

TERAPIA FARMACOLOGICA**FARMACI ANTIDIABETICI****GIORGIO SESTI****Introduzione**

Il diabete tipo 2 è la patologia metabolica più diffusa a livello globale, la cui prevalenza è in continuo aumento in particolare nei Paesi in via di sviluppo. Diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che il rischio di complicanze cardiovascolari (CV) quali infarto del miocardio, scompenso cardiaco e ictus e di mortalità CV è 2-3 volte maggiore nei soggetti con diabete tipo 2 rispetto alla popolazione non diabetica, anche dopo avere tenuto in conto dei principali fattori di rischio CV come l'età, l'ipertensione arteriosa, l'ipercolesterolemia, e il fumo.

Malgrado molteplici evidenze sperimentali suggeriscano un ruolo diretto della iperglicemia sul danno vascolare, gli studi clinici d'intervento in cui è stato valutato l'effetto del trattamento ipoglicemizzante intensivo sulle complicanze CV del diabete tipo 2 non hanno rilevato un evidente beneficio in termini di riduzione degli eventi CV in pazienti con diabete tipo 2 nei primi anni di trattamento, mentre il follow-up a lungo termine ha confermato il beneficio del progresso buon controllo glicemico sulle complicanze CV (Tabella 1) (1, 2).

Dal 2008, la US Food and Drug Administration (FDA) e l'European Medicines Agency (EMA) hanno adottato criteri più rigorosi per l'approvazione di nuovi farma-

ci ipoglicemizzanti in seguito ad un'analisi del 2007 degli eventi CV associati al trattamento con rosiglitazone, che ha determinato l'interruzione dell'uso di questo farmaco in Europa nel 2010. Questi requisiti normativi hanno condotto a un incremento notevole del numero di trials di *outcome* CV al fine di ottenere robuste evidenze sul profilo di sicurezza dei nuovi farmaci ipoglicemizzanti. Nei paragrafi che seguono, saranno esaminati effetti CV delle varie classi di farmaci anti-diabete prendendo come punto di riferimento i *trial* specificamente disegnati per *endpoint* CV, e solo secondariamente dati provenienti da *trial* disegnati per altri scopi.

Metformina

La metformina agisce principalmente attraverso la riduzione della produzione epatica di glucosio senza alcun effetto diretto di stimolazione della secrezione insulinica. La metformina non determina ipoglicemia e non provoca aumento ponderale. La terapia con metformina si associa ad una riduzione della morbilità CV nei confronti del placebo, ma non mostra significativi benefici CV rispetto ad altri farmaci in grado di produrre un simile controllo glicemico. Nello studio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), il trattamento intensivo con metformina in un sot-

togruppo di pazienti sovrappeso o obesi determinava una riduzione del rischio di ogni *end-point* associato a diabete del 32% (HR: 0,69, 95%CI: 0,53-0,87), della mortalità associata a diabete e da tutte le cause rispettivamente del 42% (HR: 0,58, 95%CI: 0,37-0,91) e del 36% (HR: 0,64, 95%CI: 0,45-0,91) rispetto al trattamento convenzionale (3). Inoltre, rispetto al trattamento intensivo con sulfaniluree o insulina l'uso di metformina determinava una significativa riduzione degli *end-point* associati al diabete

($P=0,0034$), della mortalità per tutte le cause ($P=0,021$) e del rischio di ictus cerebrali ($P=0,032$).

La sicurezza CV della metformina è stata confermata nello studio HOME (*Hypertension: the Outcome of its Metabolic Effects*), uno dei pochi studi controllati contro placebo condotto in pazienti con diabete tipo 2 in trattamento con insulina e in gran parte senza malattia CV pregressa. Il trattamento con metformina ha mostrato, oltre al miglioramento del controllo glicemico

Tabella 1 - Studi di trattamento ipoglicemizzante intensivo sulle complicanze CV del diabete tipo 2.

Studio	Popolazione esaminata e follow-up	Trattamento	Controllo metabolico	Outcome cardiovascolari
UKPDS	3.867 soggetti con diabete tipo 2 di neo-diagnosi. Follow-up: 10 anni.	Trattamento convenzionale vs. trattamento intensivo con sulfoniluree o insulina.	HbA1c pari a 7,9% nel gruppo in trattamento convenzionale vs. 7,0% nel gruppo in trattamento intensivo ($P<0,0001$).	Riduzione del 16% del rischio di infarto del miocardio ($P=0,052$).
UKPDS	1.704 soggetti sovrappeso o obesi con diabete tipo 2 di neo-diagnosi. Follow-up: 10,7 anni.	342 soggetti trattati con metformina vs. 411 in trattamento convenzionale, 265 trattati con clorpropamide, 277 con glibenclamide o 409 con insulina.	HbA1c pari a 8,0% nel gruppo in trattamento convenzionale vs. 7,4% nel gruppo in trattamento con metformina. Nessuna differenza tra metformina, sulfoniluree e insulina.	Riduzione del 36% della mortalità globale ($P=0,01$) e del 39% il rischio di infarto del miocardio ($P=0,01$) vs. trattamento convenzionale. Riduzione del 41% del rischio di ictus vs. trattamento intensivo con sulfoniluree o insulina ($P=0,03$).
ADVANCE	11.140 soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. Follow-up: 5 anni.	Trattamento ipoglicemizzante standard vs. trattamento intensivo con gliclazide a rilascio modificato.	HbA1c pari a 7,3% nel gruppo in trattamento standard vs. 6,5% nel gruppo in trattamento intensivo.	Riduzione del 6% dell' <i>endpoint</i> composito macrovascolare (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e mortalità cardiovascolare) ($P=0,32$).
ACCORD	10.251 soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. Follow-up: 3,5 anni.	Trattamento ipoglicemizzante standard vs. trattamento intensivo.	HbA1c pari a 7,5% nel gruppo in trattamento standard vs. 6,4% nel gruppo in trattamento intensivo.	Riduzione del 10% dell' <i>endpoint</i> composito primario (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e mortalità cardiovascolare) ($P=0,16$). Aumento del 22% della mortalità globale ($P=0,04$) e del 35% della mortalità cardiovascolare ($P=0,02$).
VADT	1.791 soggetti con diabete tipo 2 a rischio cardiovascolare. Follow-up: 5,6 anni.	Trattamento ipoglicemizzante standard vs. trattamento intensivo.	HbA1c pari a 8,4% nel gruppo in trattamento standard vs. 6,9% nel gruppo in trattamento intensivo.	Riduzione del 12% dell' <i>endpoint</i> composito primario (infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale, mortalità cardiovascolare, interventi di rivascularizzazione per patologie coronariche, cerebro-vascolari o vascolari periferiche, insorgenza o peggioramento di insufficienza cardiaca, amputazione per gangrena ischemica) ($P=0,14$).

mico, una riduzione del 40% della malattia CV (endpoint secondario composito) ma non dell'endpoint primario (composito tra morbilità e mortalità micro- e macro-vascolare) (4). Sulla base delle evidenze degli studi UKPDS e HOME, la metformina rimane tuttora la prima scelta terapeutica nei pazienti con diabete mellito tipo 2.

Sulfoniluree

Le sulfoniluree esercitano la loro azione ipoglicemizzante stimolando la secrezione insulinica in modo glucosio-indipendente attraverso il legame a un recettore presente sulle cellule beta (*Sulphonyl Urea Receptor 1*). Il trattamento con sulfoniluree si associa ad incremento ponderale e comporta il rischio di ipoglicemie. Tale rischio è particolarmente elevato quando le sulfoniluree sono utilizzate in associazione all'insulina. La sicurezza CV delle sulfoniluree è oggetto di dibattito fin dal 1976 quando fu osservato che nel trial UGPD (*University Group Diabetes Program*), il trattamento con tolbutamide – una sulfonilurea non più in commercio – era associato ad un aumento di mortalità CV; l'interpretazione di questi dati era però resa difficile da alcuni limiti metodologici dello studio. Nello UKPDS, la morbilità e mortalità CV con sulfoniluree erano simili al gruppo di controllo, e addirittura ridotte nel follow-up a lungo termine senza differenze rilevanti rispetto all'insulina (5). Nello stesso studio però, le sulfoniluree si associavano ad una mortalità più alta rispetto alla metformina. Peraltro, il trial UKPDS, essendo stato disegnato per valutare l'effetto del trattamento intensivo nel suo complesso, non aveva una potenza statistica sufficiente per esplorare in modo affidabile le eventuali differenze tra i vari farmaci. Lo studio in doppio cieco SPREAD-DIMCAD (*The Study on the Prognosis and Effect of Anti-*

diabetic Drugs on Type 2 Diabetes Mellitus with Coronary Artery Disease), condotto in 304 pazienti con diabete tipo 2 e coronaropatia, è l'unico che ha confrontato gli effetti del trattamento per 3 anni con glipizide o metformina (6). La metformina è risultata associata a una riduzione del 46% (HR: 0,54; 95%CI: 0,30-0,90; $P < 0,026$) degli eventi che costituivano l'endpoint primario (morte CV, morte per tutte le cause, infarto non fatale, ictus non fatale o rivascolarizzazione arteriosa).

Nel più recente studio TOSCA.IT (*the Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial*) in cui 3028 pazienti con diabete mellito tipo 2 prevalentemente in prevenzione primaria e inadeguatamente controllato dalla monoterapia con metformina sono stati randomizzati a ricevere pioglitazone o una sulfonilurea (glibenclamide, glimepiride, gliclazide), l'incidenza di eventi CV durante il periodo di osservazione di circa 5 anni è risultata comparabile tra i due gruppi di trattamento (7).

Infine, il trial CAROLINA (*CARDiovascular Outcome study of LINAgliptin versus glimepiride in patients with type 2 diabetes*), ha confrontato la sicurezza CV della terapia con linagliptin rispetto a glimepiride in 6033 pazienti con diabete tipo 2 e malattia aterosclerotica conclamata (42% dei partecipanti) o ad elevato rischio CV (8). L'incidenza dell'endpoint composito primario di eventi CV (MACE: morte CV, infarto e ictus non fatale) durante il periodo di osservazione di 6,3 anni è risultata comparabile tra i due gruppi di trattamento (Hazard ratio [HR] 0,98 (IC 95% 0,84-1,14).

Le metanalisi di studi clinici randomizzati hanno fornito risultati discordanti: alcuni hanno osservato un aumento significativo di mortalità da tutte le cause e di incidenza di ictus nei soggetti trattati con sulfoniluree, mentre in altre metanalisi,

con criteri di selezione dei trial più restrittivi, le differenze tra i gruppi non raggiungono la significatività statistica. Alcune evidenze suggeriscono che la gliclazide abbia una maggior sicurezza CV rispetto ad altre molecole della stessa classe, mentre la glibenclamide potrebbe essere associata ad un rischio maggiore.

Tiazolidinedioni (glitazoni)

I tiazolidinedioni, definiti anche glitazoni, sono agonisti del recettore nucleare PPAR-gamma, la cui stimolazione determina aumento della sensibilità insulinica e miglioramento della funzione beta cellulare, senza una stimolazione diretta della secrezione di insulina. Attualmente, in Europa è disponibile solo il pioglitazone. Il trattamento con glitazoni non induce ipoglicemia, ma provoca un incremento ponderale dovuto in parte a ritenzione idrica ed in parte ad aumento della massa adiposa soprattutto del compartimento sottocutaneo. La ritenzione idrica è responsabile di un aumento del rischio di ricovero per scompenso cardiaco tanto che il pioglitazone è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca. La sicurezza CV del pioglitazone rispetto al placebo è stata valutata nello studio PROactive (*PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events*), condotto su 5.238 soggetti affetti da diabete mellito tipo 2 con complicanze macrovascolari (9). Dopo un follow-up mediano di 2,9 anni, è stata riscontrata una non significativa riduzione dell'*endpoint* CV primario, mortalità totale, infarto del miocardio non fatale, sindrome coronarica acuta, stroke, amputazione arto inferiore, intervento di rivascolarizzazione delle arterie coronariche e/o degli arti inferiori (HR 0,90, 95% CI 0,80-1,02, $P=0,095$). Peraltro, è stata riscontrata un'augmentata incidenza di scompenso cardiaco nel gruppo trattato

con pioglitazone (6%) rispetto al placebo (4%), sebbene la mortalità per scompenso cardiaco non differiva tra i due gruppi di trattamento. Tuttavia, il pioglitazone ha mostrato un beneficio CV sull'*endpoint* secondario (morte per tutte le cause, infarto e ictus non fatale nel loro complesso ridotti del 16%; HR 0,84, 95% CI 0,72-0,98, $P=0,027$), una riduzione del rischio di infarto (HR 0,72, 95% CI 0,52-0,99, $P=0,045$) o di sindrome coronarica acuta (HR 0,63, 95% CI 0,41-0,97, $P=0,035$) in soggetti con precedente storia di infarto del miocardio o di ictus (HR 0,53, 95% CI 0,34-0,85, $P=0,009$), in soggetti con precedente storia di ictus. L'effetto favorevole del pioglitazone nella prevenzione dell'ictus è stato confermato da un recente trial su 3.876 pazienti con malattia cerebrovascolare nota, nei quali il trattamento con il farmaco per 4,8 anni, rispetto al placebo, era associato ad una riduzione dell'incidenza di ictus del 24%. Quest'ultimo risultato è stato ottenuto in soggetti insulino-resistenti non diabetici, confermando che l'azione protettiva del pioglitazone sulla malattia cerebrovascolare è indipendente dal miglioramento della glicemia.

Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DDP-4) o gliptine

Gli inibitori di DDP-4 o gliptine (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin e alogliptin) esplicano la propria azione attraverso l'aumento dei livelli circolanti di glucagon-like peptide (GLP)-1 e glucose-mediated insulinotropic polypeptide (GIP), prodotti, rispettivamente, dalle cellule L dell'intestino tenue distale e del colon e dalle cellule K del duodeno, digiuno e ileo; GLP1 e GIP, a loro volta, potenziano la secrezione di insulina e inibiscono quella di glucagone in maniera glucosio-dipendente. Il trattamento con gliptine non si asso-

cia ad ipoglicemie o incremento ponderale. Cinque trial (SAVOR-TIMI53, EXAMINE, TECOS, CARMELINA e CAROLINA), condotti con saxagliptin, alogliptin, sitagliptin e linagliptin, rispettivamente, confrontati con placebo, hanno valutato la sicurezza CV delle gliptine (Tabella 2) (2, 10).

Nello studio SAVOR-TIMI53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction 53*) 16.492 soggetti con diabete tipo 2 e storia di malattia CV o multipli fattori di rischio per malattia vascolare sono stati trattati con saxagliptin o placebo in aggiunta alla terapia *background* per un periodo medio di 2,1 anni durante il quale non sono state osservate differenze significative nell'*endpoint* primario MACE (HR 1,00, 95% CI 0,89-1,12, $P=NS$). In tale studio è stato riscontrato un lieve aumento del rischio di scompenso cardiaco con un HR dell'ospedalizzazione per scompenso pari a 1,27 (95% CI 1,07-1,51, $P=0,007$). Il significato clinico di quest'ultima osservazione è di difficile interpretazione in quanto recenti studi osservazionali retrospettivi su ampi database non hanno confermato l'incremento di ospedalizzazione per scompenso cardiaco durante trattamento con saxagliptin.

Lo studio EXAMINE (*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care*) condotto in 5.380 soggetti con recente sindrome coronarica acuta trattati per una mediana di 1,5 anni con alogliptin o placebo in aggiunta alla terapia *background* ha mostrato piena sicurezza. L'HR per MACE era 0,96 (limite superiore del CI pari a 1,16). In questo studio l'HR per ospedalizzazione per scompenso cardiaco è risultato 1,19 [0,90-1,58], $P=0,22$.

Lo studio TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) condotto in 14.671 soggetti con diabete

tipo 2 e precedenti eventi CV trattati per una mediana di 3,0 anni con sitagliptin o placebo in aggiunta alla terapia *background* ha mostrato piena sicurezza su tutti gli *endpoint* CV. A parità di controllo glicemico tra i due gruppi di trattamento (<0,3% di differenza nei livelli di HbA1c), l'HR per MACE o ospedalizzazione per angina instabile è stato 0,98 (95% CI 0,88-1,09, $P=NS$) e quello relativo a ospedalizzazione per scompenso cardiaco 1,00 (95% CI 0,83-1,20, $P=NS$).

Lo studio CAROLINA condotto con linagliptin è stato precedentemente descritto mentre lo studio CARMELINA (*Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study with Linagliptin*) condotto in 6991 soggetti con diabete tipo 2 e alto rischio CV (anamnesi positiva per patologia vascolare e rapporto albumina-creatinina urinaria >30 mg/g) e presenza di patologia renale (definita dalla presenza di eGFR, compreso tra 15 e 45 ml/min/1,73 m² oppure tra 45 e 75 ml/min/1,73 m² associato a rapporto albumina-creatinina urinaria >200 mg/g) trattati per follow-up medio di 2,2 anni con linagliptin o placebo in aggiunta alla terapia *background* ha mostrato piena sicurezza su tutti gli *endpoint* CV. L'HR per MACE era 1,02 (95% CI 0,89-1,17).

In conclusione, gli inibitori della DPP4 mostrano un rassicurante profilo di sicurezza CV che abbinata alla elevata tollerabilità e semplicità d'uso rappresentano così una opzione terapeutica nei pazienti inadeguatamente controllati con la sola metformina.

Agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA)

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (exenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide LAR, lixisenatide e dulaglutide) esplicano la propria azione potenziando la

biosintesi e la secrezione di insulina e inibendo la secrezione di glucagone in maniera glucosio-dipendente; inoltre, rallentano lo svuotamento gastrico e riducono l'appetito determinando una riduzione di peso (11). Il primo *trial* di *outcome* CV con un GLP-1 RA ad essere stato pubblicato è lo studio ELIXA (*the Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*), in cui 6068 soggetti con recente diagnosi di sindrome coronarica acuta sono stati randomizzati a ricevere lixisenatide (10-20 µg al giorno) o placebo in aggiunta alla terapia

preesistente (*Tabella 3*). Dopo un *follow-up* medio di 2,1 anni non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi di trattamento nell'endpoint composito primario MACE e ospedalizzazione per angina instabile (HR: 1,02, 95%CI: 0,89-1,17).

Nello studio LEADER (*the Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*), che ha coinvolto 9.340 soggetti diabetici tipo 2 con pregressa malattia CV o ad elevato rischio CV trattati con liraglutide o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica preesisten-

Tabella 2 - Effetti della terapia con inibitori del DPP-4 sul rischio cardiovascolare.

	SAVOR-TIMI ²⁰ N=16.492	EXAMINE ²¹ N=5.380	TECOS ²² N=14.671	CARMELINA N=9.679	CAROLINA N= 6.042
	Saxagliptin vs placebo	Alogliptin vs placebo	Sitagliptin vs placebo	Linagliptin vs placebo	Linagliptin vs glimepiride
Profilo di rischio cardiovascolare	Storia di malattia cardiovascolare ed età >40 anni oppure età >55 anni in uomini/60 anni in donne con almeno uno dei seguenti fattori di rischio: dislipidemia, ipertensione, tabagismo	Sindrome coronarica acuta entro 15-90 giorni dalla randomizzazione	Storia di malattia coronarica, malattia cerebro-vascolare ischemica, arteriopatia periferica obliterante e età >50 anni	Albuminuria e storia di malattia cardiovascolare e/o danno d'organo vascolare oppure disfunzione renale (eGFR <45 mL/min/1,73 m ² o eGFR 75-45 mL/min/1,73 m ² e albuminuria >200 mg/g creatinina	Storia di malattia cardiovascolare o danno d'organo vascolare o età >70 anni o almeno due fattori di rischio dislipidemia, ipertensione, tabagismo, durata del diabete >10 anni
HbA1c %	6,5-12	6,5-11 (7-11 se in trattamento insulinico)	6,5-8,0	6,5-10,0	6,5-8,5
Follow-up (anni)	2,1	1,5	3	2,2	6,2
Differenza media di HbA1c tra inibitore del DPP-4 e placebo	-0,20 (<0,001)	-0,36 (95% CI, -0,43, -0,28)	-0,29 (95% CI, -0,32, -0,27)	-0,36 (95% CI, -0,42, -0,29)	-0% (95% CI, -0,05, 0,05)
Endpoint primario	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale o ospedalizzazione per angina instabile	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale
Hazard Ratio (HR) per l'endpoint primario	1,00 (95% CI: 0,89-1,12)	0,96 (limite superiore di 1-sided repeated CI: 1,16)	0,98 (95% CI: 0,88-1,09)	1,02 (95% CI, 0,89, 1,17)	0,98 (95% CI, 0,84, 1,14)

Tabella 3 - Effetti della terapia con inibitori del GLP-1 RA sul rischio cardiovascolare.

	ELIXA N=6.068	LEADER N=9.340	SUSTAIN-6 N=3.297	EXSCEL N=14.752	HARMONY N=10.793	REWIND N=9.901	PIONEER-6 N=3.183
	Lixisenatide vs Placebo	Liraglutide vs Placebo	Semaglutide vs Placebo	OW exenatide vs Placebo	Albiglutide vs Placebo	Dulaglutide vs Placebo	Semaglutide orale vs Placebo
Precedenti eventi CV (%)	100	72	59	73	100	31	85
Livelli di HbA1c % al basale	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,3	8,2
Follow-up (anni)	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3
Differenza media di HbA1c tra GLP-1 RA e placebo	-0,27% (-0,31 to -0,22)	-0,40% (-0,45 to -0,34)	-0,7% (0,5 mg) -1,0% (1 mg)	-0,53% (-0,57 to -0,50)	-0,52% (-0,58 to -0,45)	-0,61% (-0,58 to -0,65)	-0,7%
Endpoint primario	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale o ospedalizzazione per angina instabile	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o stroke non fatale			
Hazard Ratio (HR) per l'endpoint primario	1,02 (0,89 - 1,17)	0,87 (0,78-0,97)	0,74 (0,58-0,95)	0,91 (0,83-1,00)	0,78 (0,68-0,95)	0,88 (0,79-0,99)	0,79 (0,57-1,10)

te per 3 anni, il trattamento con liraglutide era associato a una riduzione del 13% (HR: 0,87, 95%CI: 0,78-0,97, $P=0,01$ per superiorità) dell'endpoint composito primario MACE (Tabella 3). Il trattamento con liraglutide determinava una significativa riduzione della mortalità CV e da tutte le cause rispettivamente del 22% (HR: 0,78, 95%CI: 0,66-0,93) e del 15% (HR: 0,85, 95%CI: 0,74-0,97).

Nello studio SUSTAIN-6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes*) condotto su 3.297 soggetti diabetici tipo 2 con pregressa malattia

CV o ad elevato rischio CV è stato osservato che il trattamento con semaglutide 0,5 mg o 1 mg era associato a una riduzione degli eventi MACE che costituivano l'endpoint primario del 26% (HR 0,74, 95% CI 0,58-0,95, $p=0,02$ per superiorità) (Tabella 3).

Nello studio EXSCEL (*the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering*), 14.752 pazienti diabetici tipo 2 con pregressa malattia CV o ad elevato rischio CV sono stati trattati con exenatide in mono-somministrazione settimanale (OW) o con placebo (Tabella 3). Dopo un periodo di osservazione di circa 3 anni, il

trattamento con exenatide OW era associato a una riduzione degli eventi MACE che costituivano l'endpoint primario del 9% (HR: 0,91; 95%CI: 0,83-1,00; $P < 0,001$ per non-inferiorità e $P = 0,06$ per superiorità) (Tabella 3).

Nello studio REWIND (*the Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes*), 9901 pazienti diabetici tipo 2 con pregressa malattia CV o ad elevato rischio CV sono stati trattati con dulaglutide 1,5 mg in mono-somministrazione settimanale (OW) o placebo. Dopo un follow-up di 5,4 anni, il trattamento con dulaglutide era associato a una riduzione degli eventi MACE che costituivano l'endpoint primario del 12% (HR 0,88 95%CI 0,79-0,99); $P = 0,026$) (Tabella 3).

Nello studio PIONEER-6 (*Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment*), 3183 soggetti diabetici tipo 2 con pregressa malattia CV o ad elevato rischio CV sono stati trattati con semaglutide orale o placebo. Dopo un follow-up di 15,9 mesi, il trattamento con semaglutide orale era associato a una riduzione degli eventi MACE che costituivano l'endpoint primario del 21% (HR 0,79, 95%CI 0,57-1,11; $P < 0,001$ per la non inferiorità). Tra i componenti dell'endpoint primario si è osservata una riduzione significativa della morte per cause CV (HR 0,49, 95%CI 0,27-0,92) (Tabella 3).

Nell'insieme questi dati dimostrano come gli analoghi del GLP-1 siano non solo una scelta terapeutica sicura dal punto di vista CV nei pazienti diabetici ma possano anche esplicare un effetto protettivo sulla mortalità e morbilità CV.

Gliflozine (Inibitori SGLT2)

Gli inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) o gliflozine (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin) bloccano il riassorbimento del

glucosio dal filtrato nei tubuli renali, lasciando che il glucosio filtrato venga eliminato con le urine insieme al sodio e determinando così una riduzione della glicemia, del peso e della pressione arteriosa (12).

Nello studio EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*), condotto in 7.020 diabetici tipo 2 con pregressa malattia CV, l'aggiunta di 10 mg o 25 mg al giorno di empagliflozin alla terapia background è stata associata a una riduzione del 14% (HR 0,86, 95% CI 0,74-0,99, $P = 0,04$ per la superiorità) degli eventi MACE che costituivano l'endpoint primario rispetto al placebo dopo un follow-up mediano di 3,1 anni. Inoltre, i pazienti che assumevano empagliflozin hanno mostrato una riduzione del 38% della morte CV (HR 0,62, 95% CI 0,49-0,77, $P < 0,001$) e del 35% della ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0,65, 95% CI 0,50-0,85, $P = 0,002$) (Tabella 4).

Nello studio CANVAS (*Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study*), condotto su 10142 soggetti diabetici con pregressa malattia CV o ad elevato rischio cardiovascolare CV con un follow-up di 188 settimane, il trattamento con canagliflozin rispetto al placebo determinava una riduzione del 14% del rischio di eventi MACE (HR: 0,86, 95%CI: 0,75-0,97, $P = 0,02$ per superiorità), una riduzione non significativa del 13% della mortalità CV (HR: 0,87, 95%CI: 0,72-1,06) e una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 33% (HR: 0,67, 95%CI: 0,52-0,87) (Tabella 4).

Nello studio DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*), condotto su 17.160 soggetti diabetici con pregressa malattia CV o ad elevato rischio cardiovascolare con un follow-up di 4,2

Tabella 4 - Effetti della terapia con inibitori di SGLT2 sul rischio cardiovascolare.

	EMPA-REG OUTCOME (empagliflozin)	CANVAS Program (canagliflozin)	DECLARE-TIMI 58 (dapagliflozin)	VERTIS CV (ertugliflozin)
	Empagliflozin vs placebo	Canagliflozin vs placebo	Dapagliflozin vs placebo	Ertugliflozin vs placebo
Precedenti eventi CV (%)	100	65,6	40,6	100
Storia di insufficienza cardiaca	10,1	14,4	10,0	23,1
Livelli di HbA1c % al basale	8,1 ± 0,8	8,2 ± 0,9	8,3 ± 1,2	8,3 ± 0,9
Follow-up (anni)	3,1	2,4	4,2	3,5
Endpoint primario	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o <i>stroke</i> non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o <i>stroke</i> non fatale	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o <i>stroke</i> non fatale e morte CV + ospedalizzazione per scompenso cardiaco	Mortalità cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale o <i>stroke</i> non fatale
Hazard Ratio (HR) per l'endpoint primario	HR 0,86 (95% CI 0,74-0,99)	HR 0,86 (95% CI 0,75-0,97)	HR 0,93 (95% CI 0,84-1,03)	HR 0,97 (95% CI 0,85-1,11)
HR per ospedalizzazione per scompenso cardiaco	HR 0,65 (95% CI 0,50-0,85)	HR 0,67 (95% CI 0,52-0,87)	HR 0,73 (95% CI 0,61-0,88)	HR 0,70 (95% CI 0,54-0,90)

anni, il trattamento con dapagliflozin rispetto al placebo determinava una riduzione non significativa del 7% del rischio di eventi MACE (HR: 0,93, 95%CI: 0,84-1,03) e una significativa riduzione del rischio di mortalità CV o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 17% (HR: 0,83, 95%CI: 0,73-0,95) (Tabella 4).

Nello studio VERTIS CV (*Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial*), condotto su 8.246 soggetti diabetici con pregressa malattia CV con un *follow-up* di 3,5 anni, il trattamento con ertugliflozin rispetto al placebo determinava una riduzione non significativa del 3% del rischio di eventi MACE (HR: 0,97, 95% CI 0,85-1,11) e una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca del 30% (HR: 0,70, 95%CI: 0,54-0,90) (Tabella 4).

Considerati i risultati dei trial di *outcome* cardiovascolare, gli SGLT2 inibitori sono tra i farmaci raccomandati nei pazienti con pregressi eventi CV maggiori.

Conclusioni

L'American Diabetes Association (ADA) e l' European Association for the Study of Diabetes (EASD) hanno redatto delle raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con diabete tipo 2 sulla base dei risultati dei trial di *outcome* CV. Secondo queste raccomandazioni, nei soggetti con diabete tipo 2 ad alto rischio, la decisione di trattare con GLP-1 RA o inibitori di SGLT2 per ridurre gli eventi CV maggiori deve essere presa in considerazione indipendentemente dal valore di HbA1c o dall'obiettivo di HbA1c individualizzato. Per i pazienti con diabete tipo 2 e malattia CV aterosclerotica accertata (come quelli con precedente infarto miocardico, ictus ischemico, angina instabile con alterazioni dell'ECG, ischemia miocardica all'imaging o al test da sforzo, o rivascolarizzazione di coronarie, carotidi, o arterie periferiche) o con *marker* di danno d'organo ad alto rischio dove i MACE sono la minaccia più

grave, il livello di evidenza per il beneficio di MACE è maggiore per i GLP-1 RA.

Per i pazienti con o senza malattia CV aterosclerotica accertata, ma con insufficienza cardiaca a frazione ridotta il livello di evidenza del beneficio è massimo per gli inibitori di SGLT2.

Bibliografia

1. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52: 2288-2298.
2. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8: 418-435.
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998; 352: 854-865.
4. Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 616-625.
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. Hong J, Zhang Y, Lai S, et al. SPREAD-DIMCAD Investigators. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1304-1159.
7. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, et al. Thiazolidinediones Or Sulfonylureas Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) study group; under the mandate of the Italian Diabetes Society. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 887-897.
8. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322: 1155-1166.
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, 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*. 2005; 366: 1279-1289.
10. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 150: 8-16.
11. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7: 776-785.
12. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2020; e204511.