

**TERAPIA**

# I FARMACI CHE RIDUCONO LA MORTALITÀ TOTALE: IPOGLICEMIZZANTI

## Drugs reducing all cause mortality: hypoglycemic agents

**MARTA SEGHERI, EDOARDO VITOLO, ANNA SOLINI***Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica, Molecolare e dell'Area Critica, Sezione di Medicina Interna Università degli Studi di Pisa***SUMMARY**

Diabetes is burdened by an excess risk of death from any cause, depending on several factors. Epidemiological studies, also conducted in Italy, showed that, although trend is declining, patients with type 1 and type 2 diabetes have a mortality rate of at least 2 and 1.5 times higher than non-diabetic subjects, respectively. Given the high prevalence of cardiovascular morbidity and mortality, the attention of the clinician, beyond glucose control, is almost exclusively devoted to the treatment of classical risk factors (obesity, hypertension, dyslipidaemia). In fact, diabetes is characterized by a wide and heterogeneous range of comorbidities, including chronic renal failure, cancer, liver steatosis and fibrosis, able to heavily affect the patients' *quoad vitam* prognosis. Moreover, this issue is not carefully evaluated in controlled trials, almost exclusively performed in subjects with type 2 diabetes, in which all-cause mortality is often part of a composite outcome including also cardiovascular events, or is regarded as secondary outcome of the study.

The purpose of this review is to present the latest evidence on the impact of different classes of oral and injecting hypoglycemic drugs on all-cause mortality.

**Key words:** All-cause mortality, Type 1 diabetes, Type 2 diabetes, Hypoglycemic agents.

**Introduzione**

La mortalità cardiovascolare e per tutte le cause nei soggetti con diabete, rispetto a quella della popolazione generale, è sen-

za dubbio caratterizzata da un eccesso di rischio, attribuibile alla iperglicemia protratta e alle complicanze croniche che essa promuove, nonché alla comorbidità tipica del diabete, che si caratterizza per la frequente coesistenza di obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia. La prima causa di morte è rappresentata dall'infarto miocardico acuto, la cui prevenzione dovrebbe basarsi su un approccio multifattoriale, efficace sui diversi fattori contribuenti al processo di aterogenesi. Tra questi, l'iper-

*Indirizzo per la corrispondenza*

Anna Solini  
Dam, Dipartimento di Patologia Chirurgica  
Medica, Molecolare e dell'Area Critica  
Sezione di Medicina Interna  
Lungarno Pacinotti, 43/44 - 56126 Pisa  
E-mail: anna.solini@med.unipi.it

glicemia nel diabetico rappresenta uno dei principali, ma il raggiungimento di target glicemici ambiziosi, pur riducendo in modo significativo le complicanze microvascolari, ha effetti meno definiti sulle complicanze macrovascolari e sulla mortalità per tutte le cause.

La letteratura scientifica recente sembra, però, suggerire che non tutti i farmaci antidiabetici siano uguali: studi condotti con molecole apparse sul mercato negli ultimi anni, quali alcuni GLP-1 analoghi e SGLT2 inibitori, mostrano, per la prima volta, una riduzione di notevole entità nel tasso di mortalità CV e per tutte le cause in pazienti con diabete tipo 2; l'azione protettiva di questi agenti, non osservata con i farmaci convenzionali, i quali hanno un effetto sostanzialmente neutro, rappresenta attualmente un argomento di dibattito nella comunità scientifica, non essendone ancora pienamente note le basi fisiopatologiche.

### Metformina

Le Linee Guida nazionali e internazionali raccomandano la metformina come farmaco di prima linea nella terapia del diabete di tipo 2 (DT2). Diversi studi hanno suggerito la presenza di un effetto protettivo della metformina sulla mortalità CV e/o per tutte le cause che va al di là del beneficio correlato al miglioramento del controllo glicometabolico.

Il primo riscontro importante venne da un sottogruppo di 753 pazienti dello studio UKPDS (1), con DT2 di recente insorgenza, in sovrappeso o obesi, randomizzati in un braccio di controllo intensivo della glicemia con metformina in monoterapia (n=342) o con la sola dieta (n=411). Ad un follow-up medio di 10,7 anni l'uso di metformina si associava ad una significativa riduzione della mortalità CV e per

tutte le cause (RR 0,68 [0,49-0,93]). Il controllo intensivo ottenuto con metformina fu confrontato anche con quello ottenuto con una sulfonilurea (SU, clorpropamide o gliburide) o con insulina, ed anche in questo caso i soggetti trattati con metformina presentavano una ridotta mortalità per tutte le cause (RR 0,73 [0,55-0,97]).

Hong et al. (2) hanno messo a confronto metformina *vs* glipizide in un campione di soggetti ad alto rischio CV (n=304) con DT2 e cardiopatia ischemica in discreto controllo metabolico (HbA1c 7,6%). La mortalità CV e per tutte le cause sono risultate inferiori nel gruppo in terapia con metformina; tuttavia il risultato è meno netto di quanto non sembri, poiché il farmaco era stato somministrato per 3 anni e il dato di mortalità valutato dopo 5 anni, ma non è noto se nel periodo intermedio i soggetti avessero effettuato variazioni della terapia.

È interessante notare come, al contrario, la mortalità per tutte le cause sia risultata significativamente maggiore in recenti studi nei quali la metformina veniva aggiunta ad una terapia preesistente con SU, dato peraltro osservato anche in UKPDS ma definito casuale dagli autori, e correlato alla piccola dimensione del campione (1). Le basi fisiopatologiche della interazione negativa fra metformina e SU non sono note, ma si può ipotizzare che la metformina potenzi l'effetto negativo delle SU sul miocardio ischemico, visto il suo modesto effetto di aumento del consumo miocardico di O<sub>2</sub> (3).

Ad una metanalisi degli studi che comprendono pazienti in terapia con metformina, se si escludono quelli in cui essa veniva aggiunta ad una SU, si osserva una significativa riduzione degli eventi CV e una tendenza verso una riduzione della mortalità per tutte le cause (4).

L'uso di metformina può associarsi,

seppure raramente, ad un aumentato rischio di acidosi lattica potenzialmente letale; tuttavia, nella maggior parte degli studi recenti si segnala una incidenza di 3-10 casi/100.000 pazienti/anno, che è curiosamente inferiore all'incidenza di acidosi lattica prima dell'entrata in commercio della metformina negli Stati Uniti nel 1995 (5); i dati attualmente disponibili su questo argomento non sono, quindi, sufficienti per associare la metformina ad un aumentato rischio di acidosi lattica rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti (6). Nel complesso, sembra si possa escludere qualsiasi effetto negativo della metformina sul rischio CV e sulla mortalità per tutte le cause, suggerendo, al contrario, una tendenza verso un lieve beneficio, in termini di mortalità, rispetto al placebo o alla sola dieta.

### Sulfoniluree

Le sulfoniluree (SU), secretagoghi dell'insulina, la più antica classe di farmaci antidiabetici orali attualmente in uso, sono ancora oggi ampiamente utilizzati nella pratica clinica per la loro efficacia nel ridurre i livelli di glicemia e per il basso costo; tuttavia, rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali di più recente sviluppo, espongono il paziente ad un maggiore rischio di ipoglicemia. Numerosi studi hanno riportato risultati contraddittori sulla sicurezza delle SU, ed alcuni di essi hanno evidenziato un'associazione fra il loro utilizzo ed un aumento del rischio di eventi CV (7).

Per quanto attiene alla mortalità per tutte le cause, in un sottogruppo di partecipanti allo studio UKPDS (1.511 pazienti con DT2 di nuova diagnosi e BMI medio di 27,5 kg/m<sup>2</sup>, in terapia con gliburide (n=615) o con sola dieta (n=896), valutati ad un follow-up medio di 11,1 anni) non erano presenti differenze statisticamente significative negli outcomes macro-

vascolari nè nella mortalità per tutte le cause (8).

Una recente metanalisi che ha analizzato 47 studi, per un totale di 37.650 pazienti (16.037 in terapia con SU di seconda o terza generazione e 21.613 con altri farmaci), non ha mostrato alcuna associazione tra uso di SU e incremento di mortalità per tutte le cause (RR 1,12 [0,96-1,30]) o di mortalità CV (RR 1,12 [0,87-1,42]) (9). Altre metanalisi hanno considerato questo tema, ed alcune di esse hanno identificato un incremento del rischio di eventi CV e della mortalità totale legato all'uso di SU (10). Questi risultati contraddittori possono essere spiegati con l'inclusione o l'esclusione, nella analisi, di studi con SU di prima generazione, studi osservazionali e studi a breve termine (9).

Riassumendo, non sono sicuramente descritti effetti favorevoli delle SU sulla mortalità per tutte le cause, mentre il dibattito sulla sicurezza CV di questa classe di farmaci è probabilmente superato alla luce dell'entrata nel mercato di nuovi farmaci caratterizzati da un profilo di sicurezza sicuramente migliore.

### Tiazolidinedioni (TZD)

I TZD sono farmaci antidiabetici di elevata efficacia (riduzione media di HbA1c > 1-2%), che aumentano la sensibilità all'insulina. Il trial PROactive (11), uno studio randomizzato placebo-controllato che ha valutato il trattamento con pioglitazone in pazienti con DT2 e associata malattia macro-vascolare, pur non raggiungendo la significatività statistica per l'endpoint primario (outcome composito per eventi macro-vascolari) ha tuttavia dimostrato risultati statisticamente significativi in termini di riduzione del rischio di endpoint secondario composito (mortalità per tutte le cause, infarto miocardico

e ictus non fatale). Tuttavia, i dati derivati da uno sottogruppo consistente di pazienti del PROactive (74%) che ha proseguito l'osservazione per un periodo medio di 7,8 anni, non hanno evidenziato nessuna differenza nella mortalità totale (RR 0,93 [0,84-1,04],  $p=0,23$ ) e CV (RR 0,91 [0,80-1,05],  $p=0,19$ ), suggerendo che l'effetto protettivo osservato nello studio originario non si mantenga nel tempo (12). Il PROactive ha inoltre documentato un incremento dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco nel braccio in trattamento con pioglitazone senza, tuttavia, che vi fosse un aumento della mortalità ad esso correlata. Uno studio retrospettivo condotto nel Regno Unito su 91.521 pazienti afferenti al servizio sanitario tra il 1990 e il 2005 ha documentato una ridotta mortalità per tutte le cause in coloro che assumevano pioglitazone rispetto a metformina (13). Alcune metanalisi hanno, però, confermato l'incremento del rischio per scompenso cardiaco nei soggetti diabetici in trattamento con pioglitazone (14); sebbene questo sia verosimilmente legato all'effetto di ritenzione idrica, gli attuali standard di cura ne controindicano l'uso nei pazienti con insufficienza cardiaca o a rischio per tale complicanza.

Per quanto riguarda l'altro farmaco della classe, il rosiglitazone, una metanalisi condotta da Nissen et al. nel 2007 dimo-

strava come il rischio CV aumentasse del 43% se paragonato alla terapia ipoglicemizzante tradizionale o all'insulina, mentre il rischio di decesso per cause CV veniva definito 'borderline', essendo l'intervallo di confidenza a cavallo dell'unità (RR 1,64, [0,98-2,74],  $p=0,06$ ) (15). Sebbene l'analisi *ad interim* del trial RECORD (16) non abbia confermato questi dati, a seguito della dubbia sicurezza di questo farmaco sul miocardio, le principali linee guida internazionali ne sconsigliano l'impiego terapeutico dal 2008; in Italia, il rosiglitazone non è più disponibile sul mercato.

In conclusione, la letteratura disponibile non sembrerebbe suggerire che il pioglitazone eserciti un effetto protettivo sulla mortalità totale.

### Gliptine (inibitori della dipeptidil peptidasi-IV)

Gli inibitori della dipeptidil peptidasi-IV (DPP-IV), immessi sul mercato alcuni anni fa, sono oggi ampiamente usati in monoterapia ed in associazione ad altri agenti orali e/o ad insulina nei pazienti con DT2. Essi sono efficaci come la metformina nel ridurre la glicemia (riduzione media di  $HbA1c > 0,5-1\%$ ); inoltre sono estremamente maneggevoli dal punto di vista clinico, dato il basso rischio di ipoglicemia, l'effetto sostanzialmente neutro sul peso ed

**Tabella I - Effetto delle principali classi di farmaci ipoglicemizzanti su outcome di mortalità.**

Farmaco	Mortalità per tutte le cause	Mortalità CV
Metformina	↓ = =	↓ = =
Sulfoniluree	= = =	= = ↑
Tiazolidinedioni	= = =	= = =
DPP-IV inibitori	↓ = =	↓ = =
Analoghi del GLP-1	↓ ↓ =	↓ ↓ =
SGLT2 inibitori	↓ ↓	↓ ↓
Insulina	= = =	= = =

Il numero delle frecce indica la forza dell'evidenza, desunta dalla letteratura scientifica disponibile.

il buon profilo di sicurezza in pazienti con insufficienza renale e/o epatica.

Piccoli studi su pazienti ad alto rischio CV (pregressa sindrome coronarica acuta) e studi di fase II e III avevano suggerito che gli inibitori della DPP-IV potessero esercitare un'azione cardioprotettiva (17). Inoltre numerose evidenze, anche *in vitro*, hanno mostrato effetti pleiotropici su vari organi (ad es. sistema nervoso centrale, rene, sistema immunitario), suscitando aspettative forse eccessive su "hard endpoints" quali la riduzione della mortalità CV e della mortalità per tutte le cause. Queste premesse, oltre all'obbligo sancito dalle autorità regolatorie (FDA/EMA), per tutti i farmaci antidiabetici di nuova commercializzazione, di mostrare una non inferiorità rispetto ai farmaci tradizionali in termini di sicurezza CV, hanno condotto al disegno e alla conduzione di grandi studi prospettici controllati randomizzati, con alogliptin (EXAMINE) (18), saxagliptin (SAVOR-TIMI 53) (19) e sitagliptin (TECOS) (20); lo studio con linagliptin (CARMELINA) è attualmente in corso. I principali dati derivati da questi trial riguardano, per disegno sperimentale, la morbilità e la mortalità CV; di conseguenza, meno è noto sul loro effetto su altre cause di mortalità.

In EXAMINE, sono stati inseriti pazienti affetti da DT2 che avevano presentato una sindrome coronarica acuta nelle 3-4 settimane precedenti l'arruolamento e che non avevano raggiunto, con la terapia di base, inclusa l'insulina, un controllo ottimale della glicemia (HbA1c >6,5%); sono stati arruolati anche pazienti con grave insufficienza renale cronica, con un aggiustamento posologico. Lo studio ha dimostrato la non inferiorità del farmaco rispetto al placebo, considerando che, in entrambi i gruppi, circa il 12% ha raggiunto nei 18 mesi di follow-up l'endpoint primario (MACE: morte CV, infarto e ictus

non fatali). Similmente, non si evidenziava alcuna differenza nell'endpoint secondario, che includeva mortalità CV (RR 0,85 [0,66-1,10],  $p=0,21$ ) e mortalità per tutte le cause (RR 0,88 [0,71-1,09],  $p=0,23$ ).

Contemporaneamente ai risultati dell'EXAMINE, sono stati presentati i risultati dello studio SAVOR-TIMI 53, che ha testato il saxagliptin in oltre 16.000 pazienti ad elevato rischio CV. I risultati sono stati simili a quelli dell'EXAMINE, e l'incidenza degli endpoint è risultata sovrapponibile nei due bracci; in particolare non si documentavano differenti tassi di mortalità per tutte le cause (RR 1,11 [0,96-1,27],  $p=0,15$ ). Lo studio ha però documentato un aumento degli episodi di ipoglicemia e, inaspettatamente, dei ricoveri per scompenso cardiaco, ma non della mortalità ad esso associata, nei pazienti randomizzati a saxagliptin.

Più recentemente, lo studio TECOS ha confermato la sicurezza del sitagliptin sia in termini di mortalità CV che di mortalità totale, la cui incidenza è stata rispettivamente 5,0% (placebo) *vs* 5,2% (sitagliptin) e 7,5% (placebo) *vs* 7,3% (sitagliptin).

Diversi studi hanno inoltre confrontato gli inibitori della DPP-IV con altri ipoglicemizzanti orali o con insulina, in termini di effetti sulla mortalità. Per quanto riguarda sitagliptin, nel 2014 è stato condotto un ampio studio retrospettivo su una coorte danese (21), che ha coinvolto un totale di 84.756 pazienti, di cui 1.228 (1,4%) hanno ricevuto sitagliptin in monoterapia mentre i restanti 83.528 (98,6%) hanno assunto metformina. Sulla base di modelli di regressione Cox aggiustati per sesso, età e durata del diabete, il trattamento con sitagliptin era associato ad un aumento del rischio di mortalità per tutte le cause rispetto alla metformina (RR 1,60 [1,18-2,18],  $p=0,003$ ); tuttavia, quando al modello si aggiungevano la comorbilità CV e la

farmacoterapia concomitante, i risultati non erano significativamente diversi tra i due gruppi.

Altri studi, invece, sembrano suggerire una più franca tendenza alla riduzione della mortalità: uno studio condotto a Taiwan, che ha esaminato 10.089 coppie di pazienti trattati con DPP-IV inibitori o SU in add-on alla metformina, ha evidenziato un rischio più basso di mortalità per tutte le cause (RR 0,63 [0,55-0,72]), MACE (RR 0,68 [0,55-0,83]), ictus ischemico (RR 0,64 [0,51-0,81]) per le gliptine, senza effetti sul rischio di infarto miocardico e di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (22). In un recente studio svedese sono stati identificati, tra i pazienti con DT2, gli utilizzatori di nuovi farmaci ipoglicemizzanti orali, ovvero gli inibitori della DPP-IV o gli inibitori del co-trasportatore sodio glucosio di tipo 2 (SGLT2i, solo dapagliflozin era disponibile in Svezia durante il periodo in studio), per un confronto 1:1 con la terapia insulinica. I dati hanno evidenziato come questi ipoglicemizzanti orali di nuova generazione, rispetto all'insulina, siano associati a minore rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità CV ed eventi ipoglicemici severi; in particolare, dapagliflozin era associato a un rischio minore di mortalità per tutte le cause e mortalità CV, mentre gli inibitori della DPP-IV solo ad un ridotto rischio di mortalità per tutte le cause (RR 0,59 [0,51-0,67]) (23). Una recente, ampia metanalisi (36 trial randomizzati, 54.664 pazienti analizzati) ha nuovamente ribadito la neutralità dei DPP-IV inibitori sulla mortalità per tutte le cause (RR 1,03 [0,95-1,12]) (24). Va inoltre sottolineato come questa classe di farmaci risulti efficace, in termini di riduzione di mortalità CV, in popolazioni ad aumentato rischio, come suggerito da studi condotti in soggetti con insufficienza renale terminale (25) o in anziani (26).

In merito all'uso in soggetti affetti da scompenso cardiaco, le riserve sono in parte sciolte: in una vasta coorte di pazienti (n=1.499.650) (27) l'uso dei DPP-4 inibitori o degli agonisti del GLP-1 non si associava ad un aumento del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto alle più comuni associazioni di farmaci antidiabetici orali. Un recente studio italiano che ha esaminato retrospettivamente la ospedalizzazione per scompenso attraverso la valutazione di dati amministrativi, oltre a non evidenziare un aumento di questi eventi, riporta una riduzione della mortalità per tutte le cause del 6% nei pazienti trattati con gliptine (28). Tuttavia l'FDA raccomanda cautela nell'impiego di alogliptin e, in particolare, di saxagliptin in soggetti affetti da cardiopatia o malattia renale cronica (29).

In fase post-marketing, alcune segnalazioni sporadiche hanno sollevato qualche perplessità in merito agli effetti avversi a carico del pancreas, associando l'uso di questi composti a condizioni quali pancreatite o neoplasia pancreatiche, entrambe gravate da un aumento del rischio di morte. Tuttavia, i dati ad oggi disponibili sono rassicuranti. Una metanalisi di studi clinici randomizzati di durata superiore alle 12 settimane in cui sono stati inclusi 109 trial, con un'esposizione di 45.239 pazienti/anno, ha mostrato come il trattamento con gliptine non si associ a un incremento dei casi di pancreatite rispetto al gruppo di controllo (30); inoltre, i tre studi di outcome CV sopra descritti hanno confermato l'assenza di rischio di sviluppare neoplasie pancreatiche.

Collettivamente, questi risultati, sebbene in parte abbiano disatteso le aspettative di una superiorità delle gliptine in termini di riduzione di mortalità CV e per tutte le cause, hanno notevolmente rassicurato sul profilo di sicurezza di questi farmaci, ren-

dendoli uno strumento prezioso nell'armamentario terapeutico del DT2.

### Agonisti del recettore del GLP-1

Gli agonisti del GLP-1, come gli inibitori del DPP-IV, agiscono sul sistema incretinico; rispetto alle gliptine, sono più efficaci nel ridurre la HbA1c, inducono un significativo calo del peso corporeo ed esercitano effetti benefici anche su pressione arteriosa e frequenza cardiaca. Sono farmaci iniettivi sottocutanei e si distinguono in base alla loro durata d'azione ("long e short-acting"), agendo con maggiore efficacia, rispettivamente, su glicemia a digiuno e glicemia post-prandiale. Anche per questa classe, la maggior parte dei dati relativi alla mortalità si riferisce agli eventi CV; le informazioni disponibili derivano da studi di fase II-III (31) e, con maggiore forza in termini di evidenza, dai trial CV condotti con liraglutide [LEADER (32)], lixisenatide [ELIXA (33)] e semaglutide [SUSTAIN-6 (34)].

Nel LEADER, l'endpoint primario era un composito di mortalità CV, infarto non fatale e ictus non fatale. L'analisi principale di non inferiorità evidenziava l'assoluta sicurezza del farmaco per gli eventi CV maggiori, mentre l'analisi secondaria mostrava riduzioni significative anche per la mortalità totale (RR 0,85 [0,74-0,97],  $p=0,02$ ) e CV (RR 0,78 [0,66-0,93],  $p=0,007$ ). Era descritto anche un trend, non significativo per il basso numero di eventi registrati, verso la riduzione di infarto, ictus e ricoveri per scompenso cardiaco.

Nello studio ELIXA, in 6.078 pazienti con recente sindrome coronarica acuta, il trattamento con lixisenatide non era associato ad alcuna variazione dell'incidenza di eventi CV maggiori o di mortalità per tutte le cause (RR 0,94, [0,78-1,13]), conferman-

do la sicurezza degli agonisti del GLP-1. Lo studio SUSTAIN ha dato risultati analoghi allo studio LEADER.

Valutando questi studi nel loro insieme, una metanalisi riporta una significativa riduzione della morte per tutte le cause (RR 0,90 [0,82-0,98]) e della mortalità CV (RR 0,84 [0,73-0,97]) (35). Un'ulteriore recente metanalisi, che ha analizzato 8 trial randomizzati, in doppio cieco contro placebo, con un totale di 21.135 pazienti ad elevato rischio CV, ha confermato la riduzione della mortalità per tutte le cause (RR 0,89 [0,81-0,99]), ma non della mortalità CV (36).

Un recente studio real-life basato su un'esposizione totale superiore a 66.000 persone/anno, mostra come i pazienti con DT2 trattati con analoghi del recettore del GLP-1 presentino una più bassa probabilità di morire per qualsiasi causa rispetto ai controlli trattati con terapia ipoglicemizzante convenzionale (37); la significatività si mantiene anche aggiustando per covariate quali sesso, età, BMI, durata del diabete, HbA1c, fumo e comorbidità associate (RR 0,64 [0,56-0,74]). Inoltre, anche nei pazienti senza storia di malattia CV (popolazione a basso rischio) è stata confermata una significativa riduzione della mortalità per qualsiasi causa (RR 0,64 [0,53-0,76]); questi benefici erano più evidenti per liraglutide ed exenatide. Concludendo, con la cautela dovuta alla scarsità delle osservazioni a lungo termine sinora disponibili per questa classe di farmaci, gli analoghi del recettore del GLP-1 non comportano un eccesso di rischio di mortalità; rispetto agli inibitori del DPP-IV, con maggiori evidenze per liraglutide, sembrano essere associati a una riduzione della morbidità e mortalità CV.

### SGLT2 inibitori

Il primo studio pubblicato che ha valutato un outcome CV in pazienti trattati con

SGLT2 inibitori è lo studio EMPAREG OUTCOME (38), condotto con empagliflozin in pazienti con pregressi eventi cardiovascolari; esso ha mostrato, rispetto al placebo, una riduzione del 14% degli eventi cardiovascolari maggiori, una riduzione del 38% della mortalità CV e del 32% della mortalità totale. L'entità di tali risultati, mai osservati con altri farmaci ipoglicemizzanti, hanno indotto le autorità regolatorie a stilare una opzione di uso preferenziale di empagliflozin in pazienti con pregressi eventi CV maggiori. Dato che la riduzione della mortalità CV si verificava già nei primi mesi, in concomitanza con una significativa riduzione dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca, l'ipotesi di un effetto emodinamico piuttosto che un effetto anti-aterogenico del farmaco sembra prevalere. Questo può essere attribuito all'attività diuretica (natriuretica/osmotica) dell'inibitore SGLT2, che accompagna l'effetto farmacologico gluco-retico.

Un'ampia metanalisi del 2016 sembra suggerire come la cardioprotezione, ma anche la riduzione di mortalità per tutte le cause, possa essere un effetto di classe (39); i dati provengono da sei studi registrativi (37.525 partecipanti) e 57 trial pubblicati (33.385 partecipanti), che hanno fornito evidenze per sette diverse gliflozine. Gli SGLT2 inibitori proteggono efficacemente contro il rischio di eventi CV maggiori (RR 0,84 [0,75-0,95]  $p=0,006$ ), morte CV (RR 0,63 [0,51-0,77]  $p<0,0001$ ), insufficienza cardiaca (RR 0,65 [0,50-0,85]  $p=0,002$ ) e morte per qualsiasi causa (RR 0,71 [0,61-0,83]  $p<0,0001$ ). Monami et al. (40) hanno riportato conclusioni equivalenti in una metanalisi comprendente 71 trials nella quale il trattamento con SGLT2 inibitori si associava a riduzione significativa della mortalità per tutte le cause (RR 0,70 [0,59-0,83]  $p<0,001$ ) e CV (RR 0,43 [0,36-0,53]  $p<0,001$ ). Tuttavia è necessario

attendere il completamento dei trial di outcome CV in corso per canagliflozin (CANVAS) e per dapagliflozin (DECLARE), che chiariranno se l'entità del beneficio possa essere paragonabile ad empagliflozin.

Una nota rassicurante in merito ad un numero basso di casi di chetoacidosi diabetica euglicemica, condizione potenzialmente fatale, che è stata registrata, seppure raramente, nei pazienti che ricevono il trattamento con SGLT2 inibitori. Tale aumento di rischio non è stato osservato in studi clinici randomizzati, e sembra essere il risultato di un uso incongruo di questi farmaci in pazienti con diabete tipo 1 (41); infatti, se usati in associazione all'insulina, una eccessiva riduzione della dose di insulina, necessaria per evitare l'ipoglicemia, può portare a insufficiente soppressione della lipolisi e della chetogenesi (42).

Riassumendo, la riduzione della mortalità CV osservata con empagliflozin (e presumibilmente con altri agenti della stessa classe) rende questa molecola ideale nei pazienti in prevenzione secondaria; ciò non esclude, ovviamente, la potenziale utilità anche in prevenzione primaria, ma non disponiamo di alcuna evidenza di protezione CV o di effetti sulla mortalità in questi soggetti.

## Insulina

Negli ultimi anni la letteratura è stata "inondata" di studi retrospettivi che affermano che il trattamento con insulina, potente fattore di crescita, nei pazienti con DT2 si associa ad un aumento del rischio di morbilità e mortalità CV (43, 44); le informazioni provenienti da studi randomizzati controllati escludono, tuttavia, la presenza di problemi di sicurezza CV secondari alla terapia insulinica. L'effetto a lungo termine dell'insulina sugli outcomes CV è stato esplorato nello studio UKPDS (8), dove gli eventi CV nel gruppo

in terapia con insulina non erano diversi da quelli osservati con altri farmaci. Nello studio DIGAMI, in diabetici con recente infarto del miocardio, il miglioramento del controllo glicemico ottenuto con una terapia insulinica intensiva ha determinato una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (45).

Nell'esaminare il rapporto tra insulina e mortalità nel DT2, va precisato che diversi fattori confondenti possono limitare l'interpretazione dei dati degli studi osservazionali: ad esempio, la terapia con insulina può essere un indicatore della gravità della malattia stessa, dato che i pazienti ai quali viene prescritta spesso hanno una lunga durata di malattia, una storia di fallimenti terapeutici con altri farmaci, o presentano comorbidità, tutti elementi difficili da segregare in grandi banche dati (46). Una recente metanalisi su 20 studi randomizzati controllati ha indicato un effetto neutro del trattamento con insulina sulla mortalità per tutte le cause, sia rispetto alla terapia con altri farmaci ipoglicemizzanti (RR 0,99 [0,90-1,09]), sia rispetto al placebo o alla sola dieta (RR 0,92 [0,80-1,07]) (47). Questi risultati sulla mortalità totale sono stati confermati anche da un'altra recente

metanalisi in cui l'insulina si rivelava come il trattamento più efficace nel ridurre la HbA1c, anche se a fronte di un più elevato rischio di ipoglicemia (48).

Essendo l'insulina un potente fattore di crescita, numerosi studi hanno indagato l'associazione fra l'utilizzo di questo farmaco (soprattutto degli analoghi a lunga durata di azione) e l'incidenza di cancro. Una recente metanalisi che ha raggruppato 16 studi di coorte e 3 caso-controllo con insulina Detemir o Glargine, conclude che i dati attualmente disponibili non sono sufficienti a fugare completamente i dubbi sulla relazione fra terapia insulinica e incidenza di cancro, specialmente se si prende in considerazione il cancro della mammella (49).

Possiamo però guardare con sicurezza ai risultati degli studi registrativi per insulina Degludec (50) che, essendo entrata in commercio relativamente di recente, ha dovuto dimostrare con studi dedicati la sua sicurezza CV.

In conclusione, gli studi a disposizione, anche per l'enorme numero dei fattori confondenti coinvolti, non autorizzano a considerare la terapia insulinica come un fattore in grado di aumentare la morbilità e la mortalità CV e per tutte le cause.

#### RIASSUNTO

Il diabete è gravato da un eccesso di mortalità che riconosce numerose concause. Studi epidemiologici, condotti anche in Italia, hanno mostrato come, sebbene il trend sia in declino, pazienti portatori di diabete tipo 1 e tipo 2 abbiano, rispettivamente, un tasso di mortalità di almeno 2 e 1,5 volte maggiore rispetto ai soggetti non diabetici. Vista l'elevata prevalenza di morbilità e mortalità cardiovascolare, l'attenzione del clinico è quasi esclusivamente volta, oltre al controllo della glicemia, al trattamento dei fattori di rischio classici (obesità, ipertensione, dislipidemia). In realtà il diabete è caratterizzato da una serie ampia ed eterogenea di comorbidità, dalla insufficienza renale cronica, al cancro, alla steatosi/fibrosi epatica, che influenzano pesantemente la prognosi *quoad vitam* dei pazienti. Questo aspetto spesso non è oggetto della necessaria attenzione negli studi controllati, condotti in modo pressoché esclusivo in soggetti con diabete tipo 2, dove la mortalità totale è generalmente parte di un *outcome* composito che include anche gli eventi cardiovascolari, o rappresenta un *outcome* secondario dello studio.

Lo scopo di questa rassegna è quello di presentare le ultime evidenze riguardanti l'impatto delle diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti, orali ed iniettivi, sulla mortalità per tutte le cause.

**Parole chiave:** *Mortalità per tutte le cause, Diabete tipo 1, Diabete tipo 2, Farmaci antidiabetici.*

## Bibliografia

- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond. Engl.* 1998; 352: 854-65.
- Hong J, et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013; 36: 1304-11.
- Mannucci E, Monami M, Masotti G, Marchionni N. All-cause mortality in diabetic patients treated with combinations of sulfonylureas and biguanides. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004; 20: 44-7.
- Lamanna C, Monami M., Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2011; 13: 221-8.
- Lalau J-D, Kajbaf F, Protti A, Christensen MM, Broe M-ED, Wiernsperger N. Metformin-associated lactic acidosis (MALA): moving towards a new paradigm. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; Apr 17. doi: 10.1111/dom.12974.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 4: CD002967.
- Raee MR, et al. All-Cause and Cardiovascular Mortality following Treatment with Metformin or Glyburide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch. Iran. Med.* 2017; 20: 141-6.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet Lond. Engl.* 1998; 352: 837-53.
- Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials. *PLoS Med.* 2016; 13: e1001992.
- Monami M, Genovese S, Mannucci E. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15: 938-53.
- Dormandy JA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet Lond. Engl.* 2005; 366: 1279-89.
- Erdmann E, Harding S, Lam H, Perez A. Ten-year observational follow-up of PROactive: a randomized cardiovascular outcomes trial evaluating pioglitazone in type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2016; 18: 266-73.
- Tzoulaki I, et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ.* 2009; 339: b4731.
- Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007; 298: 1180-8.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2457-71.
- Home et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Lond. Engl.* 2009; 373: 2125-35.
- Read PA, Khan FZ, Heck PM, Hoole SP, Dutka DP. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2010; 3: 195-201.
- White WB, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1327-35.
- Scirica BM, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1317-26.
- Green JB, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 232-42.
- Scheller NM, Mogensen UM, Andersson C, Vaag A, Torp-Pedersen C. All-cause mortality and cardiovascular effects associated with the DPP-IV inhibitor sitagliptin compared with metformin, a retrospective cohort study on the Danish population. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16: 231-6.
- Ou S-M, et al. Effects on Clinical Outcomes of Adding Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors Versus Sulfonylureas to Metformin Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann. Intern. Med.* 2015; 163: 663-72.
- Nyström T, Bodegard J, Nathanson D, Thureson M, Norhammar A, Eriksson JW. Novel oral glucose-lowering drugs are associated with lower risk of all-cause mortality, cardiovascular events and severe hypoglycaemia compared with insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19: 831-41.
- Rehman MB, et al. Efficacy and safety of DPP-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: Meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Diabetes Metab.* 2017; 43: 48-58.
- Chan S-Y, Ou S-M, Chen Y-T, Shih C-J. Effects of

- DPP-4 inhibitors on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease. *Int. J. Cardiol.* 2016; 218: 170-5.
26. Gokhale M, et al. No increased risk of cardiovascular events in older adults initiating dipeptidyl peptidase-4 inhibitors vs therapeutic alternatives. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; 19: 970-8.
  27. Filion KB, et al. A Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374: 1145-54.
  28. Giorda CB, et al. Hospitalisation for heart failure and mortality associated with dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitor use in an unselected population of subjects with type 2 diabetes: a nested case-control study. *BMJ Open.* 2015; 5: e007959.
  29. C. for D.E. and Research. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. [Online]. Available at: [https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm\\_486096.htm](https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm_486096.htm). [Accessed: 08-May-2017].
  30. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and pancreatitis risk: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16: 48-56.
  31. Marso SP, et al. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2011; 8: 237-40.
  32. Marso SP, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 311-22.
  33. Pfeffer MA, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2247-57.
  34. Marso SP, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 1834-44.
  35. Zhang Z, et al. Incretin-based agents in type 2 diabetic patients at cardiovascular risk: compare the effect of GLP-1 agonists and DPP-4 inhibitors on cardiovascular and pancreatic outcomes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017; 16: 31.
  36. Peterson S, Barry A. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on all-cause mortality and cardiovascular outcomes: A meta-analysis. *Curr. Diabetes Rev.* 2017; Apr 14. doi: 10.2174/1573399813666170414101450.
  37. Toulis KA, et al. All-cause mortality in patients with diabetes under glucagon-like peptide-1 agonists: A population-based, open cohort study. *Diabetes Metab.* 2017; 2017; 43: 211-6.
  38. Zinman B, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2117-28.
  39. Wu JHY, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4: 411-9.
  40. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Effects of SGLT-2 inhibitors on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Diabetol.* 2017; 54: 19-36.
  41. Goldenberg RM, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin. Ther.* 2016; 38: 2654-64.
  42. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern With SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care.* 2015; 38: 1638-42.
  43. Roumie CL, et al. Association between intensification of metformin treatment with insulin vs sulfonylureas and cardiovascular events and all-cause mortality among patients with diabetes. *JAMA.* 2014; 311: 2288-96.
  44. Pau SK I, Klein K, Maggs D, Best JH. The association of the treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide or insulin with cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a retrospective observational study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2015; 14: 10.
  45. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ.* 1997; 314: 1512-5.
  46. Mannucci E, Ferrannini E. Cardiovascular safety of insulin: between real world data and reality. *Diabetes Obes. Metab.* 2017; Apr 13. doi: 10.1111/dom.12967.
  47. Erpeldinger S, et al., Efficacy and safety of insulin in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Endocr. Disord.* 2016; 16: 39.
  48. Anyanwagu U, Mamza J, Donnelly R, Idris I. Comparison of cardiovascular and metabolic outcomes in people with type 2 diabetes on insulin versus non-insulin glucose-lowering therapies (GLTs): A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016; 121: 69-85.
  49. Wu JW, Filion KB, Azoulay L, Doll MK, Suissa S. Effect of Long-Acting Insulin Analogs on the Risk of Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Diabetes Care.* 2016; 39: 486-94.
  50. Kalra S. Auxiliendo, Primum Non Nocere: A Preliminary View of the DEVOTE Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord* 2017; 8: 213-7 erratum to: *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord.* 2017; 8: 219.