(0.000038 – 0.001082)	2.184314	0.036
Età	0.000712	0.000252	(0.000200 – 0.001225)	2.830634	0.008
Observations	35				
R ² / R ² adjusted	0.289 / 0.245				

Alla regressione lineare all'aumento di 1 unità di BMI si ha un aumento di RWT di 0.00056;

Tabella 3.B		Circonferenza Vita			
<i>Predictors</i>	β	<i>std. Error</i>	<i>CI</i>	<i>Statistic</i>	<i>p</i>
(Intercept)	81.756295	6.213027	(69.115797 – 94.396794)	13.158851	<0.001
BMI	0.776430	0.185330	(0.399374 – 1.153487)	4.189446	<0.001
Observations	35				
R ² / R ² adjusted	0.347 / 0.327				

All'aumento di 1 unità di BMI si ha un aumento di circonferenza vita pari a 0.776.

L'età risulta essere direttamente correlata con il NTproBNP, **l'RWT** e il SIVmm: All'aumentare dell'età aumentano i livelli di NTproBNP, l'RWT e il SIVmm.

Tabella 3.C		RWT			
<i>Predictors</i>	\square	<i>std. Error</i>	<i>CI</i>	<i>Statistic</i>	<i>p</i>
(Intercept)	0.374545	0.019377	(0.335122 – 0.413967)	19.329591	<0.001
Età	0.000722	0.000266	(0.000182 – 0.001262)	2.718134	0.010
Observations	35				
R ² / R ² adjusted	0.183 / 0.158				

Alla regressione lineare all'aumento di 1 anno d'età l'RWT aumenta di 0.00072.

Tabella 3.D		SIVmm			
<i>Predictors</i>	\square	<i>std. Error</i>	<i>CI</i>	<i>Statistic</i>	<i>p</i>
(Intercept)	7.439383	2.310180	2.739288 – 12.139479	3.220262	0.003
Età	0.064494	0.031655	0.000091 – 0.128897	2.037388	0.050
Observations	35				
R ² / R ² adjusted	0.112 / 0.085				

All'aumento di 1 anno d'età il SIVmm aumenta di 0.064.

Tabella 3.E		NTproBNP			
<i>Predictors</i>	\square	<i>std. Error</i>	<i>CI</i>	<i>Statistic</i>	<i>p</i>
(Intercept)	-2239.89	1507.10	-5306.10 – 826.32	-1.49	0.147
AGE	47.84	20.65	5.82 – 89.85	2.32	0.027
Observations	35				
R ² / R ² adjusted	0.140 / 0.114				

Alla regressione lineare all'aumento di 1 anno d'età l'NTroBNP aumenta di 47.8385;

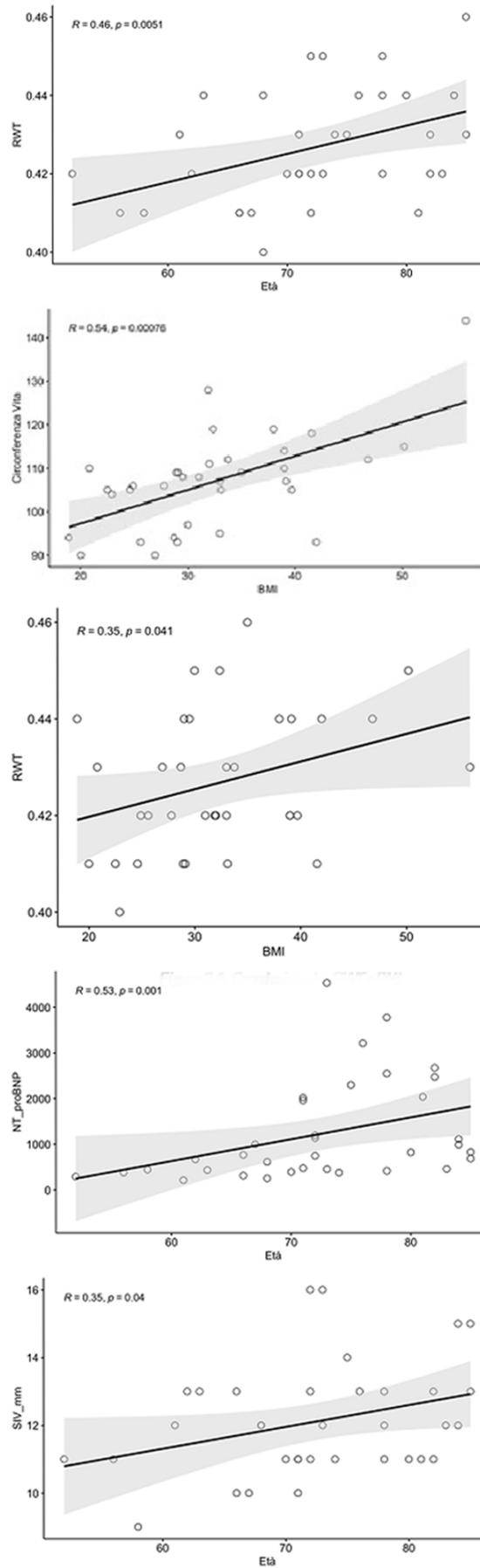


Figura 3. Correlazioni RWT e BMI

La Tabella 4 analizza il campione in seguito alla suddivisione per genere: le circonferenze vita risultano essere statisticamente significative tra maschi e femmine (inferiori nelle donne) come i livelli di RWT (superiore di poco nelle donne). I pazienti maschi rispetto alle donne risultano avere una maggior percentuale di riospedalizzazione a distanza di 12 mesi (73% contro un 31%).

Tabella 4	F (N=13)	M (N=22)	Totale (N=35)	P- value
Età				
Median [Q1, Q3]	72.0 [71.0, 76.0]	72.5 [67.3, 81.8]	72.0 [67.5, 79.0]	0.7325
NYHA				
2	7 (53.8%)	10 (45.5%)	17 (48.6%)	0.691
3	5 (38.5%)	12 (54.5%)	17 (48.6%)	
4	1 (7.7%)	0 (0%)	1 (2.9%)	
BMI				
Median [Q1, Q3]	30.0 [27.0, 39.1]	32.1 [28.1, 36.9]	31.9 [27.4, 38.5]	0.9184
circonferenza_vita				
Median [Min, Max]	97.0 [93.0, 109]	109 [105, 114]	107 [101, 112]	0.0152
HR_bpm				
Median [Q1, Q3]	76.0 [67.0, 79.0]	70.0 [66.3, 77.0]	71.0 [66.5, 78.5]	0.3831
LVEF %				
Mean (SD)	57.3 (5.34)	56.9 (5.52)	57.1 (5.38)	0.6555
Median [Q1, Q3]	55.0 [54.0, 60.5]	57.4 [53.0, 60.0]	57.0 [53.0, 60.0]	
Diastolicimprgrade				
1	5 (38.5%)	9 (40.9%)	14 (40.0%)	0.997
2	7 (53.8%)	12 (54.5%)	19 (54.3%)	
3	1 (7.7%)	1 (4.5%)	2 (5.7%)	
Lvmass_BSA				
Median [Q1, Q3]	124 [108, 147]	146 [126, 167]	135 [118, 166]	0.2185
RWT				
Median [Q1, Q3]	0.430 [0.420, 0.440]	0.420 [0.410, 0.430]	0.420 [0.420, 0.440]	0.0332
SIV_mm				
Median [Q1, Q3]	12.0 [11.0, 13.0]	12.0 [11.0, 13.0]	12.0 [11.0, 13.0]	0.3905
PP_mm				
Median [Q1, Q3]	11.0 [10.0, 11.0]	11.0 [10.0, 11.0]	11.0 [10.0, 11.0]	0.4969
NT_proBNP				
Median [Q1, Q3]	821 [454, 2020]	725 [423, 1750]	765 [438, 1990]	0.8914
Cardiovascular_History				
Si, n (%)	1 (7.7%)	2 (9.1%)	3 (8.6%)	0.99
Riospedalizzazione a 3 mesi				
Si, n (%)	4 (30.8%)	5 (22.7%)	9 (25.7%)	0.871
Riospedalizzazione a 6 mesi				
Si, n (%)	5 (38.5%)	7 (31.8%)	12 (34.3%)	0.923
Riospedalizzazione a 12 mesi				
Si, n (%)	4 (30.8%)	16 (72.7%)	20 (57.1%)	0.015

La Tabella 5 analizza il campione in seguito alla suddivisione per pazienti con fibrillazione atriale o meno: i livelli mediani delle età fra i pazienti che presentano o meno fibrillazione atriale risultano essere diversi e il test di confronto statisticamente **significativo con l'età mediana per i pazienti con AF pari a 75 anni rispetto a quella con 68.5**. I pazienti con AF presentano livelli triplicati di NT proBNP con il test di confronto statisticamente significativo. **I pazienti con AF hanno una maggior percentuale di riospedalizzazione a distanza di 12 mesi (68% contro un 30%)**.

Tabella 5	AF No (N=10)	AF Si (N=25)	Totale (N=35)	P- value
Età				
Median [Q1, Q3]	68.5 [63.8, 72.8]	75.0 [71.0, 82.0]	72.0 [67.5, 79.0]	0.0372
NYHA				
2	7 (70.0%)	10 (40.0%)	17 (48.6%)	0.606
3	3 (30.0%)	14 (56.0%)	17 (48.6%)	
4	0 (0%)	1 (4.0%)	1 (2.9%)	
BMI				
Median [Q1, Q3]	31.5 [29.0, 33.6]	31.9 [25.6, 39.0]	31.9 [27.4, 38.5]	0.8695
circonferenza vita				
Median [Min, Max]	106 [99.0, 109]	108 [104, 114]	107 [101, 112]	0.456
HR bpm				
Median [Q1, Q3]	70.5 [67.0, 75.0]	72.0 [66.0, 79.0]	71.0 [66.5, 78.5]	0.6874
LVEF %				
Median [Q1, Q3]	54.8 [51.0, 60.0]	57.0 [54.0, 60.0]	57.0 [53.0, 60.0]	0.3041
Diastolicimp.grade				
1	5 (50.0%)	9 (36.0%)	14 (40.0%)	0.879
2	5 (50.0%)	14 (56.0%)	19 (54.3%)	
3	0 (0%)	2 (8.0%)	2 (5.7%)	
Lvmass BSA				
Median [Q1, Q3]	141 [115, 151]	127 [118, 172]	135 [118, 166]	0.6476
RWT				
Median [Q1, Q3]	0.420 [0.410, 0.438]	0.430 [0.420, 0.440]	0.420 [0.420, 0.440]	0.4007
SIV mm				
Median [Q1, Q3]	11.0 [11.0, 12.5]	12.0 [11.0, 13.0]	12.0 [11.0, 13.0]	0.1489
PP mm				
Median [Q1, Q3]	11.0 [10.0, 11.0]	11.0 [10.0, 11.0]	11.0 [10.0, 11.0]	0.9543
NT proBNP				
Median [Q1, Q3]	438 [380, 672]	1110 [614, 2300]	765 [438, 1990]	0.0077
Cardiovascular History				
Si, n (%)	0 (0%)	3 (12.0%)	3 (8.6%)	0.519
Riospedalizzazione a 3 mesi				
Si, n (%)	2 (20.0%)	7 (28.0%)	9 (25.7%)	0.887
Riospedalizzazione a 6 mesi				
Si, n (%)	2 (20.0%)	10 (40.0%)	12 (34.3%)	0.53
Riospedalizzazione a 12 mesi				
Si, n (%)	3 (30.0%)	17 (68.0%)	20 (57.1%)	0.040

La Tabella 6 analizza la suddivisione tra pazienti che hanno avuto almeno due riammissioni e pazienti con meno: **i pazienti che hanno avuto almeno due riammissioni sono più anziani (di 10 anni), presentano valori di NT proBNP quasi doppi, soffrono tutti di fibrillazione atriale e il 44% è in terapia insulinica. Presentano differenze sulle frequenze % di NYHA e Diastolic imp grade.**

Tabella 6	0: <2 riammissioni (N=26)	1: >= 2 riammissioni (N=9)	Totale (N=35)	P-value
Età				
Median [Q1, Q3]	71.5 [66.0, 77.3]	82.0 [73.0, 84.0]	72.0 [67.5, 79.0]	0.0140
NYHA				
2	16 (61.5%)	1 (11.1%)	17 (48.6%)	0.014
3	10 (38.5%)	7 (77.8%)	17 (48.6%)	
4	0 (0%)	1 (11.1%)	1 (2.9%)	
BMI				
Median [Q1, Q3]	29.6 [25.9, 33.6]	35.0 [31.0, 42.0]	31.9 [27.4, 38.5]	0.288
HR_bpm				
Median [Q1, Q3]	70.5 [66.3, 78.8]	72.0 [69.0, 78.0]	71.0 [66.5, 78.5]	0.974
LVEF_%				
Median [Q1, Q3]	54.5 [53.0, 60.0]	60.0 [54.0, 65.0]	57.0 [53.0, 60.0]	0.452
Diastolicimpgrade				
1	13 (50.0%)	1 (11.1%)	14 (40.0%)	0.013
2	13 (50.0%)	6 (66.7%)	19 (54.3%)	
3	0 (0%)	2 (22.2%)	2 (5.7%)	
Lvmass_BSA				
Median [Q1, Q3]	127 [118, 153]	145 [127, 173]	135 [118, 166]	0.443
RWT				
Median [Q1, Q3]	0.420 [0.410, 0.430]	0.440 [0.420, 0.440]	0.420 [0.420, 0.440]	0.188
SIV_mm				
Median [Q1, Q3]	11.0 [11.0, 13.0]	12.0 [12.0, 13.0]	12.0 [11.0, 13.0]	0.261
PP_mm				
Median [Q1, Q3]	11.0 [10.0, 11.0]	11.0 [11.0, 12.0]	11.0 [10.0, 11.0]	0.309
NT_proBNP				
Median [Q1, Q3]	676 [398, 1180]	1110 [827, 2470]	765 [438, 1990]	0.049
Cardiovascular_History				
Si, n (%)	1 (3.8%)	2 (22.2%)	3 (8.6%)	0.237
Riospedalizzazione a 3 mesi				
Si, n (%)	3 (11.5%)	6 (66.7%)	9 (25.7%)	0.005
Riospedalizzazione a 6 mesi				
Si, n (%)	5 (19.2%)	7 (77.8%)	12 (34.3%)	0.006
Riospedalizzazione a 12 mesi				
Si, n (%)	14 (53.8%)	6 (66.7%)	20 (57.1%)	0.799
Classe BMI				
1	6 (23.1%)	1 (11.1%)	7 (20.0%)	0.715
2	7 (26.9%)	1 (11.1%)	8 (22.9%)	
3	13 (50.0%)	7 (77.8%)	20 (57.1%)	
Genere				
Maschi, n (%)	15 (57.7%)	7 (77.8%)	22 (62.9%)	0.561
DM				
Si, n (%)	11 (42.3%)	7 (77.8%)	18 (51.4%)	0.186
IPA				
Si, n (%)	18 (69.2%)	5 (55.6%)	23 (65.7%)	0.758
Uricacid				
Median [Q1, Q3]	6.85 [5.58, 7.58]	6.90 [5.70, 7.40]	6.90 [5.70, 7.45]	0.998
Dyslipidemia_YES				
Si, n (%)	23 (88.5%)	8 (88.9%)	31 (88.6%)	0.999
Insulina				
Si, n (%)	0 (0%)	4 (44.4%)	4 (11.4%)	0.001
AF				
Si, n (%)	16 (61.5%)	9 (100%)	25 (71.4%)	0.028

La Tabella 7 analizza la suddivisione tra pazienti che hanno RWT inferiore o uguale a 0.42 e pazienti che hanno valori superiori di 0.42: i pazienti con RWT inferiore sono più giovani di 6 anni, presentano valori di SIV mm inferiori, presentano una % di riammissione in ospedale superiore a 12 mesi (ma inferiore a 3 e 6 mesi), utilizzano tutti Betabloccanti.

Tabella 7	0 RWT > 0.42 (N=17)	1 RWT <= 0.42 (N=18)	Totale (N=35)	P- value
Età				
Median [Q1, Q3]	76.0 [72.0, 82.0]	70.5 [66.0, 72.8]	72.0 [67.5, 79.0]	0.0181
NYHA				
2	7 (41.2%)	10 (55.6%)	17 (48.6%)	0.816
3	9 (52.9%)	8 (44.4%)	17 (48.6%)	
4	1 (5.9%)	0 (0%)	1 (2.9%)	
BMI				
Median [Q1, Q3]	33.0 [29.0, 39.1]	30.1 [25.1, 33.1]	31.9 [27.4, 38.5]	0.386
HR bpm				
Median [Q1, Q3]	74.0 [70.0, 84.0]	69.5 [66.3, 74.8]	71.0 [66.5, 78.5]	0.342
LVEF%				
Median [Q1, Q3]	60.0 [54.0, 62.0]	54.0 [52.0, 58.0]	57.0 [53.0, 60.0]	0.269
Diastolicimprgrade				
1	3 (17.6%)	11 (61.1%)	14 (40.0%)	0.129
2	13 (76.5%)	6 (33.3%)	19 (54.3%)	
3	1 (5.9%)	1 (5.6%)	2 (5.7%)	
Lvmass_BSA				
Median [Q1, Q3]	138 [124, 173]	127 [117, 151]	135 [118, 166]	0.648
SIV mm				
Median [Q1, Q3]	13.0 [12.0, 13.0]	11.0 [11.0, 12.0]	12.0 [11.0, 13.0]	0.013
PP mm				
Median [Q1, Q3]	11.0 [11.0, 11.0]	10.0 [10.0, 11.0]	11.0 [10.0, 11.0]	0.379
NT_proBNP				
Median [Q1, Q3]	827 [454, 2020]	706 [405, 1750]	765 [438, 1990]	0.819
CardiovascularHistory				
Si, n (%)	2 (11.8%)	1 (5.6%)	3 (8.6%)	0.806
Riospedalizzazione a 3 mesi				
Si, n (%)	7 (41.2%)	2 (11.1%)	9 (25.7%)	0.042
Riospedalizzazione a 6 mesi				
Si, n (%)	10 (58.8%)	2 (11.1%)	12 (34.3%)	0.003
Riospedalizzazione a 12 mesi				
Si, n (%)	6 (35.3%)	14 (77.8%)	20 (57.1%)	0.011
Dyslipidemia				
Si, n (%)	14 (82.4%)	17 (94.4%)	31 (88.6%)	0.532
BetaBlockers (n=34)				
Si, n (%)	12 (75%)	18 (100%)	30 (88.2%)	0.024

Sono stati effettuati degli altri confronti sintetizzati nella Tabella 8: Obesi/Non Obesi, Pazienti Normopeso/Sovrappeso ed Obesi, Ipertesi/Non Ipertesi. Fra tutti questi confronti sono emerse i seguenti risultati:

I pazienti Obesi soffrono in percentuale più di ipertensione rispetto a quelli no (un 80% VS 46.7%). I pazienti normopeso hanno livelli di RWT leggermente inferiori rispetto a quelli Sovrappeso ed Obesi.

Non è stato possibile dividere il campione fra pazienti che hanno un eccesso di circonferenza vita o meno in quanto solo 2 pazienti non superavano i relativi cut-off di circonferenza vita.

Tabella 8A	0 Obesi No (N=15)	1 Obesi Si (N=20)	Totale (N=35)	P-value
circonferenza vita				
Median [Q1, Q3]	105 [93.5, 107]	111 [107, 116]	107 [101, 112]	0.008
RWT				
Median [Q1, Q3]	0.420 [0.410, 0.430]	0.430 [0.420, 0.440]	0.420 [0.420, 0.440]	0.0608
IPA				
Si, n (%)	7 (46.7%)	16 (80.0%)	23 (65.7%)	0.040
Tabella 8B	0: Normopeso (N=7)	1: Sovrappeso + Obesi (N=28)	Totale (N=35)	P-value
RWT				
Median [Q1, Q3]	0.410 [0.410, 0.425]	0.430 [0.420, 0.440]	0.420 [0.420, 0.440]	0.047

DISCUSSIONE

La popolazione da noi esaminata è costituita da 35 pazienti di cui solo cinque hanno un'età inferiore ai 65 anni (tre maschi e due femmine). Tale dato è coerente con quello già presente in letteratura riguardante la prevalenza e l'incidenza di popolazione anziana anche tra i pazienti con insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata (oltre che nelle forme a FE ridotta), essendo il progredire dell'età fattore riconosciuto di rischio per lo sviluppo di tali sindromi congestizie. Le medesime considerazioni valgono anche per la coesistenza di ipertensione arteriosa (23 pazienti su 35), malattia ipertensiva che, assieme alla cardiopatia ischemica ed all'età, sono tradizionali fattori di rischio per lo sviluppo di scompenso cardiaco sia a frazione di eiezione preservata che a frazione di eiezione ridotta.

Riflessione ulteriore riguarda la questione metabolica, a cominciare dal sovrappeso/obesità. I nostri dati antropometrici, indicano che su 35 pazienti affetti da scompenso a frazione preservata, solo 7 hanno un indice di massa corporea normale, 8 sono in sovrappeso e 20 hanno gradi diversi di obesità. Per di più, analizzando la circonferenza addominale, che è indice indicativo di grasso viscerale, si è registrato che solo in due pazienti questo parametro rientrava nei limiti di norma.

Pertanto, pure nella nostra indagine, abbiamo potuto constatare la coesistenza di aumentato grasso corporeo nei pazienti riconosciuti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata.

Anche questo dato è coerente con quanto finora presente in letteratura: l'eccessiva presenza di grasso corporeo (sostanzialmente rappresentato-nella nostra casistica-dalla componente viscerale),aumenta proporzionalmente il rischio di sviluppo di insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata potenziando e moltiplicando (in presenza di singole o multiple comorbidità) i meccanismi fisiopatologici che ne sono alla base: l'incremento del volume sanguigno circolante, l'innescò di un'inflammazìone metabolica, la maggiore rigidità e il rimodellamento di parete e di camera del ventricolo sinistro, la costrizione pericardica (anche da eccesso di grasso pericardico), l'interdipendenza ventricolare, la disfunzione atriale (con la perdita della sua attività di pompa durante il riempimento diastolico).

Come si vede in tabella 3, vi è correlazione tra l'indice di massa corporea e l'indice di ipertrofia cardiaca di tipo concentrico (RWT). E' emerso inoltre nella nostra popolazione che la maggior parte dei soggetti obesi sono ipertesi (e che i soggetti ipertesi sono in maggior parte obesi). Vi è inoltre correlazione tra età ed RWT.

Orbene, queste correlazioni ci possono suggerire che il rimodellamento cardiaco, specificatamente quello che porta ad una ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, sia dipendente non solo dalla usuale risposta al sovraccarico pressorio (stress meccanico) ma che possa riconoscere - in aggiunta - un meccanismo metabolico/neuromonale (stress metabolico/inflammatorio e stress neuromonale). Questo condurrebbe da una parte ad un danno diretto miocitario, dall'altro all'aumento di spessore della parete ventricolare sinistra attraverso però, una componente fibrotica extracellulare, che potrebbe concorrere - infine - alla successiva disfunzione del ventricolo sinistro sia nella fase di riempimento diastolico sia, con il tempo, nella sua fase di eiezione.

Inoltre, noi abbiamo registrato nei nostri pazienti con eccesso di peso come con l'età, aumenta l'RWT. Non ci è possibile, ovviamente sapere se questo sia conseguenza dei fenomeni legati all'invecchiamento (anch'esso associato ad uno stato inflammatorio cronico "di fondo"), della persistenza nel tempo di uno stato inflammatorio cronico in presenza di grasso in eccesso o per entrambi i motivi.

Si è notata inoltre (tabella 4), una maggiore tendenza alla riammissione in degenza ospedaliera tra i maschi (16 su 22), rispetto alle donne (4/13), a distanza di 12 mesi, pazienti maschi caratterizzati da un valore maggiore di BMI rispetto alle femmine: anche questa osservazione concorda con l'associazione sfavorevole tra eccesso di grasso corporeo e instabilità nel tempo della funzione cardiaca.

La stessa osservazione (tabella 5) di una maggiore tendenza alla recidiva di scompenso cardiaco a dodici mesi, si è notata tra i pazienti affetti da fibrillazione atriale, anch'essi con indici maggiori di BMI: la compromissione associata della funzione di pompa atriale (miopatia atriale, caratteristica dei soggetti colpiti di insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata), concorre all'instabilità emodinamica nel tempo, con necessità conseguente di un nuovo ricovero. In questi soggetti abbiamo notato comunque una età maggiore rispetto a coloro che non hanno richiesto un nuovo ricovero a dodici mesi, dato anagrafico che rinnova la discussione su quale sia il fenomeno fisiopatologico sottostante, l'invecchiamento, la persistenza di uno stato infiammatorio cronico legato all'adiposità esagerata o per entrambi questi due fattori.

Dalla tabella 6, che confronta i pazienti che hanno avuto almeno due riammissioni con pazienti che non ne hanno avuto o ne hanno avuto solo una, si ricava che il primo gruppo è caratterizzato da un'età maggiore, soffrono tutti di fibrillazione atriale, il 44% è in terapia insulinica, presentano un quadro clinico all'entrata in degenza più severo ed hanno gradi più avanzati di disfunzione diastolica.

Anche queste caratteristiche cliniche sono coerenti con il quadro di malattia metabolica presente, con il fattore di rischio connesso all'età, con la compromissione della funzione atriale e della funzione di rilassamento del ventricolo sinistro, pur impedendoci di sapere quali siano i meccanismi fisiopatologici predominanti che ne sono alla base. Stesse incertezze fisiopatologiche derivano dall'analisi della tabella 7: i pazienti con RWT inferiore o meno a 0.42 (minore grado di ipertrofia concentrica conseguente al rimodellamento cardiaco in questi pazienti affetti da malattia metabolica) sono più giovani di 6 anni (fattore età vs durata minore dello stato infiammatorio metabolico?), si scompensano meno facilmente a breve termine (minore tendenza ad un nuovo ricovero ospedaliero a 3 e 6 mesi), rientrano comunque in degenza

ospedaliera a 12 mesi con maggiore frequenza rimodellamento cardiaco ancora incompleto) ed utilizzano tutti Betabloccanti (o maggiore compromissione cardiovascolare ?).

La tabella 8 infine conferma i dati già acquisiti dalla clinica: i pazienti obesi soffrono in percentuale più di ipertensione rispetto a quelli no (un 80% vs 46.7%). I pazienti normopeso hanno livelli di RWT leggermente inferiori rispetto a quelli sovrappeso ed obesi. I pazienti che soffrono di ipertensione sono in maggior percentuale obesi rispetto a quelli non (rimodellamento da sovraccarico meccanico oltre che metabolico infiammatorio).

CONCLUSIONI

Emerge dal nostro pur esiguo gruppo di pazienti afferenti ad un ambulatorio ospedaliero di medicina interna, perché affetti da una insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata, in primis, la forte associazione con l'eccesso di grasso corporeo, specie quello a distribuzione viscerale.

I pazienti reclutati hanno un numero vario di comorbilità che li caratterizzano come soggetti affetti da gradi diversi di malattia metabolica.

La loro età li colloca tutti, tranne tre, al di sopra dei 65 anni.

L'eccesso di grasso corporeo e l'età di questi pazienti reclutati, conferma come questi due fattori di rischio possano giocare un ruolo predominante anche nello sviluppo di una insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata.

I meccanismi fisiopatologici ipotizzati, come quello di un rimodellamento concentrico delle pareti ventricolari in relazione ad un eccesso di volume sanguigno circolante con maggiore stress meccanico e per un'inflammatione cronica, in presenza di stress metabolico - con tutte le sue conseguenze - sembrano trovare conferma nella popolazione da noi analizzata.



BIBLIOGRAFIA

1. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Barry A. Borlaug, MD, Kavita Sharma, MD, Sanjiv J. Shah, D, Jennifer E. Ho, MD J Am Coll Cardiol. 2023 May, 81 (18) 1810–1834 JACC Scientific Statement.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 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* 2016;37:2129-200.
3. Senni M, Gavazzi A, Gheorghiu M, Butler J. Heart failure at the crossroads: moving beyond blaming stakeholders to targeting the heart. *Eur J Heart Fail* 2015;17:760-3.
4. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019;40:3297-317. Algoritmo diagnostico per porre diagnosi di HFpEF, in primis mediante ecocardiografia, peptidi natriuretici, ed eventualmente cateterismo destro.
5. Ho JE, Zern EK, Wooster L, et al. Differential clinical profiles, exercise responses, and outcomes associated with existing HFpEF definitions. *Circulation* 2019;140:353-65.
6. Senni M, Caravita S, Paulus WJ. Do existing definitions identify subgroup phenotypes or reflect the natural history of heart failure with preserved ejection fraction? *Circulation* 2019;140:366-9.
7. Reddy YN, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2018;138:861-70.
8. Chamsi-Pasha MA, Zhan Y, Debs D, Shah DJ. CMR in the evaluation of diastolic dysfunction and phenotyping of HFpEF: current role and future perspectives. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019 Jun 8. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.02.031 [Epub ahead of print].
9. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71.
10. Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2016;375:1868-77.
11. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014;35:2797-815. Primo documento pubblicato sull'importanza della fenotipizzazione del paziente con HFpEF.
12. D'Elia E, Vaduganathan M, Gori M, Gavazzi A, Butler J, Senni M. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use. *Eur J Heart Fail* 2015;17:1231-9.
13. Gori M, Senni M, Metra M. High-sensitive cardiac troponin for prediction of clinical heart failure: are we ready for prime time? *Circulation* 2017;135:1506-8.
14. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation* 2016;134:73-90.
15. Gori M, Senni M, Gupta DK, et al.; PARAMOUNT Investigators. Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014;35:3442-51.
16. Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al.; PARAMOUNT Investigators. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:535-42.
17. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;131:269-79.

18. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-45.
19. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
20. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al.; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67.
21. 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* 2018;20:1230-9.
22. Gori M, D'Elia E, Senni M. Sacubitril/valsartan therapeutic strategy in HFpEF: clinical insights and perspectives. *Int J Cardiol* 2019;281:158-65.
23. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al.; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:1387-95.
24. Solomon SD, McMurray JJ, Anand IS, et al.; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20. Trial sul potenziale ruolo degli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisinina in alcuni fenotipi di HFpEF
25. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al.; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-92.
26. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015;131:34-42.
27. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al.; TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016;37:455-62.
28. Ravassa S, Trippel T, Bach D, et al. Biomarker-based phenotyping of myocardial fibrosis identifies patients with heart failure with preserved ejection fraction resistant to the beneficial effects of spironolactone: results from the Aldo-DHF trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1290-9. Primo studio con uso clinico/terapeutico dei biomarcatori per fenotipizzare i pazienti con HFpEF.
29. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014;7:935-44.
30. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, et al.; SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150-8.
31. Yamamoto K, Origasa H, Hori M; J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:110-8.
32. Conraads VM, Metra M, Kamp O, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail* 2012;14:219-25.

33. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH, et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014;35:517-24.
34. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
35. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347-57.
36. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1279-87.
37. Dapagliflozin Evaluation to Improve the LIVEs of Patients With PReserved Ejection Fraction Heart Failure (DELIVER). *ClinicalTrials*.
38. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: new features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J* 2019;40:3215-7.
39. Maier LS, Layug B, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. RAnoLazIne for the treatment of Diastolic Heart Failure in patients with preserved ejection fraction: the RALI-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail* 2013;1:115-22.
40. Rambarat CA, Elgendy IY, Handberg EM, et al. Late sodium channel blockade improves angina and myocardial perfusion in patients with severe coronary microvascular dysfunction: Women's Ischemia Syndrome Evaluation-Coronary Vascular Dysfunction ancillary study. *Int J Cardiol* 2019;276:8-13.
41. Alehagen U, Benson L, Edner M, Dahlstrom U, Lund LH. Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of ≥ 50 . *Circ Heart Fail* 2015;8:862-70.
42. Nochioka K, Sakata Y, Miyata S, et al. Prognostic impact of statin use in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ J* 2015;79:574-82.
43. Edelmann F, Gelbrich G, Düngen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1780-91.
44. Aggarwal R, Harling L, Efthimiou E, Darzi A, Athanasiou T, Ashrafian H. The Effects of bariatric surgery on cardiac structure and function: a systematic review of cardiac imaging outcomes. *Obes Surg* 2016;26:1030-40.
45. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:36-46. *Esercizio fisico e dieta: le uniche terapie consolidate in pazienti con HFpEF.*
46. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.
47. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011;124:164-74.

48. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268-77.
49. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2015;373:2314-24.
50. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al.; prEserveD left ventricular ejection fraction chronic heart Failure with ivabradine studY (EDIFY) Investigators. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1495-503.
51. Pieske B, Maggioni AP, Lam CS, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulatOR in heArT failurE patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J* 2017;38:1119-27.
52. Patient-reported Outcomes in Vericiguat-treated Patients With HFpEF (VITALITY-HFpEF). *ClinicalTrials.gov Identifier NCT03547583*.
53. A Study of the Effect of IW-1973 on the Exercise Capacity of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (CAPACITY-HFpEF). *ClinicalTrials.gov Identifier NCT03254485*.
54. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONAUT HF randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1958-66.
55. Intravenous Iron in Patients With Systolic Heart Failure and Iron Deficiency to Improve Morbidity & Mortality (FAIR-HF2). *ClinicalTrials.gov Identifier NCT03036462*.
56. Study to Compare Ferric Carboxymaltose With Placebo in Patients With Acute Heart Failure and Iron Deficiency (AFFIRM-AHF). *ClinicalTrials.gov Identifier NCT02937454*.
57. Randomized Placebo-controlled Trial of FCM as Treatment for Heart Failure With Iron Deficiency (HEART-FID). *ClinicalTrials.gov Identifier NCT03037931*.
58. Effect of IV Iron in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (FAIR-HFpEF). *ClinicalTrials.gov Identifier NCT03074591*.
59. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; ESC Scientific Document Group. 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* 2016;37:2129-200.
60. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Treatment Strategies Kazunori Omote¹, Frederik H. Verbrugge^{1,2,3}, Barry A. Borlaug *Annu Rev Med.* 2022 January 27; 73: 321–337
61. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, et al. 2020. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 141
62. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. 2006. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355:251–9
63. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. 2020. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation* 141:1001–26
64. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. 2018. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 6:678–85

65. Reddy YNV, Rikhi A, Obokata M, et al. 2020. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur J Heart Fail* 22:1009–18
66. Shah KS, Xu H, Matsouaka RA, et al. 2017. Heart Failure With Preserved, Borderline, and Reduced Ejection Fraction: 5-Year Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 70:2476–86
67. Borlaug BA. 2020. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 17:559–73
68. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. 2019. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res* 124:1598–617
69. Borlaug BA. 2014. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 11:507–15
70. Mishra S, Kass DA. 2021. Cellular and molecular pathobiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 11. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, et al. 2018. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 39:2810–21
72. Reddy YNV, Borlaug BA. 2021. Pulmonary Hypertension in Left Heart Disease. *Clin Chest Med* 42:39–58
73. Reddy YNV, Obokata M, Wiley B, et al. 2019. The haemodynamic basis of lung congestion during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 40:3721–30
74. Bers DM. 2008. Calcium cycling and signaling in cardiac myocytes. *Annu Rev Physiol* 70:23–49
75. Selby DE, Palmer BM, LeWinter MM, et al. 2011. Tachycardia-induced diastolic dysfunction and resting tone in myocardium from patients with a normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 58:147–54
76. Frisk M, Le C, Shen X, et al. 2021. Etiology-Dependent Impairment of Diastolic Cardiomyocyte Calcium Homeostasis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 77:405–19
77. Kilfoil PJ, Lotteau S, Zhang R, et al. 2020. Distinct features of calcium handling and β -adrenergic sensitivity in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *J Physiol* 598:5091–108
78. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, et al. 2017. Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 70:136–48
79. Weber T, Chirinos JA. 2018. Pulsatile arterial haemodynamics in heart failure. *Eur Heart J* 39:3847–54
20. Hay I, Rich J, Ferber P, et al. 2005. Role of impaired myocardial relaxation in the production of elevated left ventricular filling pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H1203–8
80. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, et al. 2011. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 97:964–9
81. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. 2004. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 350:1953–9
82. Methawasin M, Strom JG, Slater RE, et al. 2016. Experimentally Increasing the Compliance of Titin Through RNA Binding Motif-20 (RBM20) Inhibition Improves Diastolic Function In a Mouse Model of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 134:1085–99
83. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I, et al. 2012. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 126:830–9

84. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, et al. 2015. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation* 131:1247–59
85. Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, et al. 2021. Diabesity: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nat Rev Cardiol* 18:291–304
86. Rommel KP, von Roeder M, Latuscynski K, et al. 2016. Extracellular Volume Fraction for Characterization of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 67:1815–25
87. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, et al. 2009. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 54:410–8
88. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, et al. 2014. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 63:447–56
89. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. 2009. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol* 54:36–46
90. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, et al. 2015. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. *Circulation* 132:402–14
91. Sorimachi H, Burkhoff D, Verbrugge FH, et al. inpress 2021. Obesity, Venous Capacitance, and Venous Compliance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur J Heart Fail*
92. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, et al. 2016. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 37:3293–302
93. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. 2010. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 56:845–54
94. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, et al. 2009. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol* 54:402–9
95. Backhaus SJ, Lange T, George EF, et al. 2021. Exercise-Stress Real-time Cardiac Magnetic Resonance Imaging for Non-Invasive Characterisation of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The HFpEF Stress Trial. *Circulation*
96. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. 2007. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 49:198–207
97. Melenovsky V, Hwang SJ, Redfield MM, et al. 2015. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 8:295–303
98. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, et al. 2019. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 21:891–900
99. Triposkiadis F, Pieske B, Butler J, et al. 2016. Global left atrial failure in heart failure. *Eur J Heart Fail* 18:1307–20

100. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, et al. 2016. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging*
101. Santos AB, Roca GQ, Claggett B, et al. 2016. Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 9
102. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, et al. 2019. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 21:495–505
103. Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, et al. 2020. Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 76:1051–64
104. Verbrugge FH, Guazzi M, Testani JM, et al. 2020. Altered Hemodynamics and End-Organ Damage in Heart Failure: Impact on the Lung and Kidney. *Circulation* 142:998–1012
105. Phan TT, Abozguia K, Shivu GN, et al. 2009. Increased atrial contribution to left ventricular filling compensates for impaired early filling during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *J Card Fail* 15:890–7 Omote et al. Page 11 *Annu Rev Med*. Author manuscript; available in PMC 2023 January 27. Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript Author Manuscript
106. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, et al. 2020. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 22:489–98
107. Borlaug BA, Reddy YNV. 2019. The Role of the Pericardium in Heart Failure: Implications for Pathophysiology and Treatment. *JACC Heart Fail* 7:574–85
108. Lam CS, Rienstra M, Tay WT, et al. 2017. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC Heart Fail* 5:92–8
109. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. 2019. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 40:689–97
110. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, et al. 2013. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 128:1085–93
111. Guazzi M, Naeije R. 2017. Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. *J Am Coll Cardiol* 69:1718–34
112. Gorter TM, Obokata M, Reddy YNV, et al. 2018. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J* 39:2825–35
113. Lai YC, Wang L, Gladwin MT. 2019. Insights into the pulmonary vascular complications of heart failure with preserved ejection fraction. *J Physiol* 597:1143–56
114. Vanderpool RR, Saul M, Nourai M, et al. 2018. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 3:298–306
115. Fayyaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. 2018. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 137:1796–810
116. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. 2016. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 18:1472–87
117. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. 2014. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 35:3452–62

118. Olson TP, Johnson BD, Borlaug BA. 2016. Impaired Pulmonary Diffusion in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 4:490–8
119. Fermoye CC, Stewart GM, Borlaug BA, et al. 2021. Simultaneous Measurement of Lung Diffusing Capacity and Pulmonary Hemodynamics Reveals Exertional Alveolar-Capillary Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*
120. Hoepfer MM, Meyer K, Rademacher J, et al. 2016. Diffusion Capacity and Mortality in Patients With Pulmonary Hypertension Due to Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 4:441–9
121. Chirinos JA, Bhattacharya P, Kumar A, et al. 2019. Impact of Diabetes Mellitus on Ventricular Structure, Arterial Stiffness, and Pulsatile Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc*
122. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, et al. 2003. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation* 107:714–20
123. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, et al. 2012. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol* 59:442–51
124. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et al. 2012. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 60:1778–86
125. Paulus WJ, Tschöpe C. 2013. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 62:263–71
126. Sanders-van Wijk S, Tromp J, Beussink-Nelson L, et al. 2020. Proteomic Evaluation of the Comorbidity-Inflammation Paradigm in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Results From the PROMIS-HFpEF Study. *Circulation* 142:2029–44
127. Ahmad A, Corban MT, Toya T, et al. 2020. Coronary microvascular dysfunction is associated with exertional haemodynamic abnormalities in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*
128. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. 2018. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* 39:3439–50
129. Yang JH, Obokata M, Reddy YNV, et al. 2020. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 22:432–41
130. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. 2018. Myocardial Injury and Cardiac Reserve in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 72:29–40
131. Abudiab MM, Redfield MM, Melenovsky V, et al. 2013. Cardiac output response to exercise in relation to metabolic demand in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 15:776–85
132. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. 2006. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 114:2138–47
133. Sarma S, Stoller D, Hendrix J, et al. 2020. Mechanisms of Chronotropic Incompetence in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 13
134. Sarma S, Howden E, Lawley J, et al. 2021. Central Command and the Regulation of Exercise Heart Rate Response in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 143:783–9

135. Funakoshi K, Hosokawa K, Kishi T, et al. 2014. Striking volume intolerance is induced by mimicking arterial baroreflex failure in normal left ventricular function. *J Card Fail* 20:53–9
136. Fudim M, Sobotka PA, Dunlap ME. 2021. Extracardiac Abnormalities of Preload Reserve: Mechanisms Underlying Exercise Limitation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, Autonomic Dysfunction, and Liver Disease. *Circ Heart Fail* 14
137. Bhella PS, Prasad A, Heinicke K, et al. 2011. Abnormal haemodynamic response to exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 13:1296–304
138. Dhakal BP, Malhotra R, Murphy RM, et al. 2015. Mechanisms of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: the role of abnormal peripheral oxygen extraction. *Circ Heart Fail* 8:286–94
139. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, et al. 2011. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 58:265–74
140. Houstis NE, Eisman AS, Pappagianopoulos PP, et al. 2018. Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Diagnosing and Ranking Its Causes Using Personalized O(2) Pathway Analysis. *Circulation* 137:148–61
141. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, et al. 2014. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 306
142. Kumar AA, Kelly DP, Chirinos JA. 2019. Mitochondrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 139:1435–50
143. Molina AJ, Bharadwaj MS, Van Horn C, et al. 2016. Skeletal Muscle Mitochondrial Content, Oxidative Capacity, and Mfn2 Expression Are Reduced in Older Patients With Heart Failure and Omote et al
144. Koepp KE, Obokata M, Reddy YNV, et al. 2020. Hemodynamic and Functional Impact of Epicardial Adipose Tissue in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 8:657–66
145. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. 2017. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 136:6–19
146. Packer M, Lam CSP, Lund LH, et al. 2020. Characterization of the inflammatory-metabolic phenotype of heart failure with a preserved ejection fraction: a hypothesis to explain influence of sex on the evolution and potential treatment of the disease. *Eur J Heart Fail* 22:1551–67
147. Rao VN, Zhao D, Allison MA, et al. 2018. Adiposity and Incident Heart Failure and its Subtypes: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Heart Fail* 6:999–1007
148. Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, et al. 2020. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*
149. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. 2016. Effect of Caloric Restriction or Aerobic Exercise Training on Peak Oxygen Consumption and Quality of Life in Obese Older Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:36–46
150. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. 2015. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 8:33–40
151. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, et al. 2021. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 325:542–51

152. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. 2014. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 63:2817–27
153. Packer DL, Piccini JP, Monahan KH, et al. 2021. Ablation Versus Drug Therapy for Atrial Fibrillation in Heart Failure: Results From the CABANA Trial. *Circulation* 143:1377–90
154. Sugumar H, Nanayakkara S, Vizi D, et al. 2021. A prospective Study using invasive haemodynamic measurements following catheter ablation for AF and early HFpEF: STALL AF-HFpEF. *Eur J Heart Fail*
155. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. 2014. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 7:935–44
156. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. 2011. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 377:658–66
157. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. 2014. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 370:1383–92
158. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. 2015. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 131:34–42
159. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017. 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–e61
160. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. 2019. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381:1609–20
161. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. 2020. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation* 141:338–51
162. Solomon SD, Vaduganathan M, B LC, et al. 2020. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 141:352–61
163. Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, et al. 2020. Prior Heart Failure Hospitalization, Clinical Outcomes, and Response to Sacubitril/Valsartan Compared With Valsartan in HFpEF. *J Am Coll Cardiol* 75:245–54
164. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. 2018. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 39:26–35
165. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, et al. 2019. Association of β -Blocker Use With Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open* 2
166. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. 2021. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 384:117–28
167. Alehagen U, Benson L, Edner M, et al. 2015. Association Between Use of Statins and Mortality in Patients With Heart Failure and Ejection Fraction of ≥ 50 . *Circ Heart Fail* 8:862–70
168. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. 2013. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 309:1268–77
169. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. 2015. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 373:2314–24

170. Borlaug BA, Anstrom KJ, Lewis GD, et al. 2018. Effect of Inorganic Nitrite vs Placebo on Exercise Capacity Among Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The INDIE-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320:1764–73
171. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. 2020. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324:1512–21
172. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, et al. 2020. Effect of Praliciguat on Peak Rate of Oxygen Consumption in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The CAPACITY HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324:1522–31
173. Reddy YNV, Anantha-Narayanan M, Obokata M, et al. 2019. Hemodynamic Effects of Weight Loss in Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 7:678–87
174. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. 2018. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation* 137:364–75
175. Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D, et al. 2016. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet* 387:1298–304
176. Kaye DM, Hasenfuß G, Neuzil P, et al. 2016. One-Year Outcomes After Transcatheter Insertion of an Interatrial Shunt Device for the Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 9
177. Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ, et al. 2018. One-Year Safety and Clinical Outcomes of a Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) Trial: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 3:968–77
178. Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ, et al. 2019. Effects of Interatrial Shunt on Pulmonary Vascular Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 74:2539–50
179. Borlaug BA, Carter RE, Melenovsky V, et al. 2017. Percutaneous Pericardial Resection: A Novel Potential Treatment for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 10:e003612
180. Borlaug BA, Schaff HV, Pochettino A, et al. 2018. Pericardiotomy Enhances Left Ventricular Diastolic Reserve With Volume Loading in Humans. *Circulation* 138:2295–7
181. Fudim M, Patel MR, Boertz-Marx R, et al. 2021. Splanchnic Nerve Block Mediated Changes in Stressed Blood Volume in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 9:293–300
182. Burkhoff D, Borlaug BA, Shah SJ, et al. 2021. Levosimendan Improves Hemodynamics and Exercise Tolerance in PH-HFpEF: Results of the Randomized Placebo-Controlled HELP Trial. *JACC Heart Fail*
183. Borlaug BA, Koepp KE, Melenovsky V. 2015. Sodium Nitrite Improves Exercise Hemodynamics and Ventricular Performance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 66:1672–82
184. Borlaug BA, Melenovsky V, Koepp KE. 2016. Inhaled Sodium Nitrite Improves Rest and Exercise Hemodynamics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Res* 119:880–6
185. Reddy YNV, Stewart GM, Obokata M, et al. 2021. Peripheral and pulmonary effects of inorganic nitrite during exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail*
186. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. 2016. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* 134:73–90

187. Sorimachi H, Omote K, Borlaug BA. 2021. Clinical Phenogroups in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Heart Fail Clin 2021 Jul;17(3):483-498.

188. Heart failure with preserved ejection fraction phenogroup classification using machine learning. Atsushi Kyodo, Koshiro Kanaoka, Ayaka Keshi, Maki Nogi, et al. ESC Heart Fail. 2023 Jun; 10(3): 2019–2030.

189. Body Composition and Risk of Incident Heart Failure in 1 Million Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort. Ayodipupo S. Oguntade, Nazrul Islam, Reem Malouf, MD, Hannah Taylor, PhD; Danyao Jin, MSc; Sarah Lewington, DPhil; Ben Lacey, DPhil *J Am Heart Assoc.* 2023

190. Miller A, McNamara J, Hummel SL, Konerman MC, Tincopa MA. Prevalenza e stadiazione della steatosi epatica non alcolica tra i pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione conservata. *Rep. Sci.* 2020;10:12440.