

**NUOVI FARMACI**

# NUOVI IPOGLICEMIZZANTI E PROTEZIONE CARDIOVASCOLARE

## New hypoglycemic drugs and cardiovascular protection

**LAURA BERTOCCINI, MARCO GIORGIO BARONI***Sezione di Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale,  
Sapienza Università di Roma***SUMMARY**

The risk of cardiovascular disease (CVD) (myocardial infarction, stroke, peripheral vascular disease) is twice in type 2 diabetes (T2D) patients compared to non-diabetic subjects. Furthermore, cardiovascular disease (CV) is the leading cause of death in patients with T2D.

In the last years several clinical intervention studies with new anti-hyperglycaemic drugs have been published and they have shown a positive effect on mortality and cardiovascular risk in T2D patients. In particular, these studies evaluated sodium/glucose-2 cotransporter inhibitors (SGLT2i) and GLP-1 receptor agonists (GLP-1RA).

In secondary prevention, it was demonstrated that SGLT2i and GLP-1RA drugs reduce CV events and mortality, and new guidelines consider these drugs as first-choice (after metformin) in T2D treatment; the mechanisms involved are not yet fully understood, but they appear to be both "glycemic" and "extra-glycemic".

In this revision we will examine the principal results of the clinical trials on SGLT2i and GLP-1RA, their clinical relevance in term of treatment of type 2 diabetes, and we will discuss how these drugs may exert their cardiovascular protective effects.

**Keywords:** *Cardiovascular disease, heart failure, type 2 diabetes, sodium/glucose-2 cotransporter inhibitors (sglt2i), GLP-1 receptor agonists (glp-1ra).*

**Rischio cardiovascolare nel diabete**

Le persone con diabete di tipo 2 (DT2) hanno un rischio di malattie cardiovascolari (CVD) (infarto miocardico, ictus, malat-

tia vascolare periferica) superiore di due o più volte rispetto a soggetti non diabetici, e la malattia cardiovascolare costituisce la principale causa di morte nei pazienti con DT2 (1). Gli studi clinici d'intervento (2-5) hanno costantemente dimostrato che l'abbassamento di HbA1c nei pazienti con DT2 ha solo un modesto (2, 3) o nessun effetto (4, 5) sulla riduzione del rischio cardiovascolare (CV). Al contrario, la correzione dei fattori di rischio CV tradiziona-

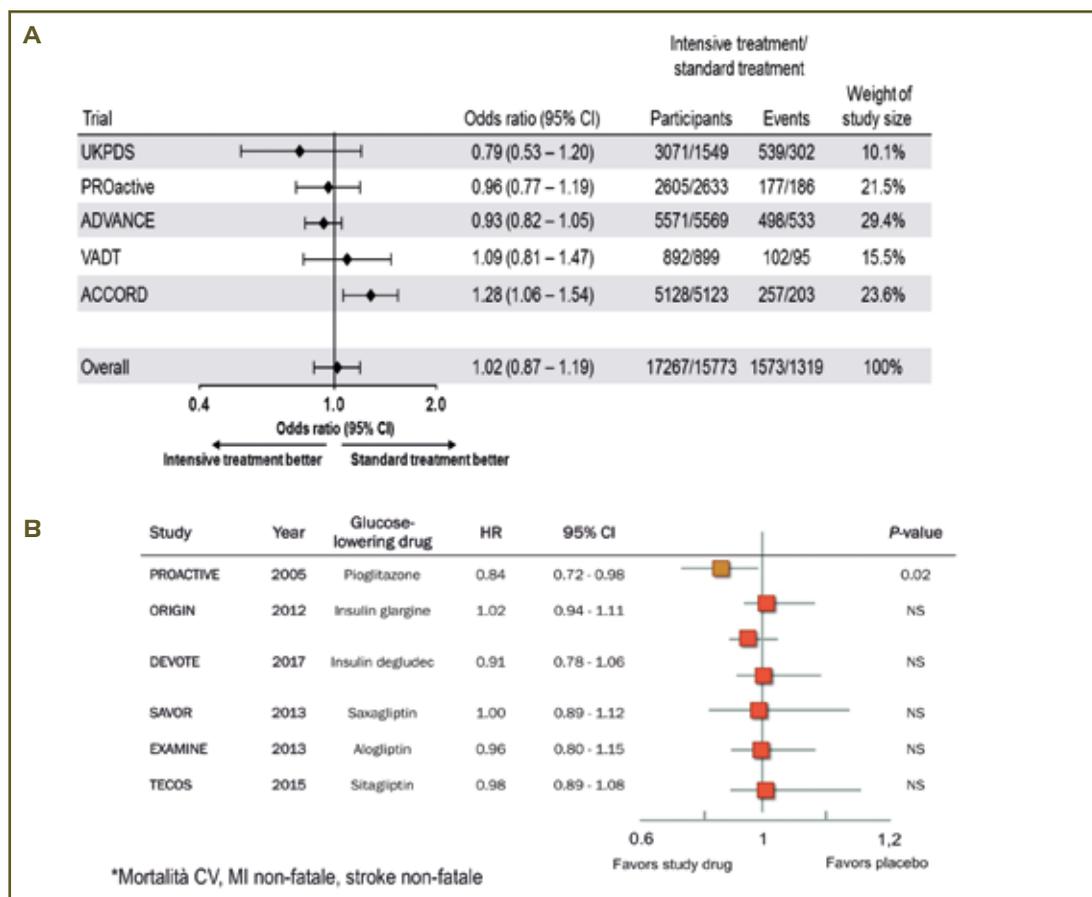
*Indirizzo per la corrispondenza*

Prof. Marco Giorgio Baroni,  
Sezione di Endocrinologia,  
Dipartimento di Medicina Sperimentale,  
Sapienza Università di Roma  
E-mail: marco.baroni@uniroma1.it

li, ad esempio pressione sanguigna e colesterolo, riduce marcatamente il rischio di CVD e la mortalità nei pazienti con DT2.

L'iperglicemia, infatti, è un debole fattore di rischio per CVD (5, 6) e i grandi trials d'intervento (2-4) mirati al trattamento intensivo della glicemia non sono riusciti a ridurre significativamente il rischio CV e la mortalità (Figura 1A), soprattutto in studi di prevenzione secondaria. Inoltre, negli studi di prevenzione primaria come UKPDS (5) e Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) (7), sono stati necessari 10 anni per osservare un beneficio CV associato al miglioramento del controllo glicemico.

Anche trials più recenti con nuove classi di farmaci come gli inibitori delle dipeptidil-peptidasi 4 (DPP4) o le nuove insuline non sono riusciti a dimostrare effetti positivi sulla riduzione di mortalità e rischio CVD (Figura 1B). Va ricordato che l'FDA (Food and Drug Administration) negli USA impone di studiare gli effetti cardiovascolari e di mortalità di tutti i nuovi farmaci per il diabete, dopo l'esperienza negativa osservata nello studio del rosiglitazone (8). Tutti i nuovi farmaci devono essere studiati in popolazioni ad alto rischio cardiovascolare, per dimostrare la sicurezza del farmaco.



**Figura 1** - Riduzione della Glicemia: Trattamento Intensivo vs Standard. Mortalità da tutte le cause (A) Effetto su MACE\* di Pioglitazone, DPP4-i e Insulina (B).

Solo lo studio Proactive con il pioglitazone (9) ha dimostrato un effetto positivo sugli *end-point* secondari (*Figura 1B*), che era il 3 point MACE (Major Cardiovascular Events) costituito da infarto, stroke e mortalità CV. Tuttavia il disegno dello studio, che aveva inserito anche la malattia vascolare periferica tra gli *end-point* primari, ha impedito che il risultato fosse significativo.

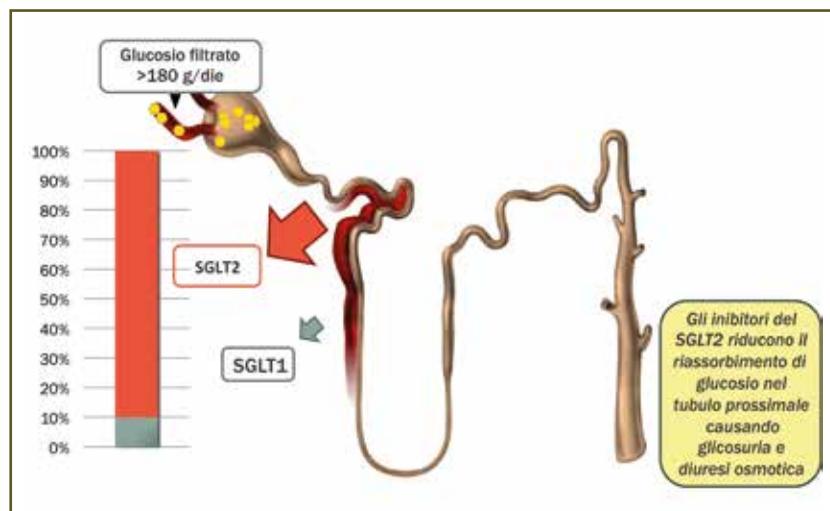
Un intervento multifattoriale, invece, mirato alla riduzione di diversi fattori di rischio CV, si è dimostrato efficace nella riduzione degli eventi CV e nella mortalità nel diabete (10). La spiegazione risiede probabilmente nel comune denominatore di molti dei fattori di rischio CV, quali ipertensione, dislipidemia e adiposità addominale, che è l'insulino-resistenza. Farmaci che hanno effetto solo sulla riduzione della glicemia, come le sulfaniluree, l'insulina e i DPP4-i, senza avere effetti sugli altri fattori di rischio, sono destinati a fallire nella riduzione del rischio CV. In questo senso è spiegabile il risultato, anche se parziale, del pioglitazone (9), che agendo sull'insulino-resistenza e correggendo alcune delle sue componenti (come ipertensione e di-

slipidemia, oltre al controllo glicemico), è riuscito a ridurre il numero di eventi nei pazienti trattati.

Negli ultimi anni, con grande sorpresa della comunità scientifica, sono stati pubblicati una serie di studi clinici di intervento con nuovi farmaci per il diabete che hanno dimostrato un effetto positivo sulla mortalità e sul rischio cardiovascolare nel diabete. Questi studi hanno riguardato in particolare gli effetti sul rischio CV dei farmaci inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio-2 (sodium-glucose cotransporter 2 o SGLT2) e degli analoghi del GLP1 (glucagon-like peptide-1).

### Inibitori del cotrasportatore Sodio/Glucosio-2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2 SGLT2I)

In condizioni normali il rene è in grado di riassorbire tutto il glucosio filtrato, e lo fa attraverso due cotrasportatori sodio/glucosio, l'SGLT2 nel tubulo prossimale e l'SGLT1 nel suo tratto più distale. Circa il 90% del glucosio filtrato viene riassorbito dagli SGLT2, e il restante 10% dagli SGLT1. Il risultato netto è l'assenza di glicosuria e



**Figura 2** - Azioni dei cotrasportatori Sodio/glucosio.

il recupero del glucosio filtrato (*Figura 2*). Nel diabete si è osservato che la capacità riassorbitiva degli SGLT2 è persino superiore ai soggetti normali, risultando quindi in una maggiore attività e un ulteriore aumento della glicemia. È stato ipotizzato che attraverso l'inibizione di questi cotrasportatori si potesse "forzare" una perdita di glucosio nelle urine, riducendo quindi la glicemia plasmatica. Gli studi clinici hanno effettivamente dimostrato la grande efficacia anti-iperglicemica di questi farmaci (11). Come tutti i nuovi farmaci, anche per gli inibitori dell'SGLT2, detti anche glicofline, è stato necessario effettuare studi clinici sul rischio cardiovascolare. Il primo studio ad essere pubblicato è stato L'EMPAREG-CV outcome (12), studio di intervento con l'inibitore dell'SGLT2 Empagliflozin contro placebo e trattamento standard, effettuato in una coorte di 7.020 pazienti con DT2 ad alto rischio cardiovascolare (con pregressi eventi o con multipli fattori di rischio CV). Il dato dello studio EMPAREG è stato sorprendente: si è osservata una riduzione della morte cardiovascolare del 38%, delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco del 35%, e della morte da tutte le cause del 32%. Mai nessun trial nel diabete aveva dato risultati così significativi, tra l'altro l'effetto degli SGLT2i si osservava già nei primi 3 mesi di trattamento, suggerendo un meccanismo non esclusivamente collegato alla riduzione glicemica. L'HbA1c, infatti, mostrava un differenza di solo -0.5% tra i due bracci, differenza che si osservava solo dopo 8-12 mesi dall'inizio del trattamento, insufficiente a dimostrare una causalità.

Poco dopo lo studio EMPAREG, è stato pubblicato lo studio CANVAS, Canagliflozin contro placebo e trattamento standard (13), in una coorte di più di 10.000 soggetti con DT2 ad alto rischio cardiovascolare. Anche nello studio CANVAS si è dimo-

strato un effetto significativo di protezione cardiovascolare, con una riduzione del 14% del *end-point* primario (3 point MACE) e del 33% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Non sono risultati significativi i singoli *end-point*, come infarto o stroke, e neanche la mortalità per tutte le cause.

Da segnalare che sia nell'EMPAREG sia nel CANVAS risultava significativo anche l'effetto di nefro-protezione, valutato come ridotta progressione di albuminuria o di mantenimento del eGFR.

Ai risultati di questi studi clinici randomizzati si sono aggiunti dati di "real world" che hanno confermato gli effetti positivi sulla riduzione del rischio CV nel diabete. Lo studio CVD-REAL (14) è stato effettuato in più di 300.000 pazienti con diabete di tipo 2, in larga maggioranza (87%) senza pregressi eventi CV o elevato rischio CV, raccogliendo i dati dalle cartelle cliniche in 6 nazioni comprendenti USA e 5 stati europei. In questa coorte si è confermato l'effetto protettivo degli SGLT2 inibitori (erano utilizzati Dapagliflozin, Empagliflozin e Canagliflozin) rispetto alla terapia con altri antidiabetici orali. I risultati erano molto simili allo studio EMPAREG (12), con una riduzione del 30-40% in mortalità e scompenso cardiaco, e del 20-30% in infarto e stroke. Questi effetti si osservavano sia in pazienti senza rischio cardiovascolare sia in quelli (pochi) con precedenti eventi CV. A questi dati si sono aggiunti quelli dello studio EASEL (15), un altro studio "real-world" che ha confrontato gli inibitori degli SGLT2 con terapie standard in pazienti con DT2. Anche nello studio EASEL si è osservata una riduzione del 43% di scompenso cardiaco e mortalità. Da notare che anche in questo studio sono stati impiegati tutti e tre gli inibitori del SGLT2 (Dapagliflozin, Empagliflozin e Canagliflozin), suggerendo che gli effetti

osservati sono probabilmente di classe e non specifici dei singoli SGLT2i. Infine, è prevista a breve la pubblicazione dello studio clinico randomizzato DECLARE-TIMI 58 (16), che valuterà gli effetti di Dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari. Dati preliminari sembrano indicare che anche in questo caso si osserva una riduzione degli eventi CV.

È quindi evidente che gli inibitori degli SGLT2 sono in grado di modificare il rischio cardiovascolare nei pazienti con DT2, certamente in prevenzione secondaria ma forse, almeno dai dati di “*real-world*”, anche in prevenzione primaria. La questione aperta riguarda invece quali siano i meccanismi, posto che la riduzione della glicemia non sembra il meccanismo centrale della riduzione del rischio CV.

#### *Meccanismi di protezione cardiovascolare degli inibitori degli SGLT2*

Sono diversi i meccanismi ipotizzati che possono portare alla riduzione del rischio cardiovascolare nei soggetti trattati con inibitori degli SGLT2; in generale possono essere divisi in metabolici e cardioemodinamici (*Tabella 1*).

Tra i possibili effetti metabolici non-glicemici ascrivibili agli SGLT2i hanno ricevuto particolare attenzione gli effetti sulla lipolisi indotta dagli SGLT2i. Si è osservato, infatti, che nei soggetti trattati con SGLT2i c'era un aumento della mobilizzazione degli acidi grassi (FFA) dal tessuto adiposo. Le possibili cause di questa mobilizzazione di FFA sono la necessità di utilizzare nuovi substrati in presenza di glicosuria e un aumento del glucagone. L'aumento del glucagone, in particolare, è dovuto ad effetti diretti degli inibitori degli SGLT2. È stato dimostrato che le alfa cellule del pancreas possiedono i co-trasportatori SGLT2, la cui inibizione determina un aumentato rilascio di glucagone. A sua volta

il glucagone determina lipolisi e utilizzo di corpi chetonici. L'aumento della lipolisi favorisce un aumento della spesa energetica e consumo delle riserve adipose, che risulta in perdita di peso (in media 3-5 kg). Inoltre, l'aumento della chetogenesi epatica favorisce l'utilizzazione degli acidi grassi, con effetti positivi sulla steatosi epatica e sull'infiammazione (*Tabella 1*).

Gli effetti diretti cardio-emodinamici degli inibitori degli SGLT2 sono stati chiamati in causa per spiegare gli effetti positivi sul rischio cardiovascolare, in particolare sullo scompenso. Andando a guardare in dettaglio i risultati dei trial clinici si è visto, infatti, che molti degli effetti positivi erano determinati dalla riduzione dello scompenso cardiaco (-38%), una complicanza molto frequente nel DT2 (17).

Gli effetti diretti cardiaci degli inibitori degli SGLT2 sono molteplici (*Tabella 1*), e includono un miglioramento del precarico

**Tabella 1 - Possibili meccanismi coinvolti negli effetti cardiovascolari e metabolici degli SGLT2i.**

Effetti metabolici	Effetti cardiaci diretti
T. Adiposo: aumento della mobilizzazione degli acidi grassi (FFA) e riduzione dell'infiammazione degli adipociti. Perdita di peso (circa 3-5 Kg)	Miglioramento del precarico ventricolare (secondario a natriuresi e diuresi osmotica) e del post-carico attraverso la riduzione della pressione
Pancreas: aumento della secrezione di glucagone che determina aumento della lipolisi e uptake FFA nel fegato	Miglioramento del metabolismo cardiaco
Fegato: aumento glicogenolisi, gluconeogenesi, uptake FFA e chetogenesi	Inibizione dello scambio sodio-idrogeno nel miocardio
Cuore: Scambio substrati con aumento dell'uso di FFA e chetoni (“superfuel”) e riduzione uso di glucosio. Diminuzione grasso epicardico	Riduzione della fibrosi e della necrosi cardiaca
	Modificazione della produzione di adipochine e citochine e del grasso epicardico

ventricolare (secondario a natriuresi e diuresi osmotica) e del post-carico attraverso la riduzione della pressione, miglioramento del metabolismo cardiaco, inibizione dello scambio sodio-idrogeno, riduzione della fibrosi cardiaca e modificazione della produzione di adipochine e citochine e del grasso epicardico.

Alcuni di questi meccanismi sono molto interessanti. Ad esempio, l'attivazione del *feedback* tubulo-glomerulare, mediato dall'aumento del sodio che arriva alla macula densa dovuto all'inibizione del co-trasporto sodio/glucosio, e conseguente riduzione dell'attivazione del sistema renina-angiotensina, sembra determinare una contrazione del volume e dell'edema cardiaco (18). La riduzione di sodio e di volume determina anche effetti positivi sulla pressione arteriosa, che è risultata ridotta di 4 mmHg in media in tutti gli studi sugli SGLT2i (19). Entrambi questi effetti sono molto precoci, e potrebbero contribuire a spiegare la rapidità di effetto sul rischio CV osservato nei trials clinici (12, 13).

Per quanto riguarda la modulazione del trasporto sodio/idrogeno nei cardiomiociti, è noto che nello scompenso cardiaco associato al diabete è presente un aumento del trasportatore NHE (Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger). Questo aumento determina un'elevazione delle concentrazioni di sodio e calcio, che possono contribuire alla disfunzione cardiaca. Dati recenti dimostrano un'affinità tra gli inibitori degli SGLT2 e il sito legante il sodio del NHE-1, con blocco del trasporto di sodio (20). A dimostrazione del potenziale effetto positivo dell'inibizione del NHE, in passato un inibitore selettivo del NHE, il Cariporide (21), aveva dimostrato di ridurre il rischio di infarto in pazienti sottoposti a bypass cardiaco, anche se i decessi erano aumentati per sanguinamento cerebrale, per cui il farmaco è stato ritirato.

Gli effetti sul metabolismo lipidico e sull'assetto adipo-citochinico può essere, almeno in parte, ricondotto agli effetti sulla lipolisi discussi in precedenza. Si è osservata infatti una riduzione del grasso epicardico (fattore di rischio CV), in modelli animali trattati con SGLT2i (22), e nei pazienti trattati con SGLT2i, si sono osservati aumento di adiponectina e riduzione di TNF-alfa, con miglioramento dell'insulino-sensibilità e riduzione dell'infiammazione (23).

In conclusione, gli inibitori degli SGLT2 hanno effetti cardiovascolari e renali che sono indipendenti dalla riduzione del glucosio, e che possono spiegare la riduzione del rischio cardiovascolare osservata nei pazienti con DT2 trattati con SGLT2i. Le osservazioni sugli effetti non-glicemici, in particolare quelli sullo scompenso cardiaco, hanno portato ad avviare una serie di *trial* mirati anche in pazienti senza DT2. Inoltre, sono in corso studi meccanicistici sulla NAFLD (steatosi epatica non-alcolica), ipertensione e patologie vascolari periferiche per chiarire meglio tutti gli aspetti riguardanti gli inibitori degli SGLT2.

### Gli analoghi del Glucagon-Peptide -1 (GLP-1)

Gli studi clinici d'intervento che hanno dimostrato un effetto positivo sulla mortalità e sul rischio cardiovascolare nel diabete hanno riguardato anche gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA). I GLP-1RA sono farmaci che mimano l'azione del GLP-1 endogeno e migliorano l'omeostasi glucidica attraverso diversi meccanismi (*Figura 3*):

- 1) stimolazione della secrezione di insulina;
- 2) inibizione della secrezione di glucagone;
- 3) soppressione diretta e indiretta della produzione endogena di glucosio;
- 4) riduzione dell'appetito;
- 5) aumento della sensibilità all'insulina

come conseguenza della perdita di peso;

- 6) ritardo dello svuotamento gastrico, con conseguente riduzione dell'iperglicemia post-prandiale.

Nei pazienti con DT2 è stata dimostrata una ridotta produzione di GLP-1 in risposta al pasto, e i numerosissimi trials effettuati con GLP-1RA hanno tutti mostrato una grande efficacia nel controllo glicemico, a cui si è sempre associata una significativa perdita di peso. Le formulazioni attualmente disponibili vengono somministrate per iniezione sottocutanea e vengono classificati in agonisti a breve durata d'azione (lixisenatide), a durata d'azione intermedia (liraglutide) e a lunga durata d'azione (exenatide, dulaglutide, semaglutide e albiglutide). Sono farmaci ormai largamente utilizzati nella cura del DT2 poiché abbassano la glicemia con riduzione di peso, e presentano basso rischio di ipoglicemia (24). Inoltre, il trattamento con i farmaci GLP-1RA ha effetti favorevoli su diversi fattori di rischio cardiovascolare, come il peso corporeo stesso e la pressione arteriosa (25).

Sono stati condotti 5 trial di sicurezza cardiovascolare con i farmaci GLP-1RA: ELIXA (lixisenatide) (26), LEADER (liraglutide) (27), SUSTAIN (semaglutide) (28), EXSCCEL (exenatide a rilascio prolungato) (29) ed HARMONY (albiglutide) (30) (Tabella 2).

Lo studio ELIXA, condotto su 6.068 soggetti con pregressi eventi cardiovascolari trattati con lixisenatide o placebo in aggiunta alla terapia pre-esistente, ha mostrato piena sicurezza ma effetti cardiovascolari neutri: l'HR per MACE (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale) era 1.02 (95% CI 0.89-1.17, p=n.s.). In questo studio l'HR per scompenso cardiaco è risultato 0.96 (95% CI 0.75-1.23, p=NS) (Tabella 2).

Nello studio LEADER, condotto su quasi 10.000 pazienti con DT2 con pregressa malattia cardiovascolare e lieve insufficienza renale, l'aggiunta di liraglutide invece che di placebo alla terapia pre-esistente è risultata associata a una riduzione significativa degli eventi che costituivano l'endpoint primario (MACE) del 13% (HR

**Tabella 2 - Principali risultati dei trial di outcome cardiovascolare con GLP-1RA.**

Trial	Farmaco	N. pazienti	Mace Hazard Ratio (95% CI)	Morte CV Hazard Ratio (95% CI)	Morte da tutte le cause Hazard Ratio (95% CI)
Elixa	Lixisenatide	6.068	1.02 (0.89-1.17) →	0.98 (0.78-1.22) →	0.94 (0.78-1.13) →
Leader	Liraglutide	9.340	0.87 (0.78-0.97) ↓	0.78 (0.66-0.93) ↓	0.85 (0.74-0.97) ↓
Sustain	Semaglutide	3.297	0.74 (0.58-0.95) ↓	0.98 (0.65-1.48) →	1.05 (0.74-1.50) →
Exscel	Exenatide a rilascio prolungato	14.752	0.91 (0.83-1.00) →	0.88 (0.76-1.02) →	0.86 (0.77-0.97) ↓
Harmony	Albiglutide	9.463	0.78 (0.68-0.90) ↓	0.93 (0.73-1.19) →	0.95 (0.79-1.16) →

0.87, 95% CI 0.78-0.97,  $p=0.01$  per superiorità). Il periodo di *follow-up* mediano è stato di 3.8 anni e la differenza di HbA1c fra i due gruppi di trattamento era di circa 0.4%. Inoltre, nei pazienti trattati con liraglutide si è osservata una riduzione del 22% della morte cardiovascolare (HR 0.78, 95% CI 0.66-0.93,  $p=0.007$ ) (27) (Tabella 2).

Nello studio SUSTAIN, che ha coinvolto 3.297 con DT2 e con pregressa malattia cardiovascolare (58.8%) o ad alto rischio cardiovascolare, l'aggiunta di semaglutide (0.5 o 1 mg alla settimana) invece che di placebo alla terapia standard, è risultata associata a una riduzione degli eventi che costituivano l'*endpoint* primario (MACE) del 26% (HR 0.74, 95% CI 0.58-0.95,  $p=0.02$  per superiorità). Il periodo di *follow-up* mediano è stato di 2.1 anni, e la differenza di HbA1c rispetto al placebo era di -0.7 % per il gruppo trattato con semaglutide 0.5 mg e -1.0% per il gruppo trattato con semaglutide 1 mg (28) (Tabella 2).

Lo studio EXSCEL, condotto su 14.752 pazienti (73% con pregressa malattia cardiovascolare), ha mostrato che l'aggiunta di exenatide LAR invece che di placebo alla terapia pre-esistente era associata a una non-significativa riduzione degli eventi che costituivano l'*endpoint* primario (MACE) del 9% (HR 0.91; 95% CI 0.83-1.00;  $p<0.001$  per non-inferiorità e  $p=0.06$  per superiorità). Il periodo di *follow-up* mediano è stato di 3.2 anni, e la differenza di HbA1c fra i due gruppi di trattamento era di 0.53%. Tuttavia, il trattamento con exenatide LAR era associato a una riduzione del 14% della mortalità per tutte le cause (HR 0.86; 95% CI 0.77-0.97;  $p=0.016$ ) (29) (Tabella 2).

Infine, lo studio HARMONY ha coinvolto 9.463 pazienti che sono stati seguiti per 1 anno e 6 mesi. I pazienti con DT2 e malattie cardiovascolari sono stati divisi in due gruppi: ad uno è stata effettuata un'iniezione settimanale con albiglutide

in aggiunta alla terapia standard, mentre al secondo gruppo è stato somministrato placebo in aggiunta alla terapia standard. I dati hanno evidenziato una riduzione significativa del 22% del rischio di infarto, ictus e morte per cause cardiovascolari nel gruppo trattato con il nuovo farmaco. L'*outcome* primario composito si è verificato in 338 (7%) su 4.731 pazienti nel gruppo trattato con albiglutide e in 428 (9%) su 4.732 pazienti nel gruppo placebo (HR 0.78; 95% CI 0.68-0.90), mostrando che l'albiglutide era superiore al placebo ( $p<0.0001$  per la non inferiorità;  $p=0.0006$  per superiorità) (30) (Tabella 2).

È stato inoltre osservato in tutti questi trials che il trattamento con agonisti del recettore del GLP-1 induce un significativo calo ponderale (31) e una significativa riduzione della pressione arteriosa (28). Inoltre, i dati provenienti dagli studi di *outcome* cardiovascolare LEADER e SUSTAIN indicano che gli agonisti del recettore del GLP-1, in particolare liraglutide e semaglutide, sono efficaci nella prevenzione della comparsa e della progressione della nefropatia diabetica, sebbene rimanga ancora da chiarire in quale misura questo effetto sia mediato dal miglioramento del controllo glicemico (27, 28).

Un studio abbastanza recente di 18 mesi in "real-life" ha mostrato che il trattamento con liraglutide in aggiunta a metformina determina un miglioramento di numerosi fattori di rischio cardio-metabolici. Dallo studio, infatti, è emersa una riduzione significativa dello spessore medio-intimale carotideo nei pazienti con sindrome metabolica trattati con liraglutide. Poiché lo spessore medio-intimale carotideo è un marker surrogato di aterosclerosi precoce e subclinica, la sua riduzione dopo utilizzo di liraglutide sembra essere congruente con gli emergenti effetti cardiovascolari di questo farmaco (32).

Nel complesso questi dati suggeriscono che i farmaci GLP-1RA possiedono un effetto protettivo sul piano cardiovascolare ed effetti favorevoli su altri fattori di rischio cardiovascolare, come per esempio il peso corporeo e la pressione arteriosa.

Nonostante i numerosi dati emersi dagli studi, i meccanismi attraverso i quali alcuni farmaci agonisti del GLP-1R siano in grado di determinare una riduzione dei tassi di MACE rimangono ancora poco chiari. In ogni caso, l'evidenza che il trattamento con GLP-1RA sia in grado di ridurre il tasso di eventi cardiovascolari nel paziente con DT2 ha indotto a collegare l'attività dei farmaci GLP-1RA alla cardioprotezione (33): il GLP-1 è in grado di ridurre i valori pressori, migliorare la funzione endoteliale e aumentare la contrattilità del miocardio.

#### *Meccanismi di protezione cardiovascolare degli analoghi del GLP-1*

Studi sperimentali condotti sia in modelli animali sia nell'uomo hanno dimostrato che il GLP-1 endogeno presenta effetti positivi su diversi parametri di rischio cardiovascolare, tra i quali la funzione endoteliale e, di conseguenza, anche sui livelli pressori (34). Questi effetti sono stati confermati anche con i farmaci agonisti recettoriali del GLP-1.

L'ipertensione arteriosa è un fattore noto di rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da DT2 ed è stato osservato che il trattamento con GLP-1RA è associato a un significativo abbassamento della pressione sistolica (35). Riduzioni significative della pressione sistolica sono state osservate dopo solo 2 settimane di trattamento con liraglutide e si manifestano prima che si verifichi un significativo calo ponderale (36). I meccanismi con cui i GLP-1RA riducono la pressione arteriosa non sono completamente chiari. Si ipotizza che pos-

sano essere legati ad un miglioramento della funzione endoteliale e ad un effetto natriuretico (37, 38). In uno studio, Kim e collaboratori, hanno dimostrato la presenza di recettori per il GLP-1 a livello degli atri cardiaci, e hanno osservato che il GLP-1 è in grado di attivare questi recettori promuovendo il rilascio del fattore natriuretico atriale (ANF) che, come è noto, possiede effetti natriuretici e di riduzione dei livelli di pressione arteriosa. Gli autori di questo studio mostrano che gli effetti di vasodilatazione arteriosa vengono mediati da una sostanza rilasciata dagli atri del cuore stimolati dal GLP-1 e non dal GLP-1 stesso, e che questa sostanza è l'ANF. In base a questa teoria, viene quindi definito un nuovo asse multi-organo in grado di regolare i livelli di pressione arteriosa: il punto di partenza è l'intestino che produce GLP-1, che agisce sulle cellule cardiache provocando il rilascio di ANF, il quale a sua volta agisce sui vasi arteriosi inducendo vasodilatazione, e a livello renale determina anche un aumento dell'eliminazione urinaria di sodio (natriuresi) (39).

Studi su modelli animali hanno anche dimostrato che i recettori per GLP-1 sono espressi sui cardiomiociti e sulle cellule endoteliali (40) e che il trattamento con GLP-1 nativo possiede effetti cardioprotettivi: aumenta infatti il recupero funzionale, l'utilizzazione di glucosio e la vitalità del tessuto miocardico dopo danno da ischemia/riperfusion e favorisce la vasodilatazione e di conseguenza il flusso coronarico (40). In un modello di topi non diabetici in cui veniva indotto infarto del miocardio dopo occlusione coronarica, il trattamento con liraglutide riduceva la rottura del cuore e l'area infartuale, e migliorava significativamente la funzione contrattile e la sopravvivenza (41). Inoltre, il trattamento con liraglutide conferiva cardioprotezione e aumentava la sopravvivenza di topi dia-

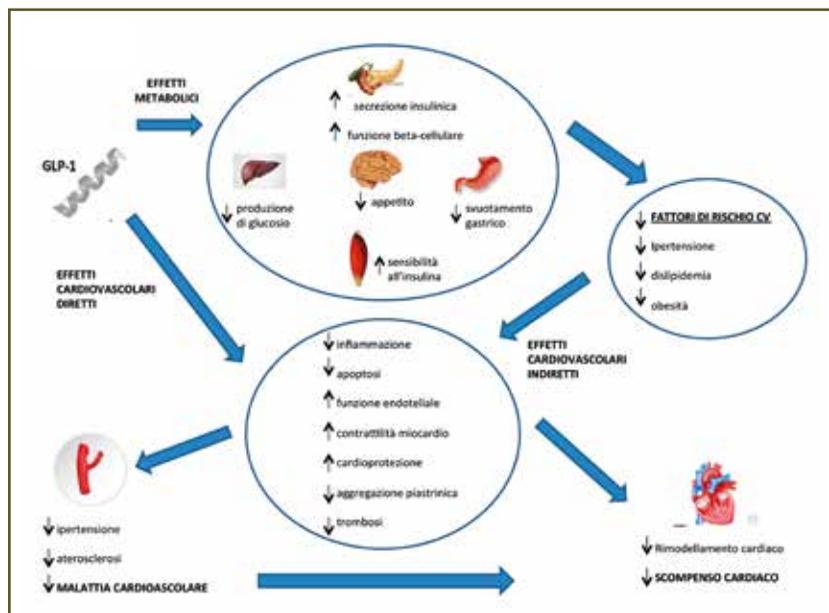
betici con infarto del miocardio indotto da occlusione coronarica rispetto al trattamento con metformina (41).

Lo stress ossidativo è un altro meccanismo coinvolto nel danno cardiaco. In uno studio di Laviola e collaboratori è stata valutata la capacità del GLP-1 di contrastare gli effetti tossici dello stress ossidativo nelle cellule progenitrici cardiache isolate dal cuore umano. Queste cellule sono in grado di proliferare indefinitamente e di differenziarsi nelle principali linee presenti nel tessuto miocardico maturo (cardiomiociti, cellule endoteliali, cellule muscolari lisce), rappresentando quindi un importante indicatore della capacità del cuore di reagire e di ricostituirsi in seguito a danno indotto dall'ischemia o da altre cause. In presenza di un aumento delle specie reattive dell'ossigeno, le cellule progenitrici cardiache vanno incontro ad apoptosi con riduzione del potenziale rigenerativo del miocardio. Questo studio ha dimostrato che il GLP-1 contrasta l'effetto pro-apoptotico del perossido d'idrogeno e aumenta la sopravvi-

venza delle cellule progenitrici cardiache umane. Tali effetti del GLP-1 si realizzano attraverso la capacità di contrastare il meccanismo intracellulare che media l'apoptosi indotta dal perossido di idrogeno e che coinvolge l'attivazione della stress-chinasi JNK (42). Questi dati, osservati in cellule umane, potrebbero essere alla base del possibile effetto protettivo nei confronti degli eventi cardiovascolari maggiori attribuito alle terapie con incretine.

Nell'uomo diverse evidenze suggeriscono che il GLP-1 è in grado di esercitare effetti positivi sulla funzione endoteliale e sulla funzione cardiaca in vivo: l'infusione endovenosa di GLP-1 induce un miglioramento della vasodilatazione flusso-mediata di circa il 50% in soggetti diabetici di tipo 2 coronaropatici (37). In un altro studio condotto in pazienti con insufficienza cardiaca, in classe NYHA III e IV, sottoposti a infusione con GLP-1 per 5 settimane, è stato dimostrato un significativo miglioramento della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, del test dei 6 min di cammino

**Figura 3** - Effetti metabolici e diretti cardiovascolari del GLP1 per la protezione cardiovascolare.



e del Minnesota Living with *Heart Failure Quality of Life score* (43). Altri studi hanno dimostrato una riduzione del danno cardiaco indotto da infarto acuto del miocardio con elevazione del tratto ST in seguito a trattamento con exenatide durante le procedure di rivascularizzazione (44, 45) e un miglioramento della frazione di eiezione in soggetti con infarto acuto del miocardio con elevazione del tratto ST trattati con liraglutide per 7 giorni (46).

In conclusione, sia i dati sperimentali provenienti da modelli cellulari e animali, sia i dati provenienti dagli studi condotti sull'uomo, dimostrano che la somministrazione di GLP-1 e dei suoi analoghi è in grado di determinare numerosi effetti positivi sia a livello endoteliale che cardiaco, indipendentemente dall'azione ipoglicemizzante, e in associazione con effetti metabolici che determinano una riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari "classici" (obesità, ipertensione, dislipidemia) (*Figura 3*).

### Conclusioni e prospettive future

I risultati di tutti questi importanti studi clinici randomizzati in prevenzione cardiovascolare sia primaria sia secondaria avevano già indotto la Società Italiana di Diabetologia a redigere un documento di consenso relativo agli effetti di prevenzione cardiovascolare e di rallentamento della progressione della malattia renale dimostrato da alcuni dei farmaci della classe dei GLP-1RA e degli SGLT2i (47).

Negli ultimi mesi, nelle nuove linee guida delle due principali società scientifiche internazionali di diabetologia (American Diabetes Association-ADA ed European Association for the Study of Diabetes-EASD) sono state inserite due importanti novità riguardo l'algoritmo terapeutico del DT2 e la scelta dei farmaci più appropriati per

le diverse tipologie di pazienti (48); tali indicazioni erano state già introdotte nel documento Standard di Cura SID/AMD 2018 (49). Secondo queste linee guida, nel momento in cui la metformina, che resta il farmaco di prima scelta, non sia più sufficiente come unico trattamento farmacologico per raggiungere e mantenere un controllo me-

### Glossario

- ADA:** American Diabetes Association
- ANF:** Fattore Natriuretico Atriale
- CANVAS:** Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study
- CV:** cardiovascolare
- CVD-Real:** Cardiovascular Events Associated with SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs
- CVD:** malattia cardiovascolare
- DECLARE-TIMI 58:** Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events
- DPP4-i:** inibitori delle Dipeptidil-peptidasi 4
- DT2:** diabete di tipo 2
- EASD:** European Association for the Study of Diabetes
- EASEL:** Evidence for Cardiovascular Outcomes with Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World
- ELIXA:** Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome
- EMPAREG:** the Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose
- EXSCEL:** Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial
- FDA:** Food and Drug Administration
- FFA:** acidi grassi liberi
- GLP-1RA:** agonisti del recettore del GLP-1
- HARMONY:** Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease
- LEADER:** Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results
- MACE:** Major Cardiovascular Events
- NAFLD:** steatosi epatica non-alcolica
- SGLT2i:** inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio-2
- SUSTAIN:** Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes

tabolico adeguato, è necessario indirizzare la scelta verso i farmaci anti-iper-glicemici più sicuri, quelli cioè che non causano ipoglicemia. A differenza del precedente consenso EASD/ADA che metteva sullo stesso piano tutte le terapie disponibili, i nuovi *statement* suggeriscono di preferire classi terapeutiche più moderne e sicure (inibitori di DPP-4, gliflozine, GLP-1RA, pioglitazone) rispetto alle sulfaniluree.

La seconda indicazione è la caratterizzazione dei pazienti in relazione alla presenza o meno di malattia cardiovascolare in atto, ai fini di personalizzare la terapia: dopo fallimento della metformina, nei pazienti con pregressi eventi cardiovascolari, è raccomandabile l'uso di farmaci dei quali sia dimostrata l'efficacia nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari

(pioglitazone, empagliflozin, canagliflozin, liraglutide).

Sulla base di questi dati, nelle scelte farmacologiche successive alla terapia con metformina i nuovi *statement* "dividono" i pazienti in soggetti con malattia cardiovascolare accertata e soggetti senza malattia cardiovascolare accertata. I primi sono candidati alla terapia con SGLT2i e GLP-1RA.

Infine, gli effetti "extraglicemici" osservati per i farmaci SGLT2i e GLP-1RA sono serviti a iniziare studi clinici mirati, ad esempio, al trattamento dello scompenso cardiaco in pazienti senza diabete o al trattamento dell'obesità, della NAFLD o dell'ipertensione. In questo modo sarà possibile capire la reale portata degli effetti diretti cardiovascolari di queste classi di farmaci.

#### RIASSUNTO

I soggetti con diabete di tipo 2 (DT2) presentano un rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (CVD) (infarto miocardico, ictus, malattia vascolare periferica) doppio rispetto a soggetti non diabetici. La malattia cardiovascolare (CV) rappresenta la principale causa di morte nei pazienti con DT2. Nell'ultimo periodo sono stati pubblicati numerosi studi clinici di intervento con nuovi farmaci anti-iper-glicemici che hanno dimostrato un effetto positivo sulla mortalità e sul rischio cardiovascolare nei pazienti con DT2. Questi studi hanno riguardato in particolare i farmaci inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio-2 (SGLT2i) e gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA). In prevenzione secondaria i farmaci SGLT2i e GLP-1RA si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli eventi CV e la mortalità, e le nuove linee guida propongono questi farmaci come prima scelta (dopo la metformina) nella terapia del DT2; i meccanismi coinvolti non sono ancora del tutto chiari, ma sembrano essere sia "glicemici" che "extra-glicemici".

In questa rassegna esamineremo i risultati dei principali trials clinici con SGLT2i e GLP-1RA, la rilevanza clinica rispetto al trattamento del diabete di tipo 2, e discuteremo i possibili meccanismi attraverso i quali questi farmaci determinano i loro effetti protettivi cardiovascolari.

**Parole chiave:** *Malattia Cardiovascolare (cvd), scompenso cardiaco, diabete di tipo 2 (dt2), inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio-2 (sglt2i), agonisti del recettore del glp-1 (glp-1ra).*

#### Bibliografia

- Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001; 44 (Suppl. 2): S14-S21.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes. Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2545-2559.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 2560-2572.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. VADT Investigators. Glucose control and vascular

- complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360: 129-139.
5. 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.* 1998; 352: 837-853.
  6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1577-1589.
  7. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al. VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 372: 2197-2206.
  8. Nissen SE. The rise and fall of rosiglitazone. *Eur Heart J.* 2010; 31: 773-776.
  9. Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. IRIS Trial Investigators. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1321-1331.
  10. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348: 383-393.
  11. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 2018; 61: 2098-2107.
  12. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117-2128.
  13. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 644-657.
  14. Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 2628-2639.
  15. Udell JA, Yuan Z, Rush T, et al. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation.* 2018; 137: 1450-1459.
  16. DECLARE TIMI 58. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/farxiga-achieved-a-positive-result-in-the-phase-iii-declare-timi-58-trial-a-large-cardiovascular-outcomes-trial-in-17000-patients-with-type-2-diabetes-24092018.html>. press release 28 september 2018.
  17. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 83.
  18. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 479-487.
  19. Baker WL, Smyth LR, Riche DM, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Am Soc Hypertens.* 2014; 8: 262-75.e9.
  20. Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na(+)/H(+) exchanger, lowering of cytosolic Na(+) and vasodilation. *Diabetologia.* 2018; 61: 722-726.
  21. Mentzer RM Jr, Bartels C, Bolli R, et al. EXPEDITION Study Investigators. Sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide to reduce the risk of ischemic cardiac events in patients undergoing coronary artery bypass grafting: results of the EXPEDITION study. *Ann Thorac Surg.* 2008; 85: 1261-1270.
  22. Sato T, Aizawa Y, Yuasa S, et al. The effect of dapagliflozin treatment on epicardial adipose tissue volume. *Cardiovasc Diabetol.* 2018; 17: 6.
  23. Garvey WT, Van Gaal L, Leiter LA, et al. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 2018; 85: 32-37.
  24. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18: 203-216.
  25. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017; 136: 849-870.
  26. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2247-2257.
  27. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee and Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 311-322.
  28. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular

- outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 1834-1844.
29. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. EXSC-EL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 1228-1239.
  30. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2018 Oct 1. pii: S0140-6736(18)32261-X.
  31. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012; 344: d7771.
  32. Rizzo M, Rizvi AA, Patti AM, et al. Liraglutide improves metabolic parameters and carotid intima-media thickness in diabetic patients with the metabolic syndrome: an 18-month prospective study. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15: 162.
  33. Drucker DJ. The Ascending GLP-1 Road From Clinical Safety to Reduction of Cardiovascular Complications. *Diabetes.* 2018; 67: 1710-1719.
  34. Ceravolo R, Maio R, Pujia A, et al. Pulse pressure and endothelial dysfunction in never-treated hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1753-1758.
  35. Katout M, Zhu H, Rutsky J, et al. Effect of GLP-1 mimetics on blood pressure and relationship to weight loss and glycemia lowering: results of a systematic meta-analysis and meta-regression. *Am J Hypertens.* 2014; 27: 130-139.
  36. Fonseca VA, Devries JH, Henry RR, et al. Reductions in systolic blood pressure with liraglutide in patients with type 2 diabetes: insights from a patient-level pooled analysis of six randomized clinical trials. *J Diabetes Complications.* 2014; 28: 399-405.
  37. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2004; 287: E1209-1215.
  38. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, et al. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 3055-3061.
  39. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and Epac2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med.* 2013; 19: 567-575.
  40. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefler J, et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation.* 2008; 117: 2340-2350.
  41. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes.* 2009; 58: 975-983.
  42. Laviola L, Leonardini A, Melchiorre M, et al. Glucagon-like peptide-1 counteracts oxidative stress-dependent apoptosis of human cardiac progenitor cells by inhibiting the activation of the c-Jun N-terminal protein kinase signaling pathway. *Endocrinology.* 2012; 153: 5770-5781.
  43. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail.* 2006; 12: 694-699.
  44. Lønborg J, Kelbæk H, Vejlsstrup N, et al. Exenatide reduces final infarct size in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction and short-duration of ischemia. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012; 5: 288-295.
  45. Lønborg J, Vejlsstrup N, Kelbæk H, et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012; 33: 1491-1499.
  46. Chen WR, Hu SY, Chen YD, et al. Effects of liraglutide on left ventricular function in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2015; 170: 845-854.
  47. Bonora E, Bossi A, Bruttomesso D, et al. 2016 Position statement SID: Farmaci ipoglicemizzanti, malattie cardiovascolari e renali. <http://www.siditalia.it/news/1229-26-07-2016-position-statement-sid-farmaci-ipoglicemizzanti-malattie-cardiovascolari-e-renali>.
  48. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018 Oct 5.
  49. Standard Italiani per la Cura del Diabete AMD-SID 2018. [http://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018\\_protetto2.pdf](http://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto2.pdf)