

BENEFICI CARDIOVASCOLARI DEGLI INIBITORI SGLT2

Cardiovascular benefit of SGLT2-inhibitors

Manuela Casula, Flavio Barbone, Marta Gazzotti

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano

Keywords

Cardiovascular outcomes
SGLT2 inhibitor
Type 2 diabetes

Abstract

Cardiovascular complications are among the main reasons for the high morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes, making the management of cardiovascular complications an integral component in the treatment of type 2 diabetes. Along the same line, the US Food and Drug Administration mandated all new diabetic drugs and therapies have a safe cardiovascular profile. Sodium-glucose cotransporter (SGLT)2 inhibitors (SGLT2i) represent a class of newly developed anti-diabetic agents with properties of mitigating cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. They have been demonstrated to reduce cardiovascular events in cardiovascular outcome trials. Large multi-national cohort studies have further shown the cardioprotective effects of SGLT2i. Moreover, new studies examining SGLT2i action on sodium-hydrogen exchanger proteins in both the heart and the kidney, on myocardial energetics and impact on inflammation and atherosclerosis continue to shed light on the multitude of pleiotropic effects of these agents. Therefore, SGLT2i should be considered not only in patients with diabetes, but they may have utility in providing cardiovascular protection also in patients who do not have diabetes.

Introduzione

Gli inibitori SGLT2 appartengono a una nuova classe di farmaci in grado di ridurre la glicemia mediante un aumento dell'escrezione urinaria di glucosio.

L'induzione farmacologica della glicosuria è diventata di recente una nuova strategia terapeutica per il paziente con diabete di tipo 2 (DM2). Questo approccio terapeutico rappresenta una novità assoluta nel trattamento del diabete ed è considerato un "cambio di paradigma", traducendo una manifestazione clinica del diabete (glicosuria) in un effetto terapeutico. Gli inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2i) agiscono bloccando il riassorbimento del glucosio dal filtrato nei tubuli renali; questo meccanismo d'azione è indipendente dalla via dell'insulina e di conseguenza non è influenzato dal declino della funzionalità delle beta-cellule [1-3]. Per questo motivo gli SGLT2i possono essere prescritti in qualsiasi fase della malattia diabetica. Oltre alla funzione anti-iperglicemizzante di base, questi farmaci agiscono sulle componenti metaboliche del DM2, tra cui ipertensione, dislipidemia e obesità. Ciò li rende i farmaci d'elezione nei pazienti con tali condizioni coesistenti. Inoltre, essi sono associati a un basso rischio di ipoglicemia. Alcune molecole della classe degli SGLT1i offrono anche benefici cardiovascolari e renali. I farmaci approvati per l'uso clinico negli Stati Uniti e in Europa sono canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin ed ertugliflozin.

Benefici cardiovascolari

La protezione cardiovascolare del paziente con DM2 un end point primario della terapia antidiabetica. I farmaci ipoglicemizzanti finora in uso non hanno mostrato risultati significativi in questo senso, anzi, per alcuni è stato dimostrato un aumento di tale rischio. Di conseguenza, l'FDA (*Food and Drug Administration*) negli USA ha imposto di studiare gli effetti cardiovascolari e di mortalità di tutti i nuovi farmaci per il DM2. Un numero sempre maggiore di dati provenienti da studi randomizzati e

Corrispondenza: Manuela Casula, Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari (DiSFeB), Università degli Studi di Milano, Va Balzaretto, 9 - 20133 Milano. E-mail: manuela.casula@unimi.it

studi osservazionali dimostra che i trattamenti con SGLT2i riducono il rischio di gravi complicanze cardiovascolari e di morte nelle persone a rischio di eventi cardiaci avversi maggiori [4].

Impatto degli SGLT2i sugli outcome cardiovascolari

Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha dimostrato come il trattamento con empagliflozin abbia determinato una riduzione significativa della mortalità per l'outcome composito di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale; le meta-analisi disponibili suggeriscono risultati analoghi per le altre molecole, soprattutto per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca.

Sono stati conclusi di recente tre grandi studi sugli outcome cardiovascolari: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, mentre un quarto studio (VERTIS-CV) è ancora in corso [5-8]. Questi studi hanno mostrato una chiara riduzione delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (heart failure, HF) nei pazienti trattati con SGLT2i; questo effetto è stato osservato in pazienti con e senza HF preesistente e in quelli con e senza malattia cardiovascolare (CVD) preesistente. È stata anche osservata una riduzione della mortalità globale e cardiovascolare (CV), che era significativa negli studi EMPA-REG e CANVAS ma non in DECLARE-TIMI 58. Una recente meta-analisi supporta la conclusione generale che gli SGLT2i sono efficaci nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per HF in un'ampia popolazione di individui con DM2, indipendentemente da una storia pregressa di CVD, ma che la riduzione dell'incidenza degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (*major adverse cardiovascular event*, MACE) sia solo apparente nei pazienti con CVD preesistenti [9]. Ciò è supportato anche da studi osservazionali su larga scala come lo studio CVD-REAL [10]. Un'altra meta-analisi recente comprendente 236 studi con 176.310 partecipanti ha esaminato studi clinici randomizzati che coinvolgono SGLT2i, agonisti del recettore del glucagone-like peptide 1 (GLP-1) e inibitori della Dipeptidil-Peptidasi-4 (DPP-4) [11]. L'analisi ha mostrato che il trattamento con SGLT2i è associato a un rischio notevolmente ridotto di insufficienza cardiaca, infarto del miocardio (IM) e mortalità per tutte le cause rispetto ai controlli (placebo o nessun trattamento). Inoltre, ha evidenziato che il trattamento con SGLT2i e con agonisti GLP-1 è associato a livelli significativamente più bassi di eventi cardiovascolari (CV) e mortalità per tutte le cause rispetto al trattamento con inibitori DPP-4.

Lo studio EMPA-REG OUTCOME ha esaminato efficacia e sicurezza di empagliflozin nel ridurre mortalità e morbilità CV in 7020 soggetti con DM2 considerati ad alto rischio di eventi CV. Empagliflozin (10 o 25 mg) è stato somministrato una volta al giorno in aggiunta alle cure standard e gli outcome CV sono stati confrontati con placebo (per un periodo di follow-up mediano di 3,1 anni). L'outcome composito primario era rappresentato da tre dei MACE: morte per cause cardiovascolari, IM non fatale o ictus non fatale. L'outcome composito secondario era costituito dall'outcome primario più l'ospedalizzazione per angina instabile. L'outcome primario si è verificato in una percentuale significativamente più bassa di pazienti nel gruppo empagliflozin (490 su 4687 [10,5%]) rispetto al gruppo placebo (282 su 2333 [12,1%]). L'outcome secondario si è verificato in 599 pazienti su 4687 (12,8%) nel gruppo empagliflozin e in 333 su 2333 pazienti (14,3%) nel gruppo placebo. Rispetto al placebo, empagliflozin ha determinato un rischio significativamente più basso di morte per cause CV (-38%), morte per qualsiasi causa (-32%) e ospedalizzazione per HF (-35%). Non ci sono state differenze significative tra i gruppi nell'incidenza di IM o ictus (**Tabella 1**) [5].

Tabella 1 Outcome cardiovascolari primari e secondari.

Outcome	Empagliflozin (N=4687) numero (%)	Placebo (N=2333) numero (%)
Outcome primario: morte per cause CV, infarto miocardico non fatale, o ictus non fatale	490 (10,5)	282 (12,1)
Outcome primario: morte per cause CV, infarto miocardico non fatale, o ictus non fatale	599 (12,8)	333 (14,3)
Morte per qualsiasi causa	269 (5,7)	194 (8,3)
Morte per cause CV	172 (3,7)	137 (5,9)
Infarto miocardico fatale o non fatale	223 (4,8)	126 (5,4)
Ospedalizzazione per angina instabile	133 (2,8)	66 (2,8)
Ictus fatale o non fatale	164 (3,5)	69 (3,0)
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca	126 (2,7)	95 (4,1)

Il programma CANVAS ha integrato i dati di due studi (CANVAS e CANVAS-renal) condotti su un totale di 10.142 partecipanti con DM2 e alto rischio CV. I partecipanti in ciascuno studio sono stati randomizzati a canagliflozin (100 o 300 mg) o placebo e sono stati seguiti per una media di 188,2 settimane. L'outcome composito primario era rappresentato da morte per cause CV, IM non fatale, o ictus non fatale. Gli outcome secondari erano morte per qualsiasi causa, morte CV, progressione dell'albuminuria e morte per cause CV, od ospedalizzazione per HF. Un numero significativamente inferiore di partecipanti nel gruppo canagliflozin rispetto al gruppo placebo ha avuto un evento: 26,9 contro 31,5 soggetti con un evento per 1000 pazienti-anno (RR 0,86; IC 95% 0,75-0,97) (**Figura 1**). Nessuno dei singoli componenti degli eventi MACE, né la mortalità per tutte le cause, sono stati significativamente ridotti da canagliflozin, ma il farmaco ha mostrato un beneficio simile a empagliflozin (rispetto al placebo) nel ridurre le ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (RR 0,67; IC 95% 0,52-0,879) [6]. Lo studio DECLARE-TIMI 58 è uno studio randomizzato di fase 3, in doppio cieco, multinazionale, controllato con placebo, che ha valutato il trattamento giornaliero con dapagliflozin 10 mg in pazienti con DM2 e malattia CV aterosclerotica accertata o molteplici fattori di rischio per questa malattia [7]. L'outcome di sicurezza primario, costituito da morte CV, IM non fatale o ictus non fatale, si è verificato nell'8,8% dei pazienti con dapagliflozin rispetto al 9,4% dei pazienti con placebo (RR 0,93; IC 9% 0,84-1,03) (**Figura 2**). Nel gruppo dapagliflozin si è verificata una minore incidenza dell'outcome composito "morte CV o ospedalizzazione per HF" rispetto al gruppo placebo (4,9% rispetto a 5,8%; RR 0,83; IC 95% 0,73-0,95). È da notare che l'incidenza più bassa dell'outcome composito nel gruppo dapagliflozin rispetto al placebo è dovuta a una minor percentuale di ospedalizzazioni per HF nel gruppo dapagliflozin (RR 0,73; IC 95% 0,61-0,88); la mortalità CV è infatti risultata simile nei due gruppi di trattamento (RR 0,98; IC 95% 0,82-1,07). CVD-REAL, uno studio osservazionale internazionale, ha messo a confronto i tassi di ospedalizzazione per HF e di morte in pazienti che ricevevano SGLT2i rispetto a quelli ottenuti con altri agenti ipoglicemizzanti [10]. I dati sono stati raccolti da 309.056 pazienti naïve al trattamento con agenti ipoglicemizzanti, utilizzando registri ospedalieri e registri nazionali di 6 differenti Paesi (Stati Uniti, Norvegia, Danimarca, Svezia,

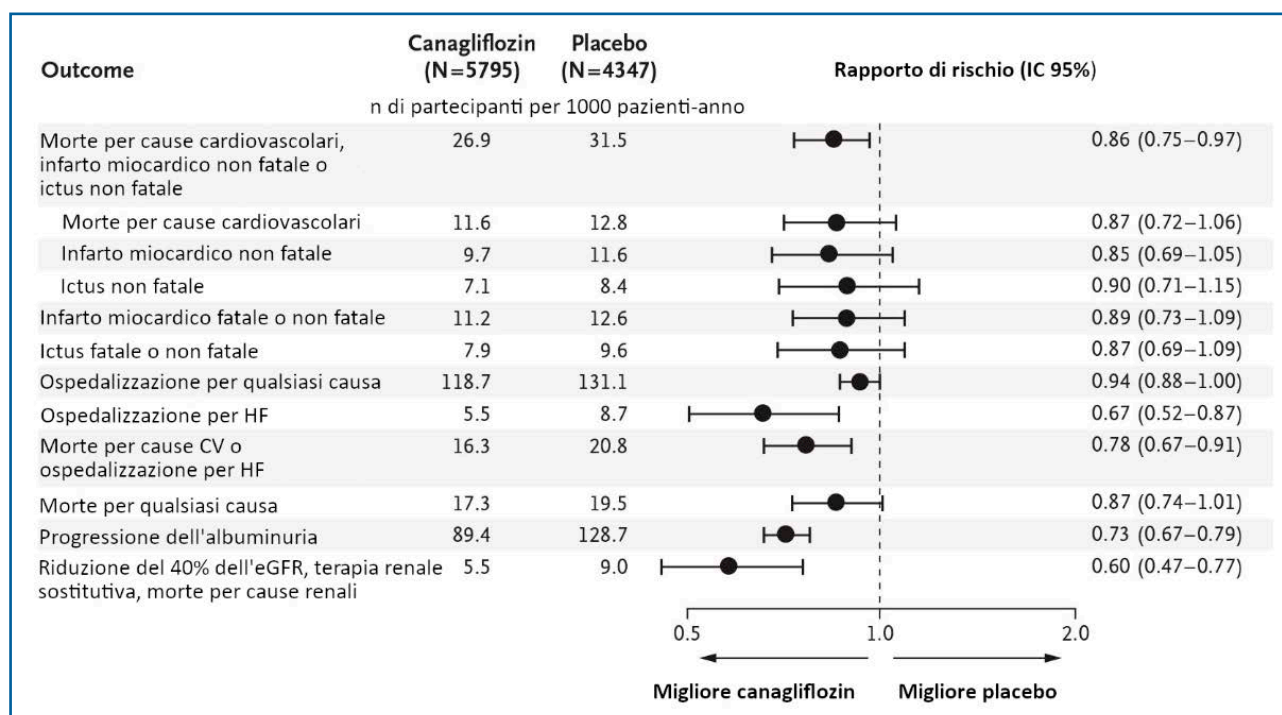


Figura 1 Effetti di canagliflozin sugli eventi cardiovascolari e renali, sulle ospedalizzazioni e i decessi nel programma CANVAS. CV cardiovascolari; HF insufficienza cardiaca.

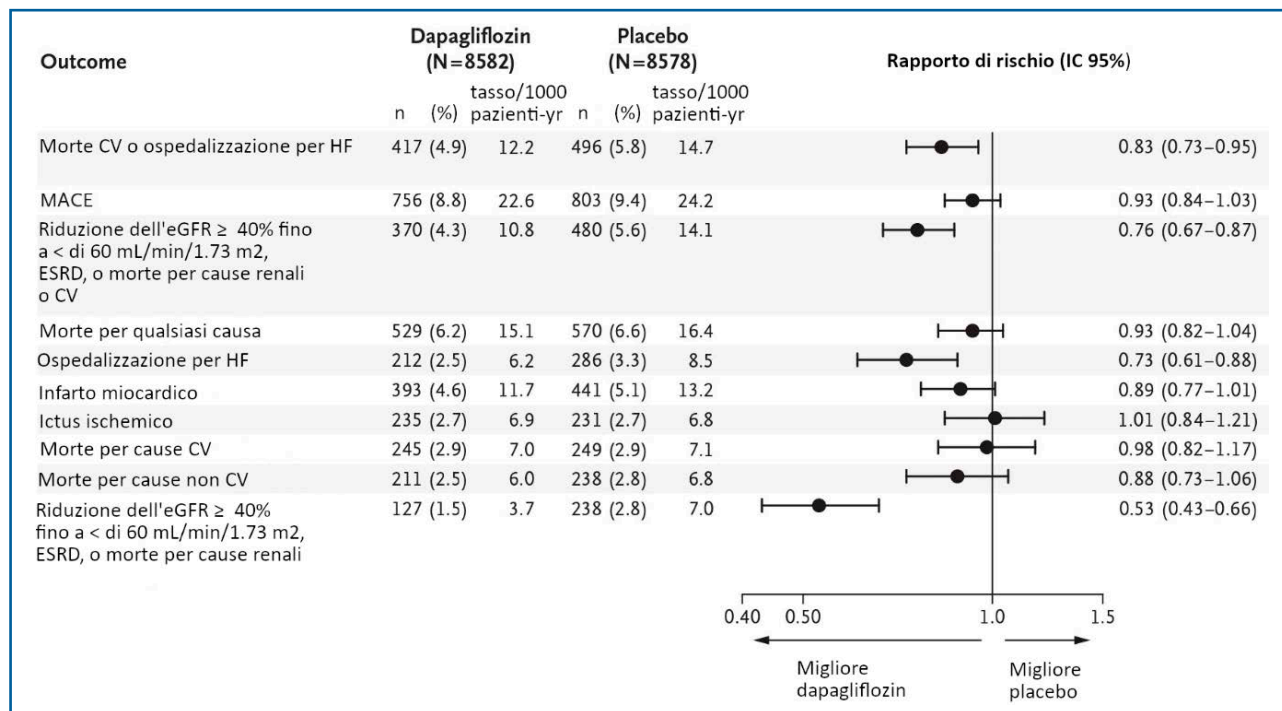


Figura 2 Effetti di dapagliflozin sugli eventi cardiovascolari, renali, sulle ospedalizzazioni e i decessi nello studio DECLARE-TIMI 58. CV cardiovascolari; ESRD malattia renale allo stadio terminale; HF insufficienza cardiaca; yr anno.

Germania e Regno Unito). Il trattamento con SGLT2i, rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti, era associato a rischi inferiori di ospedalizzazione per HF e di morte, senza una eterogeneità significativa tra i differenti Paesi. Inoltre, una recente sotto-analisi dei dati globali dello studio CVD-REAL, ha dimostrato una riduzione del rischio di IM e ictus con SGLT2i, rispetto ad altri trattamenti anti-iperglicemizzanti [12]. Nessuno specifico SGLT2i si è dimostrato superiore agli altri nella riduzione del rischio CV [4].

Dati comparativi

Nello studio EMPA-REG OUTCOME il trattamento con empagliflozin è risultato associato a una riduzione del rischio relativo di MACE pari al 14%, nello studio CANVAS si è osservata una riduzione del 14% nel gruppo canagliflozin rispetto al gruppo placebo e nello studio DECLARE-TIMI 58 una riduzione del 7% nel gruppo dapagliflozin rispetto al placebo [13]. Una meta-analisi di questi tre studi clinici, condotta da Zelniker et al. ha mostrato una riduzione del rischio di MACE pari all'11% associata all'uso di SGLT2i; tuttavia, questo effetto è stato osservato soltanto in pazienti con pregressa malattia CV aterosclerotica (**Figura 3**) [9]. Una meta-analisi che ha incluso dati provenienti da sei dossier regolatori (37.525 partecipanti) e da 57 studi clinici (33.385 partecipanti), ha fornito informazioni per sette differenti SGLT2i, mostrando una riduzione significativa del rischio di MACE nei pazienti trattati con SGLT2i rispetto al placebo (RR 0,84; IC 95% 0,75-0,95) [14].

I dati riguardanti l'incidenza di IM in pazienti trattati con SGLT2i sono contrastanti. Nello studio EMPA-REG OUTCOME nei pazienti trattati con empagliflozin 10 o 25 mg non è stata osservata una significativa riduzione dell'incidenza di IM rispetto al gruppo placebo (RR 0,87; IC 95% 0,70-1,09) [5]. Anche nello studio CANVAS non è stata riscontrata una significativa riduzione dell'incidenza di IM in seguito al trattamento con canagliflozin (RR 0,85; IC 95% 0,69-1,05) [6]. Una sotto-analisi dello studio CVD-REAL ha mostrato un minor rischio di IM associato alla terapia con SGLT2i (RR 0,85; IC 95% 0,72-1,00) [12]; questo risultato è stato confermato nello studio CVD-REAL2 (RR 0,81; IC 95% 0,74-0,88) [15]. Il tasso di IM nello studio DECLARE-TIMI 58 è risultato pari al 4,6% nel gruppo dapagliflozin e al 5,1% nel gruppo placebo (RR 0,89; IC 95% 0,77-1,01) [7].

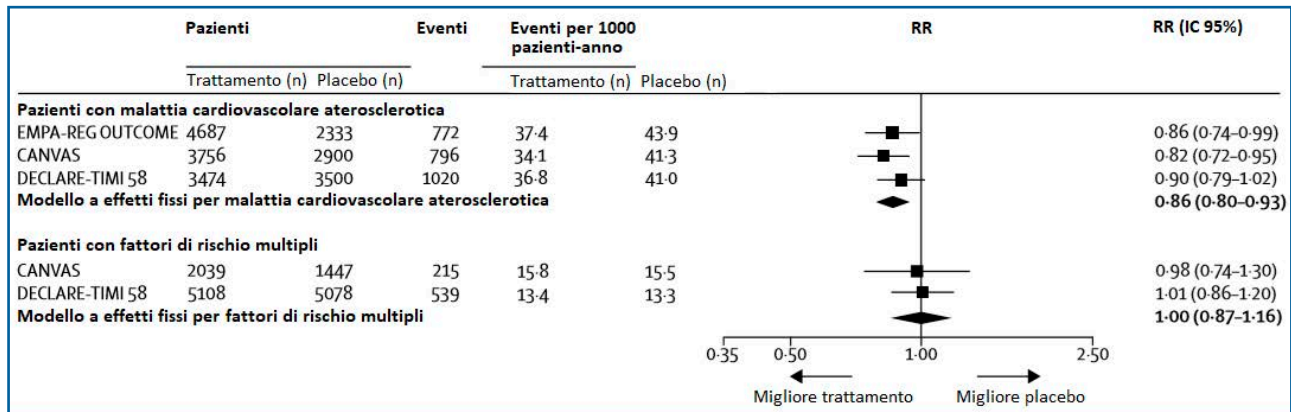


Figura 3 Metanalisi dei tre studi EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, sull'outcome composto di infarto miocardico, ictus e morte CV (MACE) stratificati in base alla presenza di malattia cardiovascolare aterosclerotica accertata.

Nella recente meta-analisi dei tre studi clinici EMPA-REG OUTCOME, CANVAS e DECLARE-TIMI 58 condotta da Sinha et al. non è stata osservata alcuna riduzione significativa del rischio di IM associata al trattamento con SGLT2i rispetto al placebo (OR 0,91; IC 95% 0,83-1,01) (**Figura 4**) [16].

Anche i dati riguardanti il rischio di ictus sono risultati eterogenei. Lo studio EMPA-REG OUTCOME non ha mostrato una riduzione significativa dell'incidenza di ictus nei pazienti trattati con empagliflozin 10 o 25 mg rispetto al gruppo placebo (RR 1,18; IC 95% 0,89-1,56) [5]. Nessuna riduzione significativa dell'incidenza di ictus è stata riscontrata negli studi CANVAS e DECLARE-TIMI 58 (RR 0,9; IC 95% 0,71-1,15 e RR 1,01; IC 95% 0,84-1,21, rispettivamente) [6, 7]. Lo studio CVD-REAL ha mostrato un minor rischio di ictus associato alla terapia con SGLT2i (RR 0,83; IC 95% 0,71-0,97) [12]; questo risultato è stato confermato nello studio CVD-REAL2 (RR 0,68; IC 95% 0,55-0,84) [15]. La meta-analisi condotta da Sinha et al. non ha evidenziato alcuna differenza nel rischio di ictus associato alla terapia con SGLT2i rispetto al placebo (OR 1,05; IC 95% 0,93-1,20) (**Figura 5**) [16].

L'insufficienza cardiaca è un'importante comorbilità del DM2, specialmente in pazienti anziani [17]. Nello studio EMPA-REG OUTCOME è stata osservata una riduzione significativa nell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca (HF) in pazienti trattati con empagliflozin rispetto al placebo (RR 0,65; IC 95% 0,50-0,85) [5]; un'analogha riduzione è stata riscontrata nello studio CANVAS nei pazienti trattati con canagliflozin rispetto al placebo (RR 0,67; IC 95% 0,52-0,87) [6]. La meta-analisi condotta da Zhang et al. ha mostrato una riduzione significativa nell'ospedalizzazione per HF in pazienti trattati con SGLT2i (RR 0,62; IC 95% 0,55-0,69) [18]. Nello studio DECLARE-TIMI 58 l'unico outcome CV che ha mostrato superiorità rispetto al placebo stato il tasso ridotto di ospedalizzazione per HF (RR 0,73; IC 95% 0,61-0,88) [7]. La meta-analisi condotta da Zelniker et al. ha mostrato una riduzione pari al 23% del rischio

Figura 4 Odds ratio aggregato di infarto miocardico per SGLT2i vs placebo.

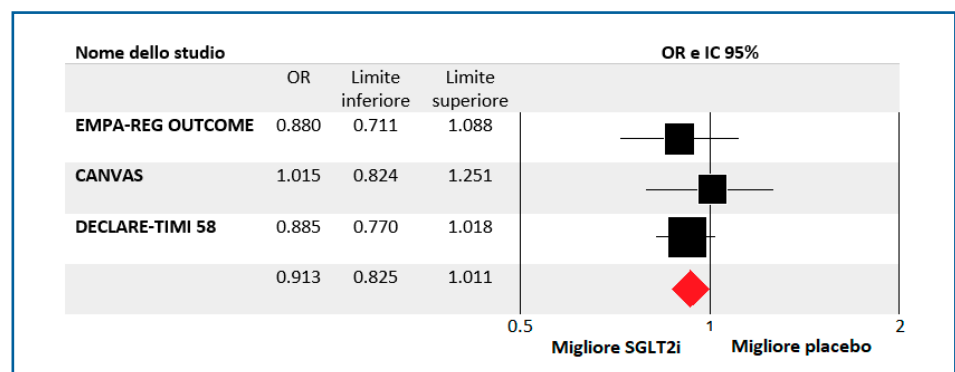
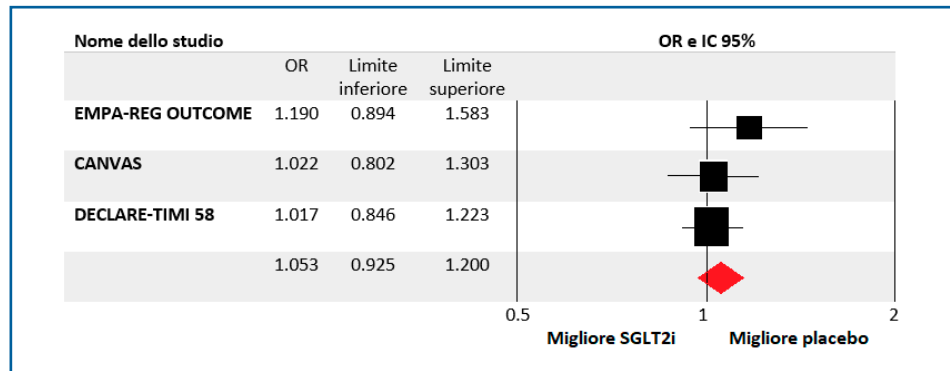


Figura 5 Odds ratio aggregato di ictus per SGLT2i vs placebo.



di morte CV e ospedalizzazione per HF, sia in pazienti con o senza patologia CV che in pazienti con o senza storia pregressa di HF [9]. Questi risultati hanno trovato conferma anche nella meta-analisi condotta da Sinha et al. che ha evidenziato una riduzione pari al 28% nell'ospedalizzazione per HF in pazienti trattati con SGLT2i (OR 0,72; IC 95% 0,63-0,82) (**Figura 6**) [16].

Nello studio EMPA-REG OUTCOME il tasso di mortalità CV è risultato più basso nei pazienti trattati con SGLT2i rispetto al placebo (RR 0,62; IC 95% 0,49-0,77) [5]. Il tasso di mortalità CV non era risultato significativamente ridotto negli studi CANVAS e DECLARE-TIMI 58 (RR 0,87; IC 95% 0,72-1,06 e RR 0,98; IC 95% 0,82-1,17, rispettivamente) [6, 7]. La successiva meta-analisi condotta da Sinha et al. non ha evidenziato alcun effetto significativo sulla mortalità CV associata al trattamento con SGLT2i (ad eccezione di empagliflozin) rispetto al placebo (OR 0,87; IC 95% 0,63-1,21) (**Figura 7**) [16].

Complessivamente, confrontando i tre studi EMPA-REG OUTCOME, CANVAS e DECLARE-TIMI 58, si può osservare che lo studio EMPA-REG OUTCOME ha registrato il maggior numero di eventi CV (in entrambi i bracci di trattamento e controllo), mentre lo studio DECLARE-TIMI 58 il numero minore (**Figura 8**). Inoltre, EMPA-REG OUTCO-

Figura 6 Odds ratio aggregato di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca per SGLT2i vs placebo.

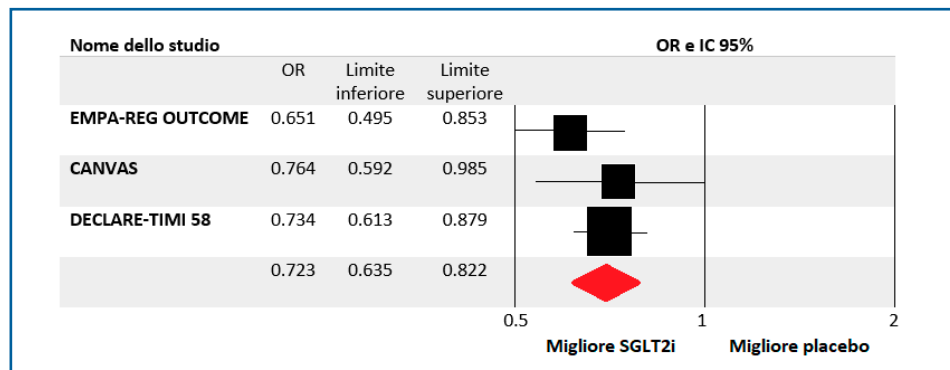
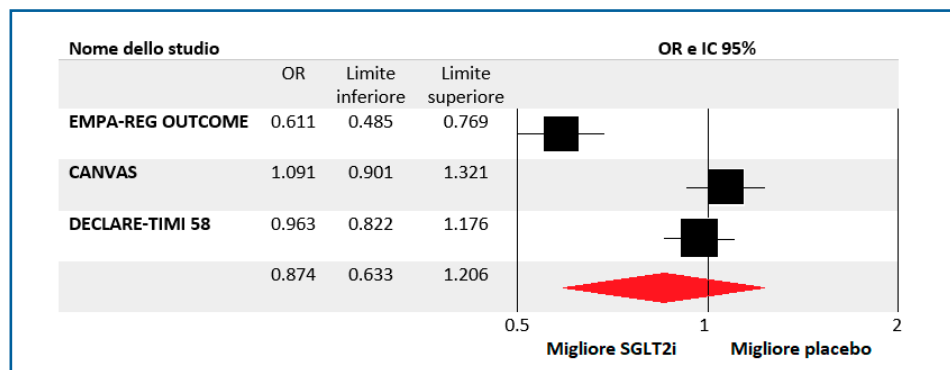


Figura 7 Odds ratio aggregato di mortalità per cause cardiovascolari per SGLT2i vs placebo.



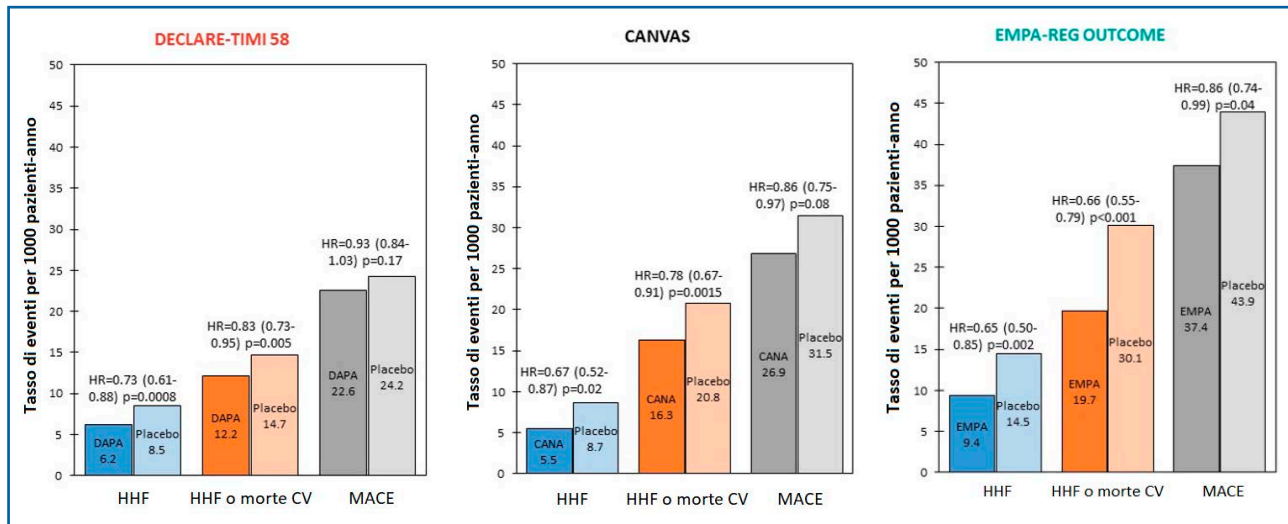


Figura 8 Tasso di eventi per 1000 pazienti-anno negli studi DECLARE-TIMI 58, CANVAS, EMPA-REG OUTCOME. HHF ospedalizzazione per insufficienza cardiaca; CV cardiovascolare; MACE eventi avversi cardiovascolari maggiori; DAPA dapagliflozin; CANA canagliflozin; EMPA empagliflozin.

ME ha mostrato la maggior riduzione del rischio relativo per tutti gli eventi CV mentre DECLARE-TIMI 58 la minore. Dato che tutti e tre i farmaci appartengono alla stessa classe e hanno strutture molecolari simili, è probabile che le diverse evidenze siano in gran parte dovute al disegno sperimentale e alla selezione dei partecipanti, piuttosto che a differenze effettive tra i farmaci [19].

Meccanismi proposti alla base dei benefici cardiovascolari degli SGLT2i

Gli effetti diretti cardiaci degli SGLT2i comprendono un miglioramento del precarico, secondario a natriuresi e diuresi osmotica, e del postcarico attraverso la riduzione della pressione arteriosa, secondaria alla riduzione del sodio e al volume plasmatico.

Sono stati proposti diversi meccanismi alla base dei benefici cardiovascolari degli SGLT2i, tra cui la diuresi osmotica e la natriuresi che determinano un abbassamento della pressione sanguigna, la diminuzione della rigidità arteriosa e della resistenza vascolare, le riduzioni di peso corporeo, acido urico e stress ossidativo e l'aumento dell'ematocrito (**Figura 9**) [13]. È stato ipotizzato, mediante evidenze ottenute da studi preclinici e clinici, che i suddetti meccanismi siano correlabili all'inibizione di SGLT2 e di altri trasportatori associati, in particolare gli scambiatori sodio-idrogeno (NHE). I vari meccanismi proposti includono:

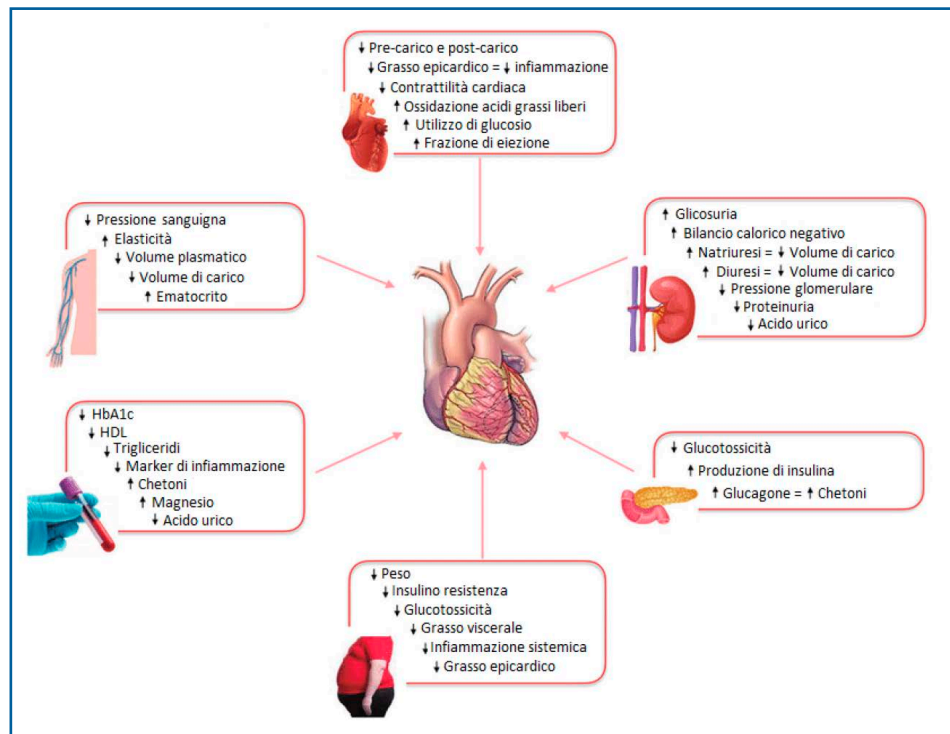
- Effetto glicosurico: l'inibizione del SGLT induce glicosuria e la diuresi osmotica associata porta a una deplezione del volume intravascolare, riducendo il precarico ventricolare e il consumo di ossigeno da parte del miocardio.
- Riduzione del sodio corporeo: una riduzione della concentrazione di sodio può ridurre la pressione sanguigna e migliorare la funzione ventricolare.
- Inibizione di NHE3: così come nei cardiomiociti, il blocco dell'isoforma cardiaca NHE1 determina una riduzione dell'ingresso di sodio e calcio nel citosol e quindi un aumento dell'ingresso di calcio nei mitocondri, vi sono evidenze che entrambi questi effetti prodotti dal blocco dell'isoforma renale NHE3, insieme all'effetto a livello cardiaco, possano in parte spiegare i benefici osservati nell'HF [20].
- Shift energetico: gli SGLT2i potrebbero migliorare l'efficienza del lavoro cardiaco tramite modificazione del metabolismo energetico, utilizzando come fonte di energia i chetoni (energeticamente più efficienti) al posto degli acidi grassi liberi.

Conclusioni

Gli SGLT2i hanno dimostrato la loro efficacia antidiabetica in numerosi studi controllati con placebo sia in monoterapia che in combinazione con vari agenti ipoglicemizzanti. Negli studi comparativi hanno dimostrato un'efficacia quantomeno paragonabile a quella di altri farmaci antidiabetici, quali metformina, sulfaniluree o sitagliptin. Oltre a migliorare il controllo glicemico, gli SGLT2i determinano una riduzione significativa di peso corporeo, pressione arteriosa e uricemia se paragonati a placebo o ad altri agenti

ipoglicemizzanti. Questi effetti risultano di particolare interesse nei pazienti con DM2, generalmente in sovrappeso/obesi, con ipertensione arteriosa, con sindrome metabolica e iperuricemia associate. Studi di fase 3 sugli outcome CV hanno mostrato una chiara riduzione delle ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca nei pazienti trattati con SGLT2i; questo effetto è stato osservato in pazienti con e senza insufficienza cardiaca preesistente e in quelli con e senza preesistente CVD. Oltre ad un rischio notevolmente ridotto di insufficienza cardiaca e IM, è stata anche osservata una riduzione della mortalità per tutte le cause.

Figura 9 Ipotesi alla base dell'effetto cardioprotettivo degli SGLT2i.



Alla luce del pesante impatto delle malattie cardiovascolari sul diabete mellito di tipo 2, i risultati dei trial sulla sicurezza cardiovascolare che riguardano i farmaci antidiabetici SGLT2i suggeriscono un cambio di paradigma, passando dalla riduzione della sola emoglobina glicata a un focus più ampio sulla riduzione del rischio cardiovascolare. Molti soggetti con diabete di tipo 2 potrebbero beneficiare di trattamenti che nei trial clinici hanno documentato effetti positivi sugli eventi cardiovascolari. Oggi solo una minima quota di tali pazienti risulta effettivamente in trattamento con questi farmaci, mentre un loro uso diffuso porterebbe a evitare ogni anno un numero sostanziale di decessi e di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca.

È auspicabile che nel prossimo futuro l'uso appropriato di queste molecole, in accordo con le più recenti linee guida italiane e internazionali, possa allargarsi a tutti i pazienti potenzialmente eleggibili, contribuendo a ridurre l'impatto clinico, sociale ed economico delle malattie cardiovascolari sulle persone con diabete di tipo 2.

Bibliografia

- [1] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(8):1963-1972.
- [2] Jabbour SA, Goldstein BJ. Sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: blocking renal tubular reabsorption of glucose to improve glycaemic control in patients with diabetes. *Int J Clin Pract*. 2008; 62(8):1279-1284.
- [3] Bays H. Sodium Glucose Co-transporter Type 2 (SGLT2) Inhibitors: Targeting the Kidney to Improve Glycemic Control in Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2013; 4(2):195-220.
- [4] Wilding J, Fernando K, Milne N, et al. SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Management: Key Evidence and Implications for Clinical Practice. *Diabetes Ther*. 2018; 9(5):1757-1773.

- [5] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22):2117-2128.
- [6] Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardiovascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(3):387-393.
- [7] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4):347-357.
- [8] Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERtugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J.* 2018; 206:11-23.
- [9] Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019; 393(10166):31-39.
- [10] Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017; 136(3):249-259.
- [11] Zheng SL, Roddick AJ, Aghar-Jaffar R, et al. Association Between Use of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors, Glucagon-like Peptide 1 Agonists, and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors With All-Cause Mortality in Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018; 319(15):1580-1591.
- [12] Kosiborod M, Birkeland KI, Cavender MA, et al. Rates of myocardial infarction and stroke in patients initiating treatment with SGLT2-inhibitors versus other glucose-lowering agents in real-world clinical practice: Results from the CVD-REAL study. *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20(8):1983-1987.
- [13] Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Cardiovascular and Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab.* 2019; 17(2):e84353.
- [14] Wu JH, Foote C, Blomster J, 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(5): 411-419.
- [15] Kosiborod M, Lam CSP, Kohsaka S, et al. Cardiovascular Events Associated With SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL 2 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(23):2628-2639.
- [16] 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.
- [17] Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(3):699-703.
- [18] Zhang XL, Zhu QQ, Chen YH, et al. Cardiovascular Safety, Long-Term Noncardiovascular Safety, and Efficacy of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systemic Review and Meta-Analysis With Trial Sequential Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2).
- [19] Kluger AY, Tecson KM, Barbin CM, et al. Cardiorenal Outcomes in the CANVAS, DECLARE-TIMI 58, and EMPA-REG OUTCOME Trials: A Systematic Review. *Rev Cardiovasc Med.* 2018; 19(2):41-49.
- [20] Brown E, Rajeev SP, Cuthbertson DJ, et al. A review of the mechanism of action, metabolic profile and haemodynamic effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors. *Diabetes Obes Metab.* 2019; 21 (Suppl. 2):9-18.