Insuficiencia cardíaca en la diabetes mellitus tipo 2: definición, diagnóstico y clasificación

José Luis Pardo Franco

Medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Orihuela I. Orihuela (Alicante). Sociedad Española de Diabetes. Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS). Sociedad Española de Arteriosclerosis. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC)

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, diabetes, definición, diagnóstico, clasificación.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema creciente en nuestra sociedad debido al envejecimiento de la población y a la supervivencia de la cardiopatía isquémica. Otras causas como la hipertensión arterial y la fibrilación auricular tienen una elevada prevalencia.

La diabetes mellitus (DM) tipo 2 es un factor que también predispone al desarrollo de la IC, que es más habitual que en los pacientes sin DM, no solo porque con frecuencia se asocia a las dos causas mencionadas, sino también porque puede desarrollarla sin ellas, es decir, con coronarias normales. Es la denominada miocardiopatía diabética.

La DM empeora el pronóstico de la IC.

La IC es la primera causa de ingreso hospitalario en nuestro país; además, es la primera causa de ingreso hospitalario en la DM por delante del síndrome coronario agudo y el ictus.

En este artículo se describe la clínica y las exploraciones necesarias para diagnosticar la IC (electrocardiograma, péptidos natriuréticos tipo B, porción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B y la ecocardiografía), que permiten clasificar la IC según la fracción de eyección: preservada, intermedia o reducida. La cuarta clase es la recuperada en aquellos pacientes con fracción de eyección deprimida que logran una mejoría considerable de esta.

El riesgo de hospitalización por IC en la DM se puede reducir en pacientes con enfermedad arteriosclerótica y también en los que no la han sufrido. Nuevos fármacos como los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 lo han logrado.

La IC y la enfermedad renal forman con frecuencia un continuo que se influye mutuamente, con empeoramiento de uno de estos órganos al deteriorarse el otro.

DIAGNÓSTICO

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico basado en la insuficiente capacidad del corazón para actuar como bomba, con las consecuencias que ello conlleva: congestión vascular con el retorno venoso al corazón, intolerancia al esfuerzo y debilidad, disnea, etc., por insuficiente impulso del flujo sanguíneo.

Es una anomalía cardíaca estructural o funcional que produce una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardíacas en reposo o en estrés (European Society Cardiology [ESC], 2016)¹.

El diagnóstico de IC es clínico, es el fruto de la valoración global de los datos obtenidos de una correcta anamnesis, exploración física y exploraciones complementarias.

ETIOLOGÍA

La cardiopatía isquémica y la hipertensión arterial (HTA) son los dos procesos mayoritariamente implicados en su aparición. Otros son valvulopatías, arritmias (fibrilación auricular), obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc.

La diabetes mellitus (DM) predispone a la IC y tiene un creciente protagonismo, dada la elevada incidencia de DM (11,58 casos por 1000 habitantes/año) y prevalencia en la población general española (del 13,8 %, según el estudio Di@bet.es)².

CLÍNICA

Síntomas como la disnea, la disnea de esfuerzo, la ortopnea y la disnea paroxística nocturna son frecuentes, así como la debilidad o la fatiga. Otros síntomas como la tos, por ejemplo, son menos habituales.

La disnea de esfuerzo es similar a la de otros procesos, como la reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, por ejemplo.

La presencia de edemas en las extremidades inferiores, ingurgitación yugular, reflejo hepatoyugular, auscultación de crepitantes pulmonares y un tercer ruido cardíaco son muy característicos (tabla 1).

Como ayuda diagnóstica, el **electrocardiograma** es muy útil, ya que la mayoría de los pacientes con IC presentan alguna anomalía electrocardiográfica. Un electrocardiograma completamente normal hace muy improbable el diagnóstico de IC.

Tabla 1. Criterios de Framingham para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. El diagnóstico se establece en presencia de dos criterios mayores o uno mayor y dos menores

Criterios mayores

- Disnea paroxística nocturna
- Ingurgitación yugular
- Estertores
- · Cardiomegalia
- Edema agudo de pulmón
- Galope por tercer ruido
- Reflujo hepatoyugular
- Pédida de >4,5 kg de peso en tratamiento

Criterios menores*

- Edema de los miembros inferiores
- Tos nocturna
- Disnea de esfuerzo
- Hepatomegalia
- Derrame pleural
- Capacidad vital 1/3 de la prevista
- Taquicardia >120 lat/min
- *Válidos si se excluyen otras causas.

Estudio sistemático

Una vez establecido el diagnóstico sindrómico, sería necesario intentar averiguar:

- Modalidad de la disfunción predominante (sistólica/ diastólica).
- Etiología. Las más habituales son la cardiopatía isquémica, HTA, enfermedad valvular o congénita, arritmias, alcohol o fármacos.
- Clase funcional de la clasificación de la New York Heart Association (NYHA).
- Factor precipitante de las agudizaciones. Incumplimiento/abandono terapéutico (dieta, fármacos); anemia, fiebre (infección), ejercicio físico, hipertiroidismo, embarazo, estrés; bradicardia o taquiarritmia, cardiopatía isquémica; HTA (crisis hipertensiva); tromboembolismo pulmonar, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal; ajustes recientes de inotrópicos negativos (β-bloqueantes, antagonistas del calcio) o antiarrítmicos, antiinflamatorios no esteroideos; endocarditis infecciosa, miocarditis; etc.

La radiología de tórax puede ser útil al descartar procesos pulmonares y valorar la posibilidad de cardiomegalia, redistribución vascular, derrame pleural, líneas B de Kerley, etc.

En cuanto a los péptidos natriuréticos (péptido natriurético tipo B >35 pg/ml o porción aminoterminal del propéptido natriurético tipo B >125 pg/ml), su elevación no es siempre diagnóstica, mientras que su normalidad prácticamente descarta la posibilidad de IC, lo que los hace muy útiles en el diagnóstico diferencial en atención primaria.

La ESC 2019 propone una estrategia para minimizar falsos negativos en el diagnóstico de IC aguda. En urgencias para NT-proBNP se recomiendan los siguientes valores de corte según la edad³:

- Hasta 50 años: 450 pg/ml.
- Entre 50-75 años: 900 pg/ml.
- Mayores de 75 años: 1800 pg/ml.

Los péptidos natriuréticos elevados durante la hospitalización, antes del alta, pronostican una deficiente evolución a corto plazo. También en la IC crónica, donde valores superiores de NT-proBNP a 1000 pg/ml confieren peor pronóstico.

Ecocardiografía

Para la confirmación diagnóstica es imprescindible objetivar disfunción ventricular mediante una técnica de imagen, preferiblemente el ecocardiograma o, en su defecto, la ecocardioscopia.

Permite la confirmación de la hipótesis diagnóstica e ilustra acerca de su etiología. Además, estima la función sistólica y diastólica y la cuantificación de la fracción de eyección (FE). Estudia la anatomía, la movilidad de las paredes, posible hipertensión pulmonar, función valvular, etc. (ESC, 2016)¹.

Indicaciones de la ecocardiografía

- Para confirmar el diagnóstico en todos los pacientes con sospecha de IC.
- Ante una evolución clínica desfavorable, sin causa desencadenante aparente.
- Ante un previsible cambio significativo en la función ventricular de los pacientes (con alcoholismo, HTA o miocarditis).
- Cuando pueda condicionar un cambio en el tratamiento.

Se debería realizar durante la primera consulta hospitalaria o durante el ingreso hospitalario. Si no ha sido posible, debe solicitarse en el momento de dar el alta.

CLASIFICACIÓN

Según la fisiopatología, la IC se puede dividir en IC con función diastólica alterada o bien con disfunción sistólica.

Función diastólica alterada

La relajación de la pared del ventrículo en diástole se ve afectada por diversos procesos (fibrilación auricular, HTA, etc.) que originan un aumento de la presión de llenado ventricular. Es más frecuente en pacientes con obesidad, ancianos y en el sexo femenino. No dilata el ventrículo izquierdo, pero sí incrementa su grosor y el volumen de la aurícula izquierda. Suele mantener la FE >50 % (ESC, 2016)¹.

Disfunción sistólica

Disminución de la fuerza de propulsión del flujo de salida del ventrículo izquierdo en la contracción sistólica. Disfunción ventricular con FE reducida (FEr) <40 %.

Se asocia a dilatación ventricular (cardiomegalia).

Se utiliza más la clasificación según la FE, dado que muchos pacientes con IC reducida también pueden tener disfunción diastólica y, asimismo, los pacientes con FE preservada (FEp) pueden presentar cierto grado de disfunción sistólica:

- FEp: ≥50 %.
- FEr: <40 %
- FE intermedia: 40-49 %.

La clasificación permite tratar con pautas farmacológicas basadas en evidencias en la IC con FEr (IC-FEr), evidencias de las que no disponemos en la FEp.

El pronóstico de los grupos de FE es similar en nuestro medio (estudio REDINSCOR II del Instituto de Salud Carlos III) en mortalidad o reingresos por IC.

La IC con FE intermedia se parece a la IC con FEp (IC-FEp) en la edad, la presencia de HTA y la fibrilación auricular y comparte con la IC-FEr el sexo masculino y la elevada prevalencia de cardiopatía isquémica.

En los últimos años se habla de la IC con FE recuperada (tabla 2) cuando los pacientes con FE <40 % mejoran al menos un 10 % la FE en sucesivas ecocardiografías. Se asocia a menor edad, IC *de novo*, sexo femenino, HTA o fibrilación auricular. Los pacientes con DM y con cardiopatía isquémica tienen menor probabilidad de mejora. Parece tener mejor pronóstico en cuanto a la mortalidad y reingresos hospitalarios⁴, pero son necesarios estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados que caractericen esta modalidad de IC.

Tabla 2. Clasificación según fracción de eyección

- IC con FE reducida: FE <40 %
- IC con FE intermedia: FE del 40-49 %
- IC con FE preservada: FE ≥50 %
- IC con FE recuperada: FE <40 % e incremento de al menos 10 puntos y segunda ecocardiografía con FE >40 %

FE: fracción de eyección; IC: insuficiencia cardíaca.

Clasificación de la New York Heart Association

- Clase I: sin limitaciones en actividades normales.
- Clase II: limitación ligera.
- Clase III: limitación notable de la actividad física.
- Clase IV: el paciente es incapaz de realizar cualquier actividad física y aparece disnea incluso en reposo.

EPIDEMIOLOGÍA

La IC es un problema de salud pública en crecimiento en todo el mundo. Una mayor supervivencia de la cardiopatía

isquémica y el envejecimiento de la población contribuyen a ello. Su prevalencia aumenta con la edad y se duplica en cada década, por lo que se espera un incremento de casos debido al envejecimiento progresivo de la población y el aumento de la expectativa de vida.

En los pacientes con DM la prevalencia de IC es superior a la de la población general. En la cohorte del estudio de Framinghan⁵ (5209 pacientes seguidos durante 18 años), aquellos pacientes con diagnóstico de DM tenían un incremento del riesgo del doble que el de aquellos sin DM, en el caso de los varones, y de cinco veces más en el de las mujeres.

La DM predispone a la IC independientemente de la existencia o no de HTA o cardiopatía isquémica⁵.

La DM favorece alteraciones miocárdicas preclínicas; hasta el 70 % de los pacientes con DM puede tener cierto grado de disfunción diastólica. Incluso en la prediabetes el riesgo de IC está aumentado⁶.

La IC se presenta de forma más precoz y con peor pronóstico y ocasiona el mayor número de hospitalizaciones en el paciente anciano con DM.

La American Diabetes Association (ADA) estima que el 50 % de los pacientes con DM puede desarrollar IC a lo largo de su vida.

Hay una relación bidireccional: la DM predispone a la IC, y viceversa. La obesidad también está muy relacionada con estos procesos (American Heart Association [AHA], 2019)⁷.

En el estudio PARADIGM-HF, el riesgo (hazard ratio) de sufrir ingreso por IC o muerte cardiovascular fue de 1,27 (1,10-1,47; p < 0,001) en los pacientes con prediabetes y de 1,64 (1,43-1,87; p < 0,001) en los pacientes con DM conocida⁶.

Además de la HTA y la cardiopatía isquémica, se ha observado una proporción de pacientes con DM que desarrolla IC en ausencia de estos procesos; es lo que se ha denominado miocardiopatía diabética. La enfermedad cardíaca diabética responsable de la IC puede desarrollarse con coronarias normales. Sustrato histopatológico: se puede hallar fibrosis, infiltración intersticial, PAS (Periodic Acid Schiff) positivo, depósitos de triglicéridos y colesterol en el miocardio (esteatosis miocárdica)⁸, alteraciones de la membrana basal capilar del miocardio, microaneurismas, etc. Pero también puede ocurrir sin estos cambios. Se desencadena a causa de un complejo proceso neurohormonal⁹.

Predomina la IC-FEp sobre la IC-FEr en los pacientes con DM. En el estudio de Rotterdam es de 4 a 1 a favor de la IC-FEp¹⁰.

Morbimortalidad y hospitalizaciones

En la población del estudio Kaiser Permanente¹¹, los pacientes con DM tipo 2 (DM2) menores de 75 años tenían entre tres y cuatro veces más riesgo de IC que los pacientes sin DM, y en mayores de 75 años fue del doble.

La DM supone un riesgo cardiovascular elevado. Aproximadamente la mitad de los pacientes con DM puede fallecer por procesos macrovasculares (según la ADA).

En EE. UU., la IC es actualmente la complicación cardiovascular más frecuente en la DM2, con una incidencia de ingresos hospitalarios superior a la del infarto agudo de miocardio o el ictus¹² (figura 1).

La IC es la quinta causa de mortalidad en España (Instituto Nacional de Estadística [INE], 2017) y la primera de hospitalización en mayores de 65 años.

La rehospitalización en los treinta primeros días tras el alta es del 27 % y llega al 50 % en los seis meses siguientes.

La DM2 empeora el pronóstico de los pacientes con FEr y con FEp, con mayor riesgo de muerte y hospitalización¹³.

Los pacientes con DM2 tienen un 75 % más de riesgo de mortalidad cardiovascular y de hospitalización por IC en comparación con aquellos sin DM¹⁴. En los pacientes mayores de 65 años con DM e IC, el riesgo de mortalidad se incrementa 10 veces¹⁵.

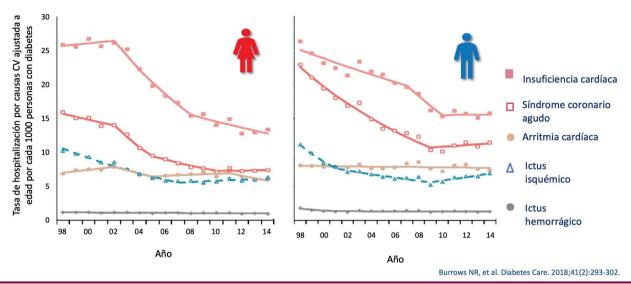
Se trata de una enfermedad incapacitante y mortal. Los estudios basados en encuestas comunitarias muestran que el 30-40 % de los pacientes mueren en el primer año tras establecerse el diagnóstico, y el 60 y 70 %, dentro de los cinco años siguientes (peor pronóstico que muchos cánceres)¹⁵.

También se ha descrito que los pacientes con IC y DM2 presentan una peor clase funcional de la NYHA, así como más síntomas y signos de la IC que los pacientes con IC sin DM2 (tanto con FEr como con FEp). En cuanto a la mortalidad, la mayoría de los estudios observacionales muestran un mayor riesgo con la presencia de DM2. Incluso en pacientes con IC y DM sin enfermedad coronaria¹⁵.

Respecto a los ensayos clínicos, en el estudio CHARM¹⁶ los pacientes con DM2 e IC-FEr o IC-FEp presentaron un mayor riesgo de muerte cardiovascular (muerte por IC, muerte súbita, muerte por infarto agudo de miocardio e ictus).

Figura 1. La insuficiencia cardíaca es la causa de hospitalización más frecuente en personas con diabetes mellitus

Muestra hospitalaria nacional de los Estados Unidos (1998-2014):



El estudio PARADIGM-HF⁶ también encontró que los pacientes con DM2 e IC-FEr tenían más riesgo de mortalidad por cualquier causa y por causa cardiovascular que los que no tenían DM.

La mayoría de los datos disponibles indican que la DM2 se asocia con un mayor riesgo de mortalidad de los pacientes con etiología tanto isquémica como no isquémica¹⁵.

PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

El desarrollo de la IC se puede prevenir controlando los diferentes factores de riesgo cardiovascular, tanto en prevención primaria como secundaria de la enfermedad arteriosclerótica.

En la DM2 el control de los diferentes factores de riesgo cardiovasculares desciende el riesgo de eventos cardiovasculares; no ocurre esto con la IC, que persiste a pesar del control de dichos factores, según un estudio en vida real realizado en Suecia¹⁷.

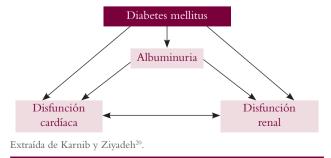
En la actualidad los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 contribuyen a prevenir el riesgo de IC tanto en pacientes en prevención secundaria con o sin IC previa (estudio EMPA-REG OUTCOME¹⁸), así como en estudios con pacientes en prevención primaria y secundaria, estudios DECLARE-TIMI¹⁹ (59 % pacientes en prevención primaria), CANVAS²⁰ (34 % en prevención primaria), metaanálisis de McGuire DK de 2021²¹. Así como estudios con

resultados similares en vida real, con cientos de miles de pacientes CVD-Real 22 o EMPRISE 23 (mejor empaglíflozina frente a IDPP4). Además, en estudios con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2, se observa como la empagliflozina mejora la función de la célula β del pancreas 24 . Con la dapagliflozina se aprecia un descenso en la incidencia de DM en pacientes con IC y prediabetes 25 .

Continuo cardiorrenal

La DM favorece la enfermedad cardiovascular, la IC y la nefropatía (primera causa de enfermedad renal terminal) y puede afectar a ambos órganos a la vez. La enfermedad originada en uno de estos órganos puede afectar al otro, y viceversa. El 30 % de los pacientes con IC presenta insuficiencia renal. La IC tiene peor pronóstico si cursa con insuficiencia renal (figura 2)²⁶.

Figura 2. Efecto dual de la diabetes tanto en el corazón como en el riñón, con la bidireccionalidad de la señalización entre los dos órganos



BIBLIOGRAFÍA

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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(27):2129-200.
- Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, Vendrell J, Urrutia I, Pérez V, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. Sci Rep. 2020;10(1):2765.
- Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019;21(6):715-31.
- Wilcox JE, Fang JC, Margulies KB, Mann DL. Heart Failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2020;76(6):719–34.
- **5.** Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart faillure: the Framingham study. Am J Cardiol 1974;34:29–34.
- 6. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014;371:993–1004.
- 7. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. AHA 2019 Type 2 Diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: this statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. Circulation. 2019;140:e294-324.
- Rijzewijk L, Van der Meer RW, Smit JVA, Diamant M, Bax JJ, Hammer S, et al. Myocardial steatosis is an independent predictor of diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol. 2008;52:1793-9.
- Lorenzo-Almorós A, Cepeda-Rodrigo JM, Lorenzo O. Miocardiopatía diabética. Rev Clin Esp. 2020;S0014-2565(20)30025-4.
- 10. Mosterd A, Hoes AW, De Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: The Roterdam Study. Eur Heart J. 1999;20:447–55.
- **11.** Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. Circulation. 2001;103:2668-73.
- 12. Ríos Burrows N, Li YF, Gregg EW, Geiss LS. Declining rates of hospitalization for selected cardiovascular disease conditions among adults aged ≥35 years with diagnosed diabetes, U.S., 1998–2014. Diabetes Care. 2018;41:293–302.

- 13. Sarma S, Mentz RJ, Kwasny MJ, Fought AJ, Huffman M, Subacius H, et al.; EVEREST investigators. Association between diabetes mellitus and post-discharge outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the EVEREST trial. Eur J Heart Fail. 2013;15:194–202.
- 14. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve Trial (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection). Circulation. 2017;135:724-35.
- **15.** Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, Bonds DE, Burke GL, Goff Jr DC. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. Diabetes Care. 2004;27:699-703.
- 16. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, Michelson EL, et al.; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet. 2003;362:759-66.
- **17.** Rawshani A. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2018;379:633-44.
- **18.** Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular otucomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-28.
- 19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019;380:347–57.
- 20. Mahaffewy KW, Neal B, Perkovic V, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin for primary and secondary prevention of cardiovascular events: results from the CANVAS program (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study). Circulation. 2018;137:323–34.
- 21. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, Charbonnel B, Cherney DZI, Dagogo-Jack S, Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA Cardiol. 2021;6(2):1-11.
- 22. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). Circulation. 2017;136:249-59.

- 23. Patorno E, Najafzadeh M, Pawar A, Franklin JM, Déruaz-Luyet A, Brodovicz KG, et al. The EMPagliflozin compaRative effectIveness and SafEty (EMPRISE) study programme: Design and exposure accrual for an evaluation of empagliflozin in routine clinical care. Endocrinol Diabetes. Metab. 2019;3(1):e00103.
- **24.** Al Jobori H, Daniele G, Adams J, Cersosimo E, Solis-Herrera C, Triplitt C, et al. Empagliflozin treatment is associated with improved b-cell function in type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:1402-7.
- 25. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, Ponikowski P, et al.; DAPA-HF Investigators and Committees. Dapagliflozin and the incidence of type 2 diabetes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an exploratory analysis from DAPA-HF. Diabetes Care. 2021;44:586-94.
- **26.** Karnib HH, Ziyadeh FN. The cardiorenal syndrome in diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2010;89:201-8.