

Beyond Glycemia

www.beyondglycemia.com

TRIMESTRALE A CARATTERE SCIENTIFICO

Anno XII - N. 2, Giugno 2022
ISSN 2279-9729

03

Editoriale
a cura del Board Scientifico

04

Cosa ci aspettiamo dallo studio EMPA-KIDNEY?
Roberto Pontremoli

09

Studio EMPRISE:
analisi dei dati al terzo anno di studio
Pasquale Perrone Filardi, Christian Basile

14

“EMPEROR-Preserved”, l'ecocardio è ancora necessario
per guidare il trattamento con SGLT2 inibitori?
Alessandra Dei Cas

17

Terapia combinatoria SGLT2-i/GLP1-RA nel diabete di tipo 2
Gianluca Perseghin

Beyond Glycemia

Anno XII - N. 2, 2022
Periodico trimestrale a carattere scientifico
Registrazione Tribunale di Milano n. 383 del 13/07/2011

www.beyondglycemia.com

Editore MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore Responsabile Mauro Rissa

Board Scientifico Fabio Lucio Albini
Agostino Consoli
Andrea Giaccari
Marta Letizia Hribal
Pasquale Perrone Filardi
Roberto Pontremoli

Redazione MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione MEDIABOUT S.r.l.

Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

EDITORIALE

Cari Lettori,

In questo secondo numero del XII anno di attività della rivista Beyond Glycemia, troverete quattro interessanti contributi relativi a nuove potenzialità terapeutiche per i pazienti diabetici. Nel primo contributo, il Prof. Pontremoli presenta lo studio EMPA-KIDNEY, disegnato per valutare l'effetto di Empagliflozin sul rischio di progressione della malattia renale cronica (MRC) e sulla mortalità cardiovascolare in pazienti nefropatici con e senza diabete, evidenziando come – in attesa della pubblicazione dei dati completi – la recente notizia che lo studio sia stato interrotto precocemente per evidenza di beneficio nel braccio trattato con Empagliflozin crei attesa circa l'opportunità di utilizzare tale farmaco in pazienti con MRC. Segue un contributo a firma del Prof. Perrone Filardi e del Dott. Basile nel quale vengono analizzati i dati del terzo anno dello studio "EMPagliflozin CompaRative effectlveness and SafEty" (EMPRISE) che ha valutato l'efficacia, la sicurezza e l'impatto sui sistemi sanitari di Empagliflozin, sulla

base di dati di *real world* per un periodo di 5 anni dalla data di approvazione di Empagliflozin negli Stati Uniti.

Nel terzo approfondimento la Prof.ssa Dei Cas discute la rilevanza clinica di un ulteriore importante trial con Empagliflozin, lo studio EMPEROR-Preserved, evidenziando come le prossime linee guida relative al trattamento di pazienti con scompenso cardiaco dovranno necessariamente includere i risultati di questo studio nelle raccomandazioni di un fenotipo di pazienti con scompenso a frazione di eiezione preservata nel quale, ad oggi, nessun farmaco aveva mostrato effetti favorevoli di outcome. Chiude il numero un contributo del Prof. Perseghin relativo alle evidenze cliniche e fisiopatologiche a sostegno dell'utilità di una terapia combinata con farmaci appartenenti alle classi degli SGLT-2 inibitori e degli agonisti del recettore del GLP-1.

Vi auguriamo quindi una buona lettura ed una buona estate.

Il Board Scientifico

Cosa ci aspettiamo dallo studio EMPA-KIDNEY?

Roberto Pontremoli

Dipartimento di Medicina Interna

Università degli Studi e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Si stima che circa il 10% della popolazione mondiale sia affetta da malattia renale cronica (MRC). La crescente prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare come il diabete, l'ipertensione, l'obesità e in generale le complicanze aterosclerotiche rende ragione del drammatico aumento di MRC registrato negli ultimi anni. La prevalenza di MRC raggiunge valori di 30-50% nei sottogruppi di pazienti a rischio quali gli ipertesi, gli anziani, i diabetici. La diagnosi di MRC si basa generalmente sul riscontro di una riduzione del filtrato glomerulare (GFR), sulla presenza di albuminuria ovvero sulla presenza di anomalie morfologiche o strutturali dei reni documentate da almeno 3 mesi. La MRC funge da moltiplicatore del rischio cardiovascolare. La MRC costituisce una delle principali cause di mortalità e morbilità a livello mondiale e una delle principali fonti uno dei principali bisogni sanitari insoddisfatti a livello mondiale. L'identificazione precoce del danno renale ed una più aggressiva correzione dei fattori di rischio ad esso collegati può avere importanti e favorevoli ricadute sulla salute pubblica.

La terapia di nefro-protezione è tradizionalmente basata sulla correzione e sulla ottimizzazione dei fattori di rischio renale e cardiovascolare. In particolare, il controllo ottimale della pressione arteriosa dei valori di colesterolo LDL ed il compenso glicometabolico nei pazienti diabetici costituiscono gli elementi indispensabili per prevenire l'insorgenza di malattia renale cronica e rallentare la progressione verso l'ESKD. L'utilizzo preferenziale di farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone garantisce una maggiore riduzione della proteinuria a parità di valori pressori. Questa strategia terapeutica tuttavia si è dimostrata non completamente efficace nel modificare la storia naturale della malattia renale cronica e nel ridurre l'eccesso di morbilità e mortalità soprattutto cardiovascolare nei pazienti nefropatici.

L'armamentario terapeutico si è recentemente arricchito di una classe di farmaci particolarmente efficaci: gli inibitori del co-transporto Sodio-Glucosio di tipo 2 (SGLT2-i) a livello del tubulo renale o "gliflozine" (1). Questi farmaci sono oggi lo strumento terapeutico più promettente per proteggere il rene dall'effetto sfavorevole dell'ipertensione, dell'aterosclerosi, del diabete e dell'invecchiamento e sono raccomandate dalle principali linee

guida internazionali come prima scelta nei pazienti diabetici a rischio renale.

SGLT2-i e nefroprotezione nel diabete: una storia di *serendipity*

Dopo la pubblicazione nel 2015 dello studio in Empareg-outcome (2) che dimostrava per la prima volta lo straordinario effetto di cardio e nefro protezione di *empagliflozin* (3), una serie di trial clinici si sono succeduti confermando, aldilà di ogni più rosea aspettativa, l'efficacia delle gliflozine nel migliorare gli outcome cardiovascolari e renali nei pazienti con diabete mellito. Così, gli studi CANVAS, DECLARE-TIMI 58 e più recentemente il VERTIS-CV, al di là di differenze anche significative tra le singole molecole della classe per quanto riguarda gli effetti di riduzione del rischio cardiovascolare, hanno confermato la spiccata efficacia delle gliflozine nel ridurre la progressione della malattia renale indipendentemente dalla presenza e severità della proteinuria e dalla entità della riduzione del GFR.

Dalla nefropatia diabetica alla malattia renale cronica: gli studi di nefroprotezione con SGLT2i

Da lì a poco, altri studi sono stati realizzati per verificare specificatamente in pazienti con diabete tipo 2 ad alto rischio renale l'effetto delle gliflozine (Tabella 1). Lo studio CREDENCE (4) ha preso in considerazione pazienti con albuminuria e vari gradi di riduzione del GFR dimostrando la efficacia di canagliflozin nel ridurre da albuminuria rallentare la progressione verso ESKD. Successivamente lo studio DAPA-CKD (5) ha confermato in una popolazione con albuminuria e GFR anche più basso (fino a 25 ml/min/1.73m²) l'effetto di dapagliflozin nel rallentare la progressione della MRC. Lo studio DAPA-CKD includeva per la prima volta anche un piccolo gruppo di pazienti nefropatici non diabetici ad alto rischio di progressione.

Gli incoraggianti risultati evidenziati in questi due studi di protezione d'organo renale costituiscono il razionale e le premesse per la realizzazione dello studio EMPA-KIDNEY, il più grande studio di nefroprotezione condotto ad oggi in pazienti con MRC (6).

Studi RCT di protezione renale con SGLT2i in DKD/CKD

	EMPA-KIDNEY (9,10)	CREDESCENCE (4,11)	DAPA-CKD (5,12,13)
SGLT2 inibitore	Empagliflozin vs placebo	Canagliflozin vs placebo	Dapagliflozin vs placebo
Popolazione	CKD ✓ con DM* ✓ senza DM ✓ Non-albuminuria	DKD incl. ✓ DT2 ✗ senza DM ✗ Non-albuminuria	CKD ✓ DT2 ✓ senza DT2 ✗ Non-albuminuria
No. di pazienti	6609	4401	4304
Criteri di inclusione [†]	eGFR ≥45 to <90 mL/min/1.73m ² e UACR ≥200 mg/g o eGFR ≥20 fino a <45 mL/min/1.73m ²	eGFR ≥30 to <90 mL/min/1.73m ² e UACR >300 mg/g	eGFR ≥25 fino a ≤75 mL/min/1.73m ² e UACR ≥200 mg/g
Outcome primario	Composito di ≥40% riduzione di eGFR o raggiungimento di ESKD, o morte renale o CV	Composito di ESKD, raddoppio creat serica, o morte renale CV	Composito di ≥50% riduzione di eGFR o raggiungimento di ESKD, o morte renale o CV
Outcome secondari	Composito di morte CV o ospedalizzazione per HF Ospedalizzazione per tutte le cause Mortalità per tutte le cause	Composito di morte CV o per HF Mortalità per tutte le cause	Composito di morte CV o per HF Mortalità per tutte le cause
Data di inizio studio Data fine studio (annunciato o previsto)	Gennaio 2019 (Novembre 2022)	Febbraio 2014 Aprile 2019	Febbraio 2017 Settembre 2020
No. di Paesi	8	34	21

*A Gennaio 2020 il protocollo è stato emendato per consentire ai pazienti con DT2 arruolati di continuare lo studio e study limitando lo screening di nuovi pazienti con DT2.

[†] On top a terapia standard.

CKD = malattia renale cronica; CV = cardiovascolare; DM = diabete mellito; DKD = malattia renale diabetica; DT2 = diabete mellito di tipo 2; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; ESKD = malattia renale allo stadio terminale; HHF = ospedalizzazione per insufficienza cardiaca; RCT = studio clinico randomizzato controllato; SGLT2i = inibitori dei trasportatori sodio-glucosio di tipo 2; UACR = rapporto albumina/creatinina nelle urine.

Tab. 1

Lo studio EMPA-KIDNEY: nefroprotezione *beyond glycemia*

EMPA-KIDNEY è uno studio internazionale randomizzato controllato in doppio cieco finalizzato a valutare l'effetto di Empagliflozin 10 mg/die sul rischio di progressione della MRC e sulla mortalità cardiovascolare in pazienti nefropatici con e senza diabete (Figura 1). I criteri di inclusione erano la presenza di eGFR compreso tra 20 e 45 ml/min in assenza di albuminuria ovvero tra 45 e 90 ml/min in presenza di albuminuria superiore ai 200 mg/g. Gli end-point principali dello studio erano la mortalità cardiovascolare e renale, l'inizio del trattamento sostitutivo con emodialisi o trapianto renale e la progressione della malattia renale definita come riduzione di eGFR al di sotto dei 10 ml/min ovvero una perdita di eGFR ≥ 40% rispetto ai valori basali (7). Lo studio è stato condotto in 8 paesi (Stati Uniti Canada Regno Unito Germania Italia Malesia Giappone e Cina, Figura 2) ed ha coinvolto 6609 pazienti, ben 3570 (54%)

non diabetici (Tabella 2). Da segnalare a questo proposito il considerevole numero di pazienti con nefropatie primitive (nefroangiosclerosi, nefropatia ad IgA, glomerulosclerosi focale), che consentirà di acquisire preziosi informazioni per ottimizzare il trattamento di queste forme di nefropatie croniche. Le caratteristiche cliniche dei pazienti, riportate nella Tabella 2, mostrano come i partecipanti allo studio avessero in media un adeguato controllo della pressione arteriosa, della emoglobina glicata ed una terapia di base ottimizzata secondo le raccomandazioni delle linee guida internazionali (85% con farmaci inibitori del SRAA, dal 30 al 50% farmaci antiaggreganti e 50-80% farmaci ipolipemizzanti).

La numerosità e l'ampia tipologia di pazienti inclusi nello studio EMPA-KIDNEY consentiranno di chiarire definitivamente il ruolo di Empagliflozin (e più in generale della classe degli SGLT2-i) nel prevenire e rallentare la progressione della malattia renale cro-

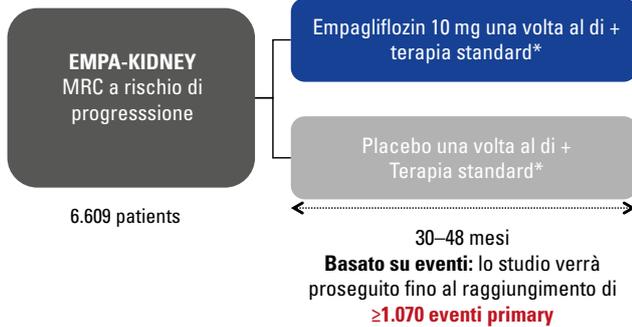
EMPA-KIDNEY: disegno dello studio (9)

Studio di fase III, randomizzato, in doppio cieco, controllato (vs placebo)

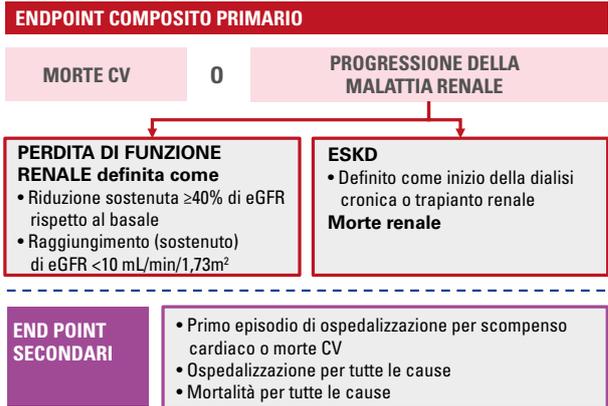
Scopo: Valutare se empagliflozin riduce il rischio di progressione della MRC o la morte CV in pazienti con MRC

Popolazione di studio: MRC a rischio di progressione, con o senza diabete, con o senza albuminuria

Disegno dello studio



Endpoint



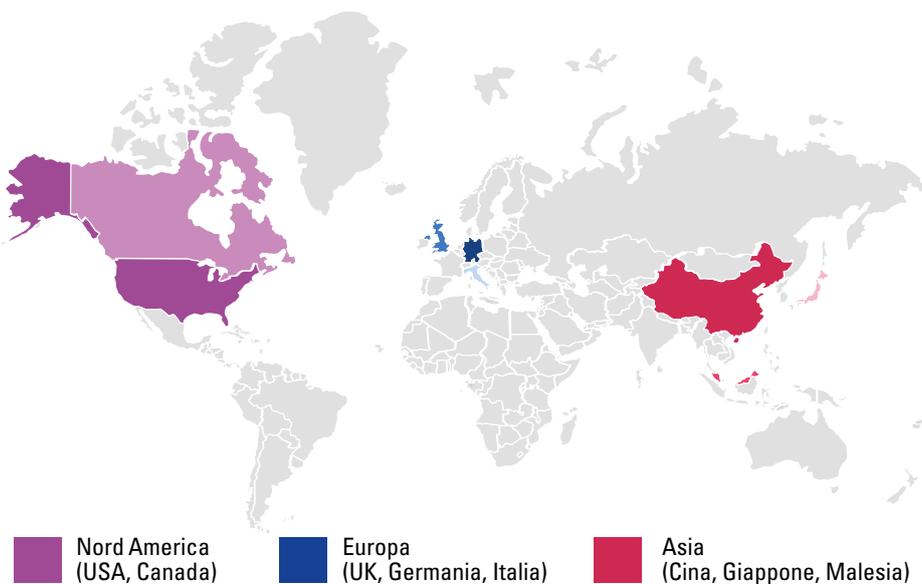
* In base alle Linee Guida.

† Altri end point pre specificati

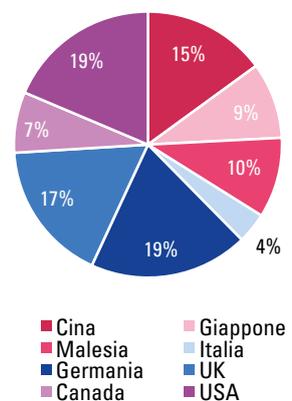
CV = cardiovascolare; MRC = malattia renale cronica; eGFR = tasso di filtrazione glomerulare (stimato).

Fig. 1

EMPA-KIDNEY: disegno dello studio (9)



Distribuzione dei pazienti randomizzati



Totale pazienti randomizzati: 6.609

Fig. 2

EMPA-KIDNEY: caratteristiche generali della popolazione al basale (9)

	Tutti	Con diabete	Senza diabete
Pazienti reclutati, n (%)	6609	3039 (46)	3570 (54)
Età media, anni ± SD	63.8 ± 13.9	68.5 ± 9.9	59.8 ± 15.4
Maschi, n (%)	4417 (67)	2044 (67)	2373(66)
BMI, kg/m ² , ± SD	29.7 ± 6.8	31.8 ± 7.1	28.0 ± 5.9
Pressione arteriosa, mmHg, PAS/PAD media ± SD	136.5 ± 18.3/78.1±11.8	139.2 ± 18.8/75.5±11.4	134.3 ± 17.5/80.2±11.7
HbA1c, %, media ± SD	6.3 ± 3.4	7.2 ± 3.5	5.5 ± 2.5
eGFR, mL/min/1.73m ² , mean ± SD	37.5 ± 14.8	38.7 ± 15.4	38.7 ± 15.4
Categoria di eGFR, mL/min/1.73m², n (%)			
≥45/≥30 to <45/<30	1424 (22)/2905 (44)/2280 (34)	892 (25)/1546 (43)/1132 (32)	892 (25)/1546 (43)/1132 (32)
UACR, mg/g, mediano (IQR)	412 (94-1190)	461 (128-1117)	461 (128-1117)
Categoria di UACR, mg/g, n (%)			
<30/≥30 to <300/ ≥300	1332 (20)/1862 (28) 3415 (52)	683 (19)/921 (26)/1966(55)	683 (19)/921 (26)/1966 (55)
Farmaci al basale, n (%)			
Farmaci anti piastrine	2238 (34)	1446 (48)	792 (22)
RAS-inibitore, n (%)	5613 (85)	2585 (85)	3028 (85)
β-bloccanti	2759 (42)	1570 (52)	1189 (33)
Diuretici	2776 (42)	1641 (54)	1135 (32)
Ipolipemizzanti	4376 (66)	2496 (82)	1880 (53)
Farmaci antidiabetici, n (%)			
Biguanidi (es. metformina)	668 (10)	668 (22)	N/A
Insulina	1663 (25)	1663 (55)	N/A
Sulfaniluree	583 (9)	583 (19)	N/A
DPP-4 inibitori	792 (12)	792 (26)	N/A
Agonisti recettoriali del GLP1	315 (5)	315 (10)	N/A

BMI = Body mass index; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; SD = deviazione standard; HbA1c = emoglobina glicata; N/A = non applicabile; UACR = rapporto albumina/creatinina nelle urine.

Tab. 2

nica anche in pazienti non diabetici e/o con gradi anche modesti di albuminuria e addirittura senza alterazioni urinarie.

I risultati di EMPA-KIDNEY saranno applicabili ad una popolazione di pazienti nefropatici molto più ampia e di comune riscontro nella pratica clinica rispetto a quella esaminata negli studi Credence e Dapa-CKD (Figura 3).

Conclusioni

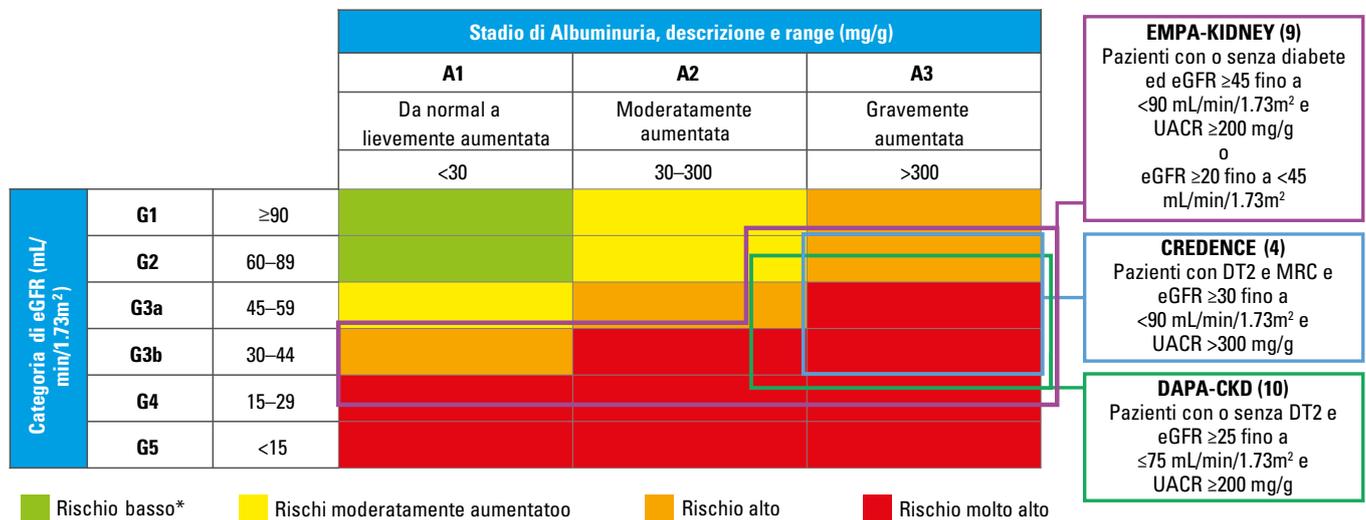
La prevenzione della malattia renale cronica nei pazienti a rischio, il rallentamento della sua progressione verso ESKD e la riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti nefropatici costituiscono attualmente problemi non soddisfatti di estrema importanza nel panorama sanitario a livello mondiale. I risultati

dello studio EMPA-KIDNEY consentiranno di chiarire in via definitiva il ruolo di empagliflozin nella terapia di nefroprotezione in pazienti con e senza diabete.

Mentre questo contributo va in stampa, è stato da poco ufficialmente comunicato che lo studio EMPA-KIDNEY viene interrotto precocemente per evidenza di beneficio nel braccio trattato con Empagliflozin rispetto a placebo (8). Se sarà necessario attendere alcune settimane per conoscere in dettaglio i risultati dello studio (la pubblicazione è prevista per i primi di novembre 2022) possiamo già oggi affermare, sulla base di queste informazioni, che Empagliflozin e più in generale la classe della gliflozine, verranno presto ufficialmente riconosciute il trattamento di riferimento per tutti i pazienti con MRC.

Lo studio EMPA-KIDNEY ha arruolato una popolazione con una ampia gamma di eGFR, con e senza albuminuria (9)

Prognosi della MRC in base alle categorie di eGFR ed albuminuria (13)



* Se non ci sono altri marker di malattia renale, nessuna CKD.

CKD = malattia renale cronica; DT2 = diabete mellito di tipo 2; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; UACR = rapporto albumina/creatinina nelle urine.

Fig. 3

BIBLIOGRAFIA

- Leoncini G, Russo E, Bussalino E, Barnini C, Viazzi F, Pontremoli R. SGLT2is and Renal Protection: From Biological Mechanisms to Real-World Clinical Benefits. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4441.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 2117-28.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 323-34.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDESCENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 2295-2306.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
- The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, George JT, Green JB, Landray MJ, Baigent C, Wanner C. *Clin Kidney J.* 2019 Feb 11;13(4):722.
- Design, recruitment, and baseline characteristics of the EMPA-KIDNEY trial. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *Nephrol Dial Transplant.* 2022 Mar 3:gfac040. doi: 10.1093/ndt/gfac040. Online ahead of print. <https://www.empakidney.org/news/empa-kidney-trial-stops-early-due-to-evidence-of-efficacy>
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. [Published online ahead of print March 3 2022]. *Nephrol Dial Transplant.* 2022. DOI:10.1093/ndt/gfac054
- ClinicalTrials.gov. NCT03594110. Accessed December 2021.
- ClinicalTrials.gov. NCT02065791. Accessed December 2021.
- Wheeler DC, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1700.
- ClinicalTrials.gov. NCT03036150. Accessed December 2021.

Studio EMPRISE: analisi dei dati al terzo anno di studio

Pasquale **Perrone Filardi**, Christian **Basile**

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli studi di Napoli "Federico II"

Background

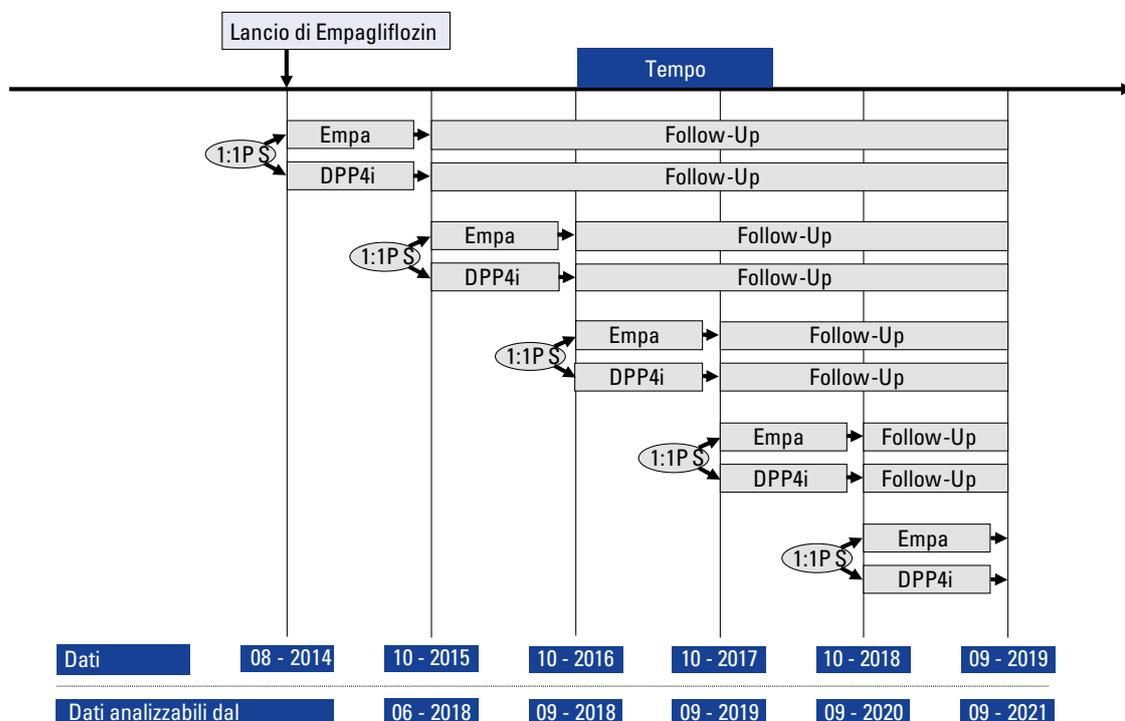
Lo studio EMPA-REG OUTCOME (1) dimostrò nel 2015 la capacità di empagliflozin di ridurre il rischio di MACE (composito di morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatali) e di morte cardiovascolare, morte per tutte le cause e ospedalizzazione per scompenso cardiaco in pazienti diabetici di tipo 2 con malattia cardiovascolare ischemica ma privi – nel 90% della popolazione arruolata – di scompenso cardiaco al basale. Particolarmente sorprendente e del tutto inatteso apparve l'effetto sostanziale (oltre il 30%) di riduzione delle ospedalizzazioni, in considerazione dell'impatto del diabete mellito di tipo 2 riguardo al ri-

schio di sviluppare insufficienza cardiaca, che rappresenta la principale causa di ospedalizzazione in questi pazienti

Le popolazioni arruolate negli studi randomizzati sono spesso, anche sostanzialmente, diverse da quelle corrispondenti al mondo reale, queste ultime in generale più anziane e con maggiori comorbidità.

A tale riguardo il dato fornito dalle osservazioni nella pratica clinica, sebbene meno solido dal punto di vista della evidenza scientifica, fornisce importanti informazioni sul trasferimento delle evidenze degli studi clinici a particolari sottogruppi di pazienti non adeguatamente riportati negli studi di fase 3 e,

Schema del disegno dello studio e tempi previsti per la disponibilità di dati ed analisi

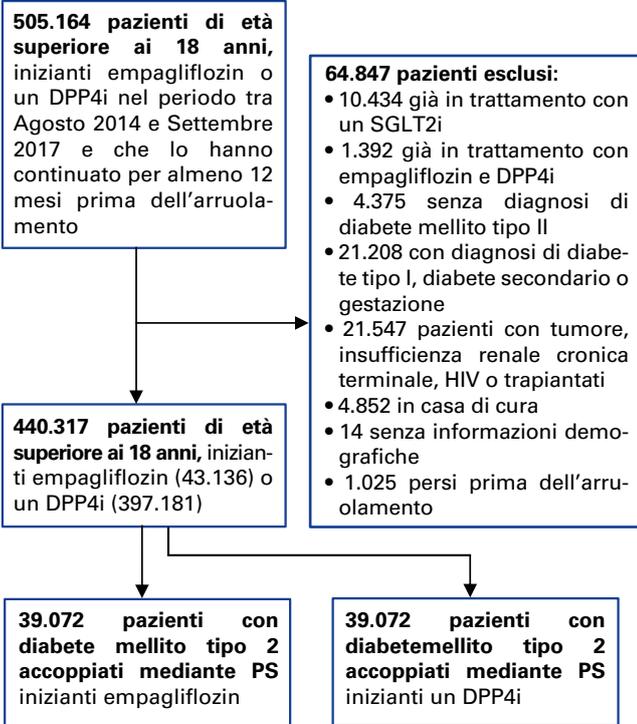


DPP4i: Inibitori della dipeptidil-peptidasi IV; PS: Propensity score matching; Empa: Empagliflozin.

Modificato da Ref. (3)

Fig. 1

Diagramma di flusso della popolazione dello studio



PS, propensity score matching.

Modificato da Ref. (3)

Fig. 2

soprattutto, rileva profili di sicurezza nel contesto più sfidante della pratica clinica.

Lo studio "EMPagliflozin CompaRative effectiveness and SafEty" (EMPRISE) (3) (4) ha valutato, in un'osservazione di coorte, l'efficacia, la sicurezza e l'impatto sui sistemi sanitari di empagliflozin, sulla base di dati del *real world* per un periodo di 5 anni dalla data di approvazione di empagliflozin negli Stati Uniti.

Disegno dello studio

Nello studio i pazienti che assumevano empagliflozin sono stati confrontati con coloro che assumevano inibitori della dipeptidil peptidasi-4 (DPP4i) mediante una selezione 1:1 di coppie rese confrontabili con il metodo del *propensity score matching* 1:1 (Figura 1).

I partecipanti allo studio erano pazienti di età pari o superiore a 18 anni con diabete mellito tipo 2, mentre sono stati esclusi dallo studio pazienti con una diagnosi di diabete di tipo 1, storia di diabete secondario o gestazionale, tumore maligno, insufficienza renale cronica terminale, positivi all'HIV, trapiantati o ricoverati in casa di cura durante l'anno precedente all'arruolamento (Figura 2).

I DPP4i sono stati scelti per il gruppo di controllo perché rappresentano un'alternativa terapeutica comparabile, hanno una buona efficacia ipoglicemizzante con un rischio di ipoglicemia simile ed inoltre sono neutri sugli eventi cardiovascolari (5) (6). Lo studio EMPRISE ha valutato outcome di efficacia, sicurezza ed impatto sul sistema sanitario (Figura 3).

Outcome dello studio EMPRISE. 3P-MACE: MACE a 3 punti che include infarto miocardico, stroke e mortalità per cause cardiovascolari

Efficacia

- 3P-MACE
- Mortalità per cause cardiovascolari
- Infarto del miocardio
- Stroke
- Ospedalizzazione per scompenso cardiaco
- Mortalità per tutte le cause
- Insufficienza renale cronica terminale
- Necessità di trattamento per retinopatia

Sicurezza

- Ipoglicemia severa
- Amputazione degli arti inferiori
- Frattura ossea
- Chetoacidosi diabetica
- Insufficienza renale acuta con necessità di dialisi
- Tumore uroteliale

Costi e risorse

- Ospedalizzazioni
- Durata dei giorni di degenza
- Numero di visite ambulatoriali
- Accessi in pronto soccorso
- Numero di farmaci prescritti
- Costo totale delle cure
- Costo del paziente ricoverato
- Costo del paziente ambulatoriale
- Costo del farmaco

Modificato da Ref. (3)

Fig. 3

Risultati

La tabella 1 riassume gli eventi per gruppo. La distribuzione delle caratteristiche al basale era ben bilanciata tra i due gruppi, compresi i risultati dei test di laboratorio come HbA1c e velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), nonostante questi parametri non fossero inclusi nel modello statistico. I partecipanti allo studio avevano in media 60 anni, il 55% erano maschi, solo il 28% aveva una storia di malattia cardiovascolare accertata, il 62% era in terapia con metformina all'arruolamento, il 18% era in terapia con insulina e l'HbA1c media era dell'8,5%. Tra i DPP4i, sitagliptin e linagliptin sono stati i farmaci più rappresentati (62% e 18% rispettivamente).

Il tempo medio di follow-up del trattamento è stato di circa 6 mesi in entrambi i gruppi. Oltre 9000 pazienti hanno avuto un tempo di follow-up superiore a 1 anno.

L'impiego di empagliflozin è stato associato a una riduzione del 52% di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, sia che questa fosse la prima diagnosi tra le diagnosi di dimissione (HR 0,48, IC 95% 0,35-0,67), sia che fosse in altre posizioni (HR 0,63, IC 95% 0,54-0,74). Viceversa, non sono state osservate differenze per l'endpoint composito di infarto miocardico o ictus (HR 0,99, IC 95% 0,81-1,21). Le curve di Kaplan-Meier sono visibili in figura 4.

Le curve di Kaplan-Meier per le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco si sono separate precocemente, entro i primi 6 mesi dall'inizio del trattamento.

Per gli endpoint secondari di efficacia, non è stata osservata alcuna differenza nel rischio di infarto miocardico o ictus considerati separatamente. Da sottolineare come empagliflozin è stato associato a un minor rischio di mortalità per tutte le cause (HR 0,52, IC 95% 0,38-0,72) e dell'endpoint composito di infarto miocardico, ictus o mortalità per tutte le cause (HR 0,83, IC 95% 0,70-0,98). Per gli endpoint di sicurezza, il rischio di amputazione degli arti inferiori e di fratture ossee è risultato essere simile, mentre era aumentato il rischio di chetoacidosi diabetica (HR 1,71, IC 95% 1,08-2,71) e diminuito il rischio di insufficienza renale acuta (HR 0,60, IC 95% 0,43-0,85).

Lo studio EMPRISE fornisce quindi, in una popolazione circa 10 volte più grande della popolazione arruolata nello studio EMPA-REG OUTCOME, e a rischio cardiovascolare minore in quanto costituita in larga prevalenza da pazienti senza evidenza di malattia cardiovascolare al basale, risultati perfettamente sovrapponibili allo studio randomizzato di fase 3 (1,2,7).

In sintesi, quando confrontato con un trattamento ipoglicemizzante alternativo come i DPP4i, empagliflozin è stato associato

Numero di eventi, tassi di incidenza e hazard ratio per gli outcome valutati nello studio

	Empagliflozin N = 39.072 (IR/1000PY)	DPP4i N = 39.072 (IR/1000PY)	HR (95% CI)
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco ^a	54 (2,83)	111 (6,14)	0,48 (0,35-0,67)
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco ^b	268 (14,07)	413 (22,95)	0,63 (0,54-0,74)
Infarto miocardico o ictus	201 (10,55)	193 (10,70)	0,99 (0,81-1,21)
Infarto miocardico	123 (6,45)	121 (6,70)	0,96 (0,75-1,24)
Ictus	80 (4,19)	73 (4,04)	1,06 (0,77-1,45)
Mortalità per tutte le cause	58 (3,03)	112 (6,19)	0,52 (0,38-0,72)
Infarto miocardico o ictus o mortalità per tutte le cause	253 (13,28)	295 (16,36)	0,83 (0,70-0,98)
Amputazione agli arti inferiori	53 (2,78)	44 (2,43)	1,12 (0,75-1,67)
Frattura ossea	56 (2,93)	45 (2,49)	1,18 (0,78-1,76)
Chetoacidosi diabetica	52 (2,72)	28 (1,55)	1,71 (1,08-2,71)
Insufficienza renale acuta ^a	51 (2,67)	82 (4,54)	0,60 (0,43-0,85)
Insufficienza renale acuta ^b	349 (18,34)	536 (29,87)	0,62 (0,55-0,71)

DPP4i: Inibitori della dipeptidil-peptidasi IV; IR: Tasso d'incidenza; PY: Anno-persona. a Definito come primo codice di dimissione. b Definito come codice di dimissione in qualunque posizione.

Modificata da Ref. 3

Tab. 1

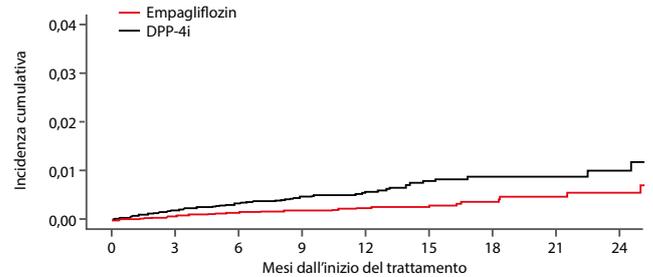
a una sostanziale riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, così come osservato nel confronto con placebo in popolazioni con diabete mellito tipo 2 senza scompenso al basale o in pazienti diabetici o non diabetici con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (8-10). Empagliflozin e i DPP4i hanno avuto un'efficacia comparabile nella prevenzione di infarto miocardico o ictus, indipendentemente dalla presenza di una malattia cardiovascolare accertata al basale. Questi risultati confermano quanto già osservato dai precedenti trial, sebbene la durata del follow-up sia stata più lunga. Lo studio EMPRISE riporta per la prima volta analisi di sicurezza sull'utilizzo di empagliflozin nella pratica clinica. Lo studio CANVAS (2) aveva rilevato un rischio quasi doppio di amputazione degli arti inferiori d un rischio aumentato di fratture ossee tra i pazienti randomizzati a canagliflozin rispetto al placebo. Sebbene questo non sia stato osservato nel successivo studio CREDENCE (11), l'etichetta di canagliflozin negli USA è stata modificata per includere un'avvertenza su questi rischi e sono state sollevate preoccupazioni rispetto ad altri inibitori di SGLT2. Nello studio EMPRISE non è stata osservata alcuna differenza nel rischio di amputazioni degli arti inferiori o di fratture tra i pazienti che iniziavano empagliflozin rispetto ai DPP4i. Questi risultati sono coerenti con i risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME che ha riportato un eccellente profilo di sicurezza del farmaco. Empagliflozin è stato associato a un rischio aumentato del 71% di chetoacidosi diabetica rispetto ai DPP4i, confermando quanto già osservato nei trial randomizzati ed in studi osservazionali (12,13). Infine, anche dallo studio EMPRISE si conferma un effetto nefroprotettivo tra i pazienti che iniziano empagliflozin rispetto ai DPP4i, aspetto di notevole rilevanza clinica insieme al beneficio di protezione cardiovascolare (14).

Conclusioni

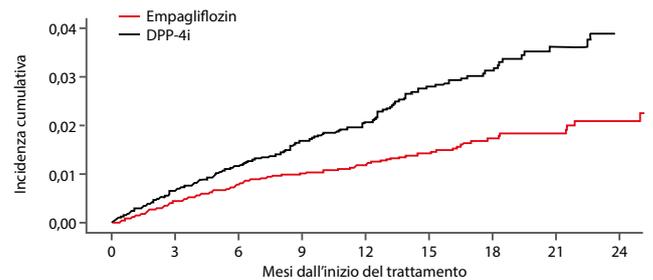
In conclusione, i risultati dello studio EMPRISE hanno mostrato che, in confronto a pazienti che assumono DPP4i, empagliflozin è associato a un rischio sostanzialmente ridotto di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e mortalità per tutte le cause e a un rischio simile di infarto miocardico o ictus nel mondo reale, così come riportato negli studi randomizzati. Si conferma dunque l'effetto di prevenzione primaria dello scompenso cardiaco, ovvero della capacità di contrastare il peso sfavorevole del diabete mellito nell'incidenza di scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta o preservata, recentemente incorporato con raccomandazione di tipo 1 nelle linee guida della società europea di cardiologia (ESC) sullo scompenso rilasciate nel 2021. Tali evidenze sono particolarmente rilevanti non soltanto per gli aspetti clinici ma anche per le potenziali ripercussioni di tipo farmaco economico relative al risparmio di ospedalizzazioni che rappresentano, nel paziente diabetico, la principale voce di spesa sanitaria.

Incidenza cumulativa degli outcome primari per i pazienti in Empagliflozin (in rosso) e in DPP4i (in nero)

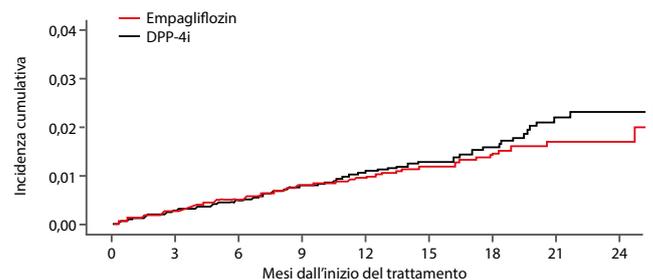
Ospedalizzazioni per scompenso cardiaco^a
Log-rank test P-value: <0,0001; HR 0,48, IC 95% 0,35-0,67



Ospedalizzazioni per scompenso cardiaco^b
Log-rank test P-value: 0,0019; HR 0,63, IC 95% 0,54-0,74



Composito di infarto miocardico o ictus
Log-rank test P-value: 0,74; HR 0,99, IC 95% 0,81-1,21



a: Definito come la prima diagnosi tra le diagnosi di dimissione; b: Definito come presente tra le diagnosi di dimissione, ma non in prima posizione

Modificato da Ref. (4)

Fig. 4

BIBLIOGRAFIA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015, Vols. 373(22):2117-2128.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017, Vols. 377(7):644-657.
3. Patorno E, Najafzadeh M, Pawar A, et al. The EMPagliflozin compaRative effectlveness and SafEty (EMPRISE) study programme: Design and exposure accrual for an evaluation of empagliflozin in routine clinical care. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2019, Vol. 3(1):e00103.
4. Patorno E, Pawar A, Wexler DJ, et al. Effectiveness and safety of empagliflozin in routine care patients: Results from the EMPagliflozin compaRative effectlveness and SafEty (EMPRISE) study. *Diabetes Obes Metab.* 2022, Vols. 24(3):442-454.
5. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015, Vols. 373(3):232-242.
6. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019, Vols. 321(1):69-79.
7. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019, Vols. 380(4):347-357.
8. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med.* 2021, Vols. 384(2):117-128.
9. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with Empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med.* 2020, Vols. 383:1413-1424.
10. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019, Vols. 381(21):1995-2008.
11. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019, Vols. 380(24):2295-2306.
12. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017, Vols. 376(23): 2300-2302.
13. Douros A, Lix LM, Fralick M, et al. Sodium-glucose Cotransporter-2 inhibitors and the risk for diabetic ketoacidosis: a multicenter cohort study. *Ann Intern Med.* 2020, Vols. 173(6):417-425.
14. Zhao M, Sun S, Huang Z, Wang T, Tang H. Network meta-analysis of novel glucose-lowering drugs on risk of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020, Vols. 16(1):70-78.

“EMPEROR-Preserved”, la frazione di eiezione è ancora necessaria per guidare il trattamento con SGLT2 inibitori nello scompenso cardiaco?

Alessandra **Dei Cas**

Professore Associato di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo,
Università degli Studi di Parma

I farmaci inibitori dei trasportatori sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) sono stati identificati nelle ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) (1) come uno dei quattro pilastri della gestione dello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione (HF_rEF), sulla base degli importanti risultati di studi di fase 3 che ne hanno mostrato un beneficio clinico in termini di riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e della mortalità cardiovascolare, indipendentemente dalla presenza di diabete mellito (DM) (2,3) (tabella 1). A oggi rimaneva non nota la possibile efficacia terapeutica degli SGLT2i in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (HF_pEF).

L'HF_pEF è definito come la presenza di segni e sintomi di scompenso cardiaco associati all'evidenza di alterazioni strutturali e/o funzionali cardiache e/o aumento dei livelli circolanti di Brain Natriuretic Peptide (BNP) e con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) ≥ 50%. A differenza dello HF_rEF, nessun trattamento si è mostrato in grado di ridurre in modo convincente la morbilità e la mortalità in questi pazienti, se non i diuretici utilizzati al fine di alleviare i segni e i sintomi di congestione (classe 1 livello C). Fino a oggi tutti i farmaci risultati efficaci nello HF_rEF quali ACE inibitori (4), sartani (5), spironolattone (6), sacubitril-valsartan (7), hanno dato risultati neutri per l'endpoint primario nello HF_pEF.

Recentemente, i risultati dello studio Empagliflozin in *Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction* (EMPEROR-Preserved), un trial randomizzato, multicentrico in doppio cieco, controllato, hanno suggerito l'efficacia dell'SGLT2i empagliflozin sui principali outcome cardiovascolari in pazienti con HF_pEF (8). Lo studio ha coinvolto 11.583 pazienti in classe funzionale New York Heart Association (NYHA) II-IV con FE ≥ 40% randomizzati a empagliflozin 10 mg/die (n = 2,997) o placebo (n = 2.991) (tabella 1). Il 33% dei pazienti arruolati aveva una LVEF compresa tra il 40-50%, ricadendo in quella fascia definibile con scompenso cardiaco a frazione di eiezione moderatamente ridotta (HF_{mr}EF). Empagliflozin, risultava efficace nella riduzione dell'outcome composito primario (morte per cause cardiovascolari ed ospedalizzazioni per scompenso cardiaco) rispetto a placebo (415 pazienti (13,8%) vs 511 (17,1%) (*hazard ratio*, 0,79; 95% CI [0,69 - 0,90]; p < 0,001) (Figura 1). Il numero necessario di pazienti da trattare (NNT) con empagliflozin per prevenire un evento composito primario è risultato di 31. I benefici sull'endpoint primario erano sostanzialmente imputabili all'effetto sulla riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (4,3 nel gruppo di intervento vs 6% 100 pazienti/anno nel gruppo placebo) piuttosto che sulla mortalità cardiovascolare (3,4% vs 3,8% 100 pazienti/

Panoramica delle caratteristiche degli studi randomizzati controllati con SGLT2i in pazienti con scompenso cardiaco

Nome dello studio	Farmaco	Terapia	N pazienti	Classe NYHA	FE	Outcome primario	FU mediano	Clinicaltrials.gov ID
DAPA-HF	Dapagliflozin	Dapagliflozin 10 mg vs placebo	4.744	II-IV	≤40%	Composito di morte CV o HF	18,2	NCT030364
EMPEROR-Reduced	Empagliflozin	Empagliflozin 10 mg vs placebo	3.730	II-IV	≤40%	Composito di morte CV o HF	16	NCT035797
EMPEROR-Preserved	Empagliflozin	Empagliflozin 10 mg vs placebo	5.988	II-IV	>40%	Composito di morte CV o HF	26,2	NCT03057951

CV = Cardiovascolare; FE = Frazione di Eiezione; FU = Follow-Up; HF = (Ospedalizzazione da) Scompenso Cardiaco; NYHA = New York Heart Association

Tab. 1

anno). Empagliflozin risultava efficace rispetto a placebo anche negli outcome secondari quali la riduzione del declino della funzionalità renale e del numero totale di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. L'analisi per sottogruppi ha mostrato un coerente beneficio di empagliflozin sull'endpoint primario dello studio, indipendentemente dalle comorbidità associate tra cui il diabete mellito.

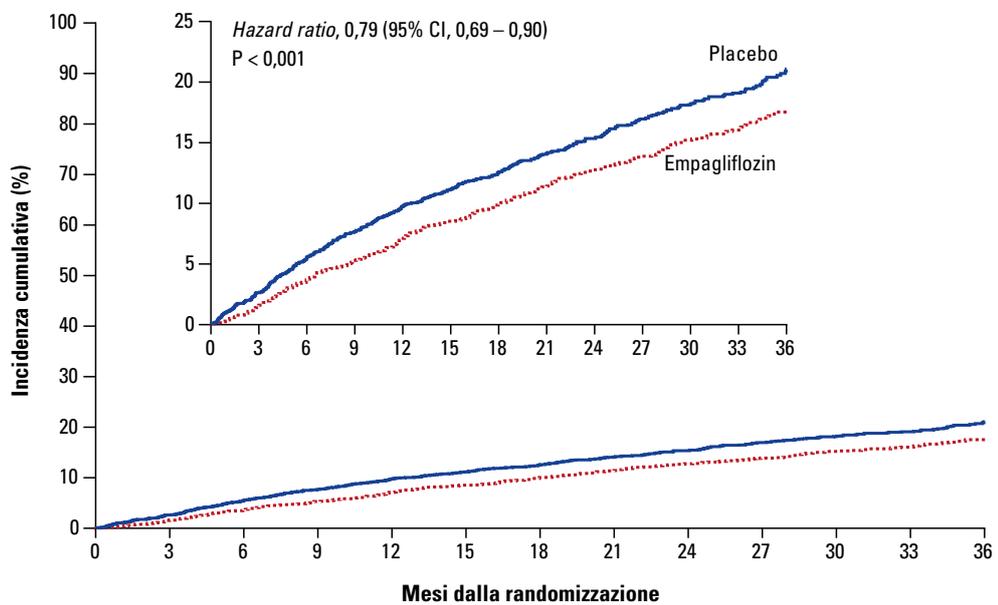
L'EMPEROR-Preserved è quindi il primo trial per la classe di farmaci SGLT2i a dimostrare che l'efficacia di empagliflozin si estende a tutto lo spettro fenotipico nell'ambito dello scompenso cardiaco, ponendo il quesito se sia ancora necessario valutare la frazione d'eiezione nell'indicazione clinica all'utilizzo di questi farmaci. La valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), anche in base alle linee guida ESC, rappresenta il principale parametro alla base della classificazione, stratificazione del rischio e gestione terapeutica della patologia.

Nonostante ne venga sottolineato il limite di essere un parametro operatore-dipendente, la frazione di eiezione è anche il principale criterio di inclusione nei trial clinici come nel caso degli studi di fase 3 degli SGLT2i nello scompenso cardiaco. Questo tipo di approccio categorico non tiene in considerazione, tutta-

via, l'ampio spettro di complessità dei meccanismi fisiopatologici alla base dello scompenso cardiaco, *in primis* della possibile eziologia ischemica e del ruolo delle comorbidità che, come sappiamo, spesso sono presenti particolarmente nello HFpEF; nello studio EMPEROR-Preserved nel 36% dei casi si riconosceva una causa ischemica, il 49% dei pazienti aveva il DM, il 90% ipertensione arteriosa, ed il 50% fibrillazione atriale in linea con i dati epidemiologici.

A fronte di processi fisiopatologici parzialmente diversi tra soggetti con HFpEF e HFrEF, empagliflozin ha mostrato benefici indipendenti dalla LVEF. I possibili meccanismi alla base degli effetti clinici sono quindi comuni ai vari fenotipi e verosimilmente, in questo contesto, assumono grande rilevanza gli effetti sulla riduzione del pre- e post-carico ventricolare e sul rallentamento del declino della funzionalità renale (sindrome cardio-renale). Il rallentamento del declino del filtrato glomerulare (eGFR) nel gruppo di pazienti trattati con empagliflozin si osservava sia nei pazienti con HFrEF (-0,55 vs -2,28 ml/min/1,73 m²/anno; p < 0,001) sia nei pazienti con HFpEF (-1,25 vs. -2,62 ml/min/1,73 m²/anno; p < 0,001) vs gruppo di controllo e si confermava indipendentemente dai valori di eGFR al baseline (\geq / $<$ 60 ml/min).

Outcome primario, composito di morte cardiovascolare o ospedalizzazione da scompenso cardiaco



No. a rischio													
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

La figura mostra l'incidenza cumulativa stimata (in %) dell'outcome primario nei due gruppi. Il riquadro mostra gli stessi dati in maggiore dettaglio.

Adattato da Ref (8)

Fig. 1

Al di là delle categorizzazioni è quindi necessario, come oggi viene da più parti proposto, valutare più attentamente i pazienti con scompenso cardiaco da un punto di vista clinico attraverso una corretta anamnesi ed un esame obiettivo accurato che comprenda non solo il quadro cardiologico ma anche la valutazione di tutte quelle patologie che possono in qualche modo incidere sulla funzione cardiaca e sulla mortalità.

Lo studio EMPEROR-Preserved ha mostrato come empagliflozin sia da considerarsi una terapia *disease modifying* in corso di HFmEF e HFpEF. Questo risultato assume grande rilevanza clinica se

si considera che questo tipo di scompenso rappresenta circa il 40% di tutti i casi di HF, che la mortalità dei pazienti con HFpEF è altrettanto gravosa di quella dello HFrEF e che, talvolta, l'HFpEF può evolvere a HFmEF/HFrEF. Le prossime linee guida dovranno includere i risultati di questo studio nelle raccomandazioni di un fenotipo di pazienti con scompenso nel quale, ad oggi, nessun farmaco aveva mostrato effetti favorevoli di outcome. Sono attesi i risultati di ulteriori studi con SGLT2i in corso di HFpEF al fine di confermare, come atteso, un effetto di classe.

BIBLIOGRAFIA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(1):4-131.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Bělohávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(21):1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F, EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye M, O'Mahony D, Polonski L, Taylor J. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study. *The PEP investigators. Eur J Heart Fail.* 1999;1(3):211-7.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, 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;362:777-781.
- Pitt B, Pfeffer MA, Asmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM; TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1383-92.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM, Rouleau JL, van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Claggett B, Jhund PS, Boytsov SA, Comin-Colet J, Cleland J, Düngen HD, Goncalvesova E, Katova T, Kerr Saraiva JF, Lelonek M, Merkely B, Senni M, Shah SJ, Zhou J, Rizkala AR, Gong J, Shi VC, Lefkowitz MP; PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-1620.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.

Terapia combinatoria SGLT2-i/GLP1-RA nel diabete di tipo 2

Gianluca Perseghin

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Milano Bicocca & Dipartimento di Medicina e Riabilitazione, Policlinico di Monza

Approccio terapeutico fisiopatologico alla terapia del diabete di tipo 2 (DMT2) (*treat-to-target*)

Negli ultimi 30 anni è progressivamente cresciuta la consapevolezza di quanto sia complessa la fisiopatologia del DMT2. Dalla visione iniziale, celebrata nella lettura Lilly di Ralph De Fronzo all'American Diabetes Association del 1987 (1) nella quale venivano delineati i ruoli patogenetici dell'insulino resistenza a livello del muscolo scheletrico e del fegato, nonché il ruolo della ridotta funzione beta-cellulare, la visione si è notevolmente articolata nel tempo dimostrando il coinvolgimento di altri organi ed apparati (Figura 1).

Nel decennio successivo infatti, anche grazie allo sviluppo della ricerca farmacologica relativa ai modulatori del sistema dei recettori attivati da proliferatori perossisomiali (PPARs), si è focalizzata l'attenzione sull'importanza del tessuto adiposo responsabile primario del deposito dell'eccesso di calorie introdotte con la dieta sotto forma di trigliceridi, nonché ghiandola endocrina capace della produzione di ormoni con effetti metabolici (leptina e adiponectina) e di mediatori chiave dell'infiammazione sistemica di basso grado (citochine e chemochine sia pro- che anti-infiammatorie). Si è compreso che fintanto che l'eccesso calorico sotto forma di acidi grassi rimane confinato nell'adipocita, gli effetti metabolici deleteri sul metabolismo del glucosio sono evitati (2). Ciononostante, con l'espansione del tessuto adiposo e con l'iperplasia/ipertrofia dell'adipocita si sviluppa la resistenza insulinica anche in questo tessuto e in modo particolare l'effetto anti-lipolitico dell'insulina viene a mancare con un accelerato flusso di lipidi in direzione della beta-cellula, del fegato e del muscolo scheletrico, responsabile della lipo-tossicità che induce in questi distretti i difetti metabolici tipici dell'insulino resistenza (2).

Successivamente sempre grazie all'impulso della ricerca farmacologica nel settore delle incretine, si è scoperto che anche il tratto gastro-intestinale è una ghiandola endocrina capace di produrre ormoni che regolano la funzione beta-cellulare e che questi ormoni possono avere anche effetti metabolici su organi e tessuti periferici nonché sul sistema nervoso centrale, modulando le sensazioni di fame e sazietà e del piacere generato

dall'assunzione di cibo. Si tratta del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) prodotto dalle cellule-L e del GIP prodotto dalle cellule-K che a seguito dell'assunzione di alimenti contribuiscono per > 50% alla produzione di insulina e di inibizione della produzione di glucagone in condizioni post-prandiali ma che nelle persone con il DMT2 potrebbero essere deficitari (3,4).

Più recentemente si è scoperto che anche il rene può contribuire alla patogenesi del DMT2. È ben noto infatti, che a livello glomerulare vengono filtrati quotidianamente circa 180 g di glu-

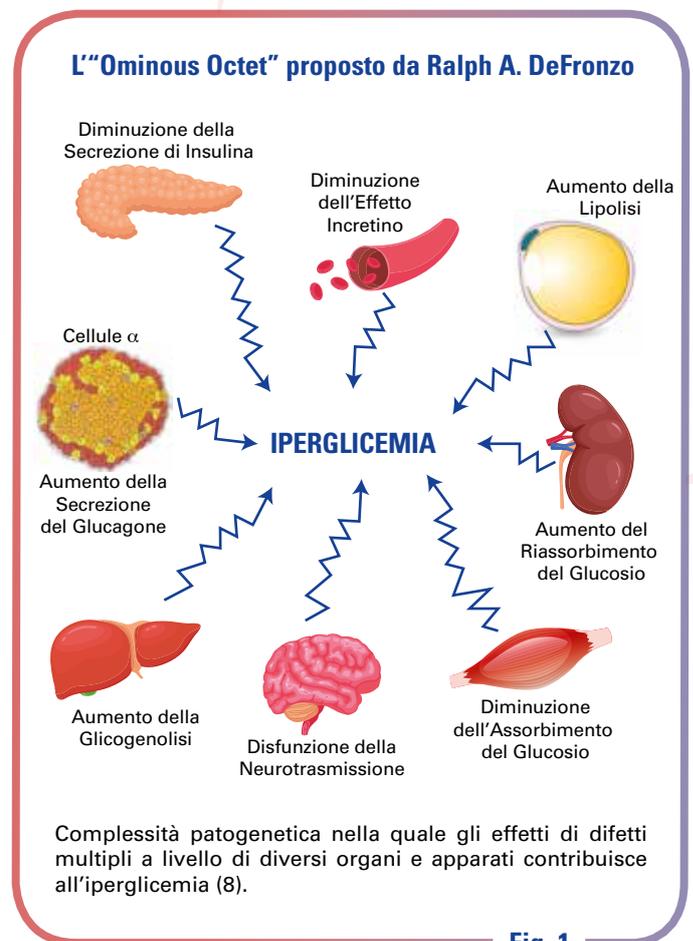


Fig. 1

cosio, e che a livello tubulare questi vengono completamente riassorbiti nel torrente circolatorio grazie all'azione del sodium glucose transporter 2 (SGLT2) (che riassorbe l'80%-90% del glucosio) e dell'SGLT1 (che riassorbe il 10%-20% del glucosio) con il risultato netto di non avere glicosuria nel soggetto sano. Alcuni dati suggeriscono che nelle persone con DMT2, la soglia della concentrazione plasmatica di glucosio che determina il riassorbimento del glucosio tubulare è più elevata, contribuendo quindi al mantenimento dell'iperglicemia (5). Questo difetto è secondario alla piena manifestazione del diabete, ma è presente anche in pazienti con un buon controllo metabolico e sembra aggravarsi con il peggioramento dell'emoglobina glicosilata A1c (HbA1c).

Da ultimo, non deve essere dimenticato che anche il cervello gioca un ruolo fondamentale nella regolazione dell'omeostasi energetica (regolando senso di fame, sazietà e determinando il piacere nel consumo del cibo) e del metabolismo del glucosio. Anche il cervello manifesta la resistenza all'insulina, che a sua volta determina un incremento dell'intake calorico e incremento del peso da un lato (6) e, dall'altro, tramite le efferenze del sistema nervoso vegetativo, contribuisce all'insulino resistenza degli organi periferici e del fegato in particolare (7).

A causa di questa complessità patogenetica nella quale gli effetti di difetti multipli a livello di diversi organi e apparati contribuisce all'iperglicemia (8) non è sorprendente che la manipolazione farmacologica di uno solo di questi difetti non sia in grado di produrre un robusto e sostenuto controllo della HbA1c nel tempo (9,10). Tanto è vero che le raccomandazioni terapeutiche di alcune società scientifiche già da qualche anno arrivano a proporre un intervento farmacologico combinato sin dalle prime fasi di insorgenza clinica della malattia (11) (Figura 1).

Le Linee Guida Nazionali e Internazionali: approccio terapeutico di prevenzione cardiovascolare (CVD) e malattia renale cronica (CKD) (*treat-to-benefit*)

L'iperglicemia rappresenta la manifestazione cardine del diabete mellito, e nella routine clinica ambulatoriale l'emoglobina glicata costituisce l'indicatore di andamento della malattia che viene monitorato e modulato farmacologicamente con gli interventi terapeutici. Per anni, quindi, le linee guida si sono preoccupate di proporre raccomandazioni di trattamento relative all'efficacia terapeutica sull'emoglobina glicata, la sicurezza e la tollerabilità, e l'impatto sulla qualità di vita del paziente. Il destino prognostico del paziente è però determinato dall'insorgenza delle complicanze vascolari che sono determinate dall'iperglicemia persistentemente elevata, in particolare, le complicanze micro-vascolari quali la retinopatia, nefropatia e neuropatia che sono associate al grado di iperglicemia e alla sua durata nel tempo. In realtà la causa principale di morte nel paziente con diabete è conseguente alle complicanze macro-vascolari rappresentate dall'aterosclerosi a livello coronarico (infarto del miocardio), cerebrale (ictus cerebrale), arterioso degli arti inferiori (arteriopatia obliterante periferica), nonché arterioso di qualsiasi distretto corporeo (12). Per questo motivo la gestione del DMT2 ha previsto da tempo interventi multi-fattoriali anche farmacologici da somministrare simultaneamente per prevenire le complicanze vascolari: le statine per il controllo della dislipidemia, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-i) e *angiotensin receptor blocker* (ARB) per l'ipertensione arteriosa e farmaci anti-piastrinici come nel caso dell'acido acetilsalicilico. In relazione alla capacità di poter prevenire le complicanze macro-vascolari, negli ultimi anni risultati dei grandi studi clinici controllati randomizzati (RCTs) di sicurezza cardiovascolare che hanno valutato i farmaci del-

Categorie di rischio cardiovascolare del paziente con DMT2 sulla base delle linee guida ESC-EASD 2019

Rischio molto elevato	Rischio elevato	Rischio moderato
pregresso evento CVD	durata > 10 anni con almeno 1 fattore di rischio	durata < 10 anni senza fattori di rischio
danno d'organo documentato (proteinuria, eGFR ridotto, ipertrofia ventricolare sinistra, retinopatia)		
3 o più fattori di rischio (ipertensione, fumo, dislipidemia, obesità)		

Note: CVD = malattia cardiovascolare; DMT2 = diabete mellito di tipo 2; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; ESC-EASD = Società Europea di Cardiologia; Associazione Europea per lo Studio del Diabete.

Tab. 1

le classi degli SGLT2-i e GLP1-RA hanno rivoluzionato in modo copernicano il modo in cui il diabetologo può prevenire con questi farmaci le complicanze vascolari e renali del diabete. Da un lato, correggendo le alterazioni alla base della fisiopatologia del DMT2 come discusso precedentemente, dall'altro, inducendo un effetto positivo sulle complicanze in buona parte in modo indipendente dal controllo glicemico. Nel giro di meno di cinque anni le Linee Guida Nazionali e Internazionali hanno modificato radicalmente le raccomandazioni terapeutiche. Fino al 2016 l'implementazione della terapia veniva suggerita nel caso l'obiettivo terapeutico di HbA1c non venisse raggiunto, ma non veniva suggerita una gerarchia di scelta di farmaci da introdurre subito dopo la metformina; si proponeva invece una scelta basata sulle caratteristiche del paziente e nella quale sulfaniluree, pioglitazone, DPP4-i, SGLT2-i, GLP1-RA e insulina, tutte sullo stesso piano, potessero essere utilizzate in modo sartoriale nello specifico paziente (13). A distanza di pochi anni, tutte le linee guida sono consistenti nel suggerire uno specifico indirizzo terapeutico: l'utilizzo in prima linea degli SGLT2-i e GLP1-RA nei pazienti con evento pregresso o in prevenzione primaria a rischio elevato o molto elevato subito dopo o prima della metformina indipendentemente dal valore della HbA1c (Tabella 1).

Lo scopo non è più quindi solo quello di raggiungere un obiettivo terapeutico (*treat-to-target*) ma di indurre in modo diretto un beneficio (*treat-to-benefit*) (14-16) e quindi migliorare l'aspettativa e la qualità di vita del paziente. Si tratta non solo di garantire un adeguato controllo metabolico fortemente indirizzato a raggiungere un obiettivo terapeutico, ma per la prima volta anche di ridurre in modo diretto il danno d'organo.

Quale razionale a supporto della terapia di combinazione?

Queste recenti linee guida suggeriscono l'utilizzo degli SGLT2-i nel caso in cui prevalga il rischio di scompenso cardiaco o malattia renale e l'utilizzo di GLP1-RA nel caso prevalga il rischio di malattia cardiovascolare su base aterosclerotica. Una delle domande che rimane aperta è se l'utilizzo combinato di questi farmaci possa conferire una riduzione additiva dei loro effetti metabolici e del rischio e, a dispetto di mancanza di evidenze scientifiche definitive, le linee guida delle società scientifiche prevedono espressamente la possibilità di poterle associare specialmente nei pazienti a rischio cardiovascolare particolarmente elevato e nei pazienti con malattia renale. Il razionale alla base di questo suggerimento si basa sui diversi meccanismi d'azione attraverso i quali SGLT2-i e GLP1-RA agiscono migliorando il compenso glicemico, che possono essere complementari e additivi. In particolare, i GLP1-RA migliorano la performance beta-cellulare, inibiscono la secrezione di glucagone, riducono la produzione endogena di glucosio, correggono il deficit di se-

crezione incretinica, agiscono a livello del sistema nervoso centrale facilitando la perdita di peso, migliorano prevalentemente in modo indiretto la sensibilità insulinica a livello del muscolo scheletrico e del fegato. Gli SGLT2-i, inibendo il riassorbimento tubulare prossimale del glucosio, riducono la glucotossicità, migliorano la sensibilità insulinica e la performance beta-cellulare (17). Inoltre agiscono su obiettivi intermedi che consideriamo proxy di rischio cardiovascolare: riducono la massa corporea, riducono la pressione arteriosa, hanno effetti anti-infiammatori, hanno effetti natriuretici e inducono protezione renale, e da ultimo ma non per ordine di importanza il rischio di ipoglicemia associato al loro utilizzo è molto basso (18) (Tabella 2).

Quali dati a supporto della terapia di combinazione?

Sulla base di questo razionale è lecito attendersi un effetto superiore della terapia di combinazione quando comparato all'utilizzo del singolo strumento terapeutico. Sono infatti disponibili in letteratura numerosi studi che hanno, in parte con risultati controversi, cercato di dimostrare questa ipotesi. Lo sforzo meta-analitico più recente ha selezionato 8 studi che dovevano assolvere ai seguenti criteri di selezione: 1) dovevano essere RCT; 2) dovevano confrontare gli effetti della terapia di combinazione vs monoterapia; 3) dovevano avere un follow-up minimo di 12 settimane; 4) dovevano includere soggetti adulti con DMT2; 5) dovevano includere dati relativi al set completo di outcome intermedi (HbA1c, glicemia a digiuno e post-prandiale, profilo lipidico, pressione arteriosa); 6) senza restrizione di sesso, razza e nazionalità. L'analisi si è quindi basata su una popolazione di quasi 2.000 pazienti con DMT2 (19). I parametri relativi al controllo glicemico (HbA1c, glicemia a digiuno e glicemia post-prandiale) risultavano essere significativamente meglio controllati dalla terapia di combinazione rispetto alla mono-terapia. Ad esempio, la differenza di effetto sulla HbA1c è risultata essere di 0,77% (95% CI: -1,03, -0,50; $p < 0,001$) con una differenza maggiore quando comparato al solo SGLT2-i (circa 1%) rispetto a quando comparato al solo GLP1-RA (circa 0,5%). L'effetto inoltre sembrava essere maggiore quando venivano presi in considerazione studi di minor durata rispetto a quelli di durata maggiore anche se la differenza persisteva negli studi della durata di almeno un anno. Gli stessi risultati erano riproducibili anche per gli effetti relativi alla riduzione ponderale e dell'indice di massa corporea (BMI), pressione arteriosa sistolica (ma non diastolica) e colesterolo-LDL (ma non i trigliceridi). In termini di sicurezza il rischio di ipoglicemia era significativamente più elevato con la terapia di combinazione rispetto alla monoterapia e il rischio di effetti collaterali di tipo gastrointestinale e di reazione avversa in sede di iniezione era più elevato quando comparato al solo SGLT2-i e di tipo infezione genitale quando comparato al solo GLP1-RA. Non è stato

Effetti riconosciuti della terapia con SGLT2-i e GLP1-RA ed ipotetico effetto additivo della terapia di combinazione su parametri metabolici, emodinamici, antropometrici, fattori di rischio CVD, MACE e progressione di CKD

Effetti	SGLT2-i	GLP1-RA	Combinazione?
Metabolici			
HbA1c	++	+++	++++
Insulino sensibilità	+	+	++
Funzione beta-cellulare	++	+++	++++
Profilo lipidico		+	+
Emodinamici			
Pressione arteriosa	++	+	+++
Natriuresi	++	+	+++
Antropometrici			
Massa corporea	+	++	+++
Grasso viscerale	+	+	++
NAFLD	+	++	+++
Fattori di rischio CVD			
Infiammazione		+	+
Disfunzione endoteliale		+	+
Aterogenesi		+	+
MACE	++	++	+++
CKD	++	+	+++

Note: CKD = malattia renale cronica; CVD = cardiovascolare; HbA1c = emoglobina glicosilata A1c; MACE = eventi cardiovascolari maggiori; NAFLD = steatosi epatica non alcolica.

Tab. 2

però osservato un aumento del rischio di eventi avversi gravi. Non è ancora invece possibile dare una risposta alla domanda se la terapia di combinazione sia in grado di ridurre il rischio cardiovascolare o di malattia renale rispetto alla monoterapia perché i dati attualmente disponibili sono fragili e in parte controversi. La meta-analisi sopra descritta (19) non documentava una differenza negli eventi cardiovascolari utilizzando un outcome composito particolarmente articolato (arteriopatia coronarica, angina pectoris, angina instabile, infarto del miocardio, fibrillazione atriale, bradicardia, palpitazioni e tachicardia). Questa osservazione è in contrasto con una meta-analisi precedente che aveva però il limite importante di aver incluso nell'analisi non solo 5 RCT ma anche 6 studi clinici non randomizzati (20). In questa analisi il rischio definito da un outcome composito cardiovascolare costituito da infarto del miocardio, ictus cerebrale e ospedalizzazione per scompenso cardiaco era

risultato inferiore nella terapia di combinazione quando comparata alla monoterapia.

Nell'ambito dei dati generati dall'analisi della pratica clinica nel *Real World*, con i limiti noti di questo tipo di analisi, è stato recentemente riportato uno studio che ha incluso il database di tre compagnie di assicurazione Americane in pazienti con DMT2 in terapia con GLP1-RA a cui è stato associato un SGLT2-i vs una sulfanilurea nel periodo Aprile 2013-Giugno 2018 (21). Rispetto all'introduzione della terapia con sulfanilurea, l'introduzione dell'SGLT2-i in associazione al GLP1-RA si associava a un'incidenza dell'end-point composito ridotta (*pooled adjusted hazard ratio*, 0,76 [95% CI, 0,59–0,98]) con riduzione dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (*pooled adjusted hazard ratio*, 0,64 [95% CI, 0,50–0,82]), e il risultato sembrava essere trainato dalla riduzione dell'infarto del miocardio e della mortalità per tutte le cause, ma non dall'ictus cerebrale.

Questo studio costituisce un'evidenza iniziale a supporto dell'ipotesi che l'effetto dell'introduzione di un SGLT2-i alla terapia con GLP1-RA genera un effetto additivo in termini di prognosi cardiovascolare, almeno quando comparato a quello dell'introduzione della sulfanilurea.

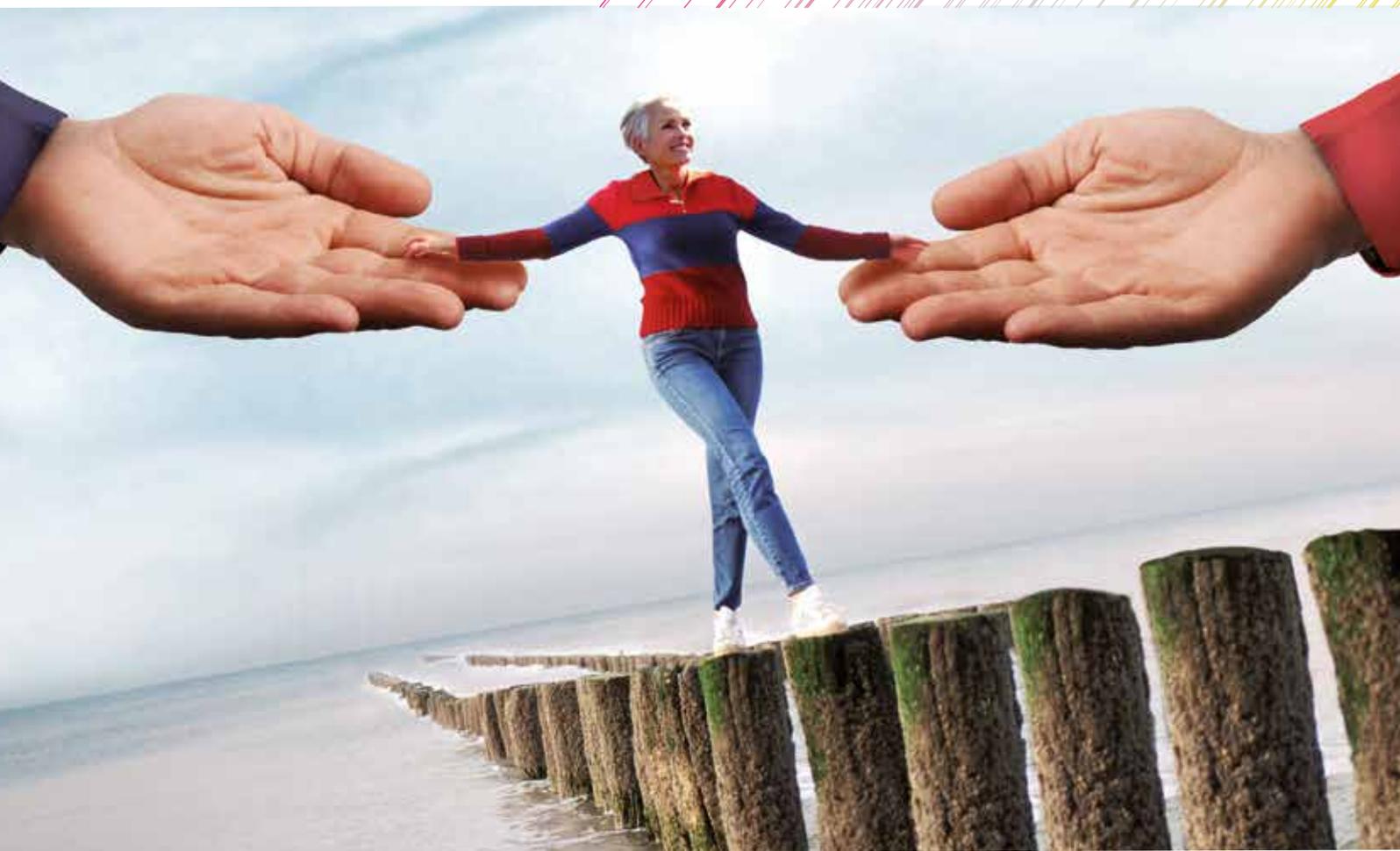
Conclusione

Gli SGLT2-i e i GLP-1-RA hanno dimostrato di non essere solo dei farmaci anti-diabetici. Essi possono modificare la storia naturale del paziente con DMT2 riducendo il rischio di malattia cardiovascolare e della progressione della malattia renale. In questi anni di crescente consapevolezza relativa ai loro effetti oltre al semplice controllo metabolico, si è spesso dibattuto se il paziente avesse maggiori indicazioni ad intrapren-

dere una terapia con un SGLT2-i o con un GLP1-RA. In realtà, nella storia naturale del nostro paziente, ben sappiamo che a causa della natura degenerativa del DMT2 sarà molto probabile dover intervenire con un approccio terapeutico multi-farmacologico. Nel momento dell'intensificazione terapeutica, la combinazione SGLT2-i/GLP1-RA costituisce un'opzione robusta sia allo scopo di ottenere gli obiettivi terapeutici strettamente metabolici sia per contenere il rischio delle complicanze del DMT2. Non a caso gli algoritmi terapeutici delle società scientifiche considerano già da ora questa terapia di combinazione un'opzione da considerare prioritariamente, specialmente nei pazienti a rischio cardiovascolare molto elevato ed elevato quando l'obiettivo terapeutico non è pienamente raggiunto.

BIBLIOGRAFIA

- DeFronzo RA. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37: 667-687, 1988
- Perseghin G. Muscle lipid metabolism in the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 16: 416-420, 2005
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 3:153-165, 2006.
- Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87:1409-1439, 2007
- DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 13: 11-26, 2017
- Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D Jr. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*. 282: 503-505, 1979
- Perseghin G, Regalia E, Battezzati A, Vergani S, Pulvirenti A, Terruzzi I, Baratti D, Bozzetti F, Mazzaferro V, Luzi L. Regulation of glucose homeostasis in humans with a denervated liver. *J Clin Invest* 100: 931-941, 1997
- DeFronzo RA. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 58: 773-795, 2009
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 352: 837-853, 1998.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 355: 2427-2443, 2006
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2017 executive summary. *Endocr Pract* 23: 207-238, 2017
- Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229-234, 1998
- Standard di Cura AMD-SID, 2016
- 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*, 40: 3215-3217, 2019
- Mannucci E, Candido R, delle Monache L, Gallo M, Giaccari A, Masini ML, Mazzone A, Medea G, Pintaudi B, Targher G, Trento M, Turchetti C, Lorenzoni V, Monami M, for Società Italiana di Diabetologia (SID) and Associazione Medici Diabetologi (AMD) Italian guidelines for the treatment of type 2 diabetes *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, doi.org/10.1016/j.numecd.2022.01.027
- Standards of Medical care in diabetes 2022. *Diabetes Care* 45 (Suppl1), 2022
- DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 19: 1353–1362, 2017
- Goncalves E, Bell DSH. Combination Treatment of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Symbiotic Effects on Metabolism and Cardiorenal Risk. *Diabetes Ther* 9: 919–926, 2018
- Li C, Luo J, Jiang M, Wang K. The Efficacy and Safety of the Combination Therapy With GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol* 13: 838277, 2022
- Guo, M., Gu, J., Teng, F., Chen, J., Ma, X., Chen, Q., et al. (2020). The Efficacy and Safety of Combinations of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in the Treatment of Type 2 Diabetes or Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine* 67: 294–304, 2020
- Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, Glynn RJ, Tong A, Paterno E. Risk of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after addition of SGLT2 inhibitors versus sulfonylureas to baseline GLP-1RA therapy. *Circulation* 143:770–779, 2021



La missione dell'alleanza.

Offrire soluzioni innovative che possano fare la differenza per le persone con il diabete.

Lo studio approfondito del diabete:
per creare differenza.

Soluzioni personalizzate
per la vita di ogni giorno.