

REVIEW

Da Tolomeo a Copernico: una nuova proposta per la cura del diabete

From Ptolemy to Copernicus: a new proposal for the care of diabetes

Maria Chantal Ponziani

Corresponding author: mchantal.ponziani@gmail.com

ABSTRACT

The therapeutic approach to diabetes has deeply changed in recent years due to the increasing availability of new drugs and the publication of a large number of randomized trials and real life studies focused on cardiovascular and renal safety of these drugs. The therapeutic choice following metformin is particularly complex. The most recent guidelines provide the clinician with indications related to efficacy and safety (effects on weight, hypoglycemic risk, effects on cardiovascular risk factors) directing the therapeutic choice above all in the cardiopathic patient. In this brief review is proposed a different attempt to personalize the therapy after metformin, subordinating the choice to the patient's pathological history.

Key words personalized therapy; efficacy; safety; randomized clinical trials; real word data.



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation Maria Chantal Ponziani (2019). Da Tolomeo a Copernico: una nuova proposta per la cura del diabete. JAMD Vol. 22-1

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received ???

Accepted ???

Published ???

Copyright © 2019 Maria Chantal Ponziani. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its Supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

RIASSUNTO

L'approccio terapeutico al diabete si è profondamente modificato negli ultimi anni sia per la disponibilità crescente di nuovi farmaci sia per la pubblicazione di un gran numero di trial randomizzati e studi real life focalizzati sulla sicurezza cardiovascolare e renale di tali farmaci. Questo rende la scelta terapeutica successiva alla metformina particolarmente articolata. Le più recenti linee guida forniscono al clinico indicazioni legate ad efficacia e sicurezza (effetti sul peso, rischio ipoglicemico, effetti sui fattori di rischio cardiovascolare) guidando la scelta terapeutica soprattutto nel paziente cardiopatico. In questa breve rassegna si propone un diverso tentativo di personalizzazione della terapia dopo la metformina subordinando la scelta all'anamnesi patologica del paziente.

Parole chiave terapia personalizzata; efficacia; sicurezza; trial clinici randomizzati; dati real life.

INTRODUZIONE E SCENARIO ATTUALE

L'approccio terapeutico al diabete mellito di tipo 2 è cambiato radicalmente in anni recenti. Nel 1998 in un documento congiunto (Figura 1)

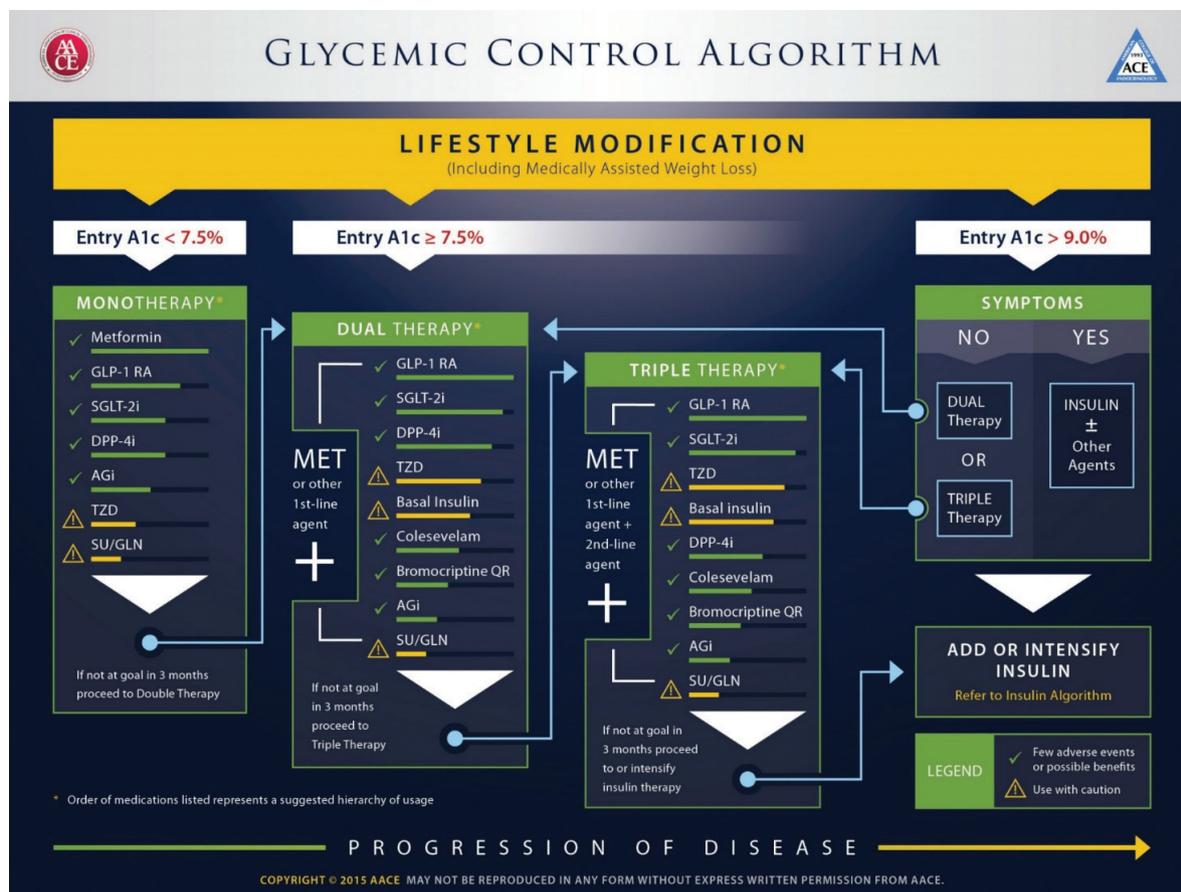


Figura 3 | AACE/ACE Comprehensive diabetes management algorithm 2015.

ti gli studi di sicurezza cardiovascolare, imposti da FDA, e una notevole mole di dati sugli effetti a livello renale e su altri effetti ancillari. I risultati degli studi hanno modificato l'impostazione delle linee guida, Nel 2018 è stato pubblicato un documento di consensus ADA –EASD ⁽¹⁾ che indica espressamente in presenza di malattia cardiovascolare o di scompenso cardiaco la scelta terapeutica da operare fornendo indicazioni specifiche anche quando gli obiettivi primari sono contenere il rischio ipoglicemici o ottenere un effetto favorevole sul peso o contenere i costi della terapia. Negli Standard Italiani per la cura del diabete 2018 ⁽²⁾ la scelta del farmaco viene corredata da tabelle che aiutano nella scelta in relazione ad efficacia e sicurezza.

LA PROPOSTA

Alla luce della notevole quantità di dati disponibili sulle nuove terapie farmacologiche nel definire una strategia personalizzata si propone un nuovo algoritmo per la scelta terapeutica dopo la metformina.

Si propone al secondo step della terapia di allineare non i farmaci ma i principali organi ed apparati sotto i quali collocare i farmaci disponibili con una scala colorimetrica che distingue i farmaci indicati o con effetti favorevoli (verdi), quelli da considerare come seconda scelta o da utilizzare con cautela o con particolari accortezze (gialli) e quelli non indicati o controindicati (rossi). Non è stata effettuata una classifica pertanto i farmaci all'interno del medesimo colore sono elencati in ordine alfabetico. Qualora il suggerimento riportato non sia estensibile all'intera classe è stato inserito un asterisco (Tabella 1).

SISTEMA NERVOSO CENTRALE (SNC)

- I farmaci agenti sull'asse incretinico (DPP 4 i e GLP1 -RA) negli studi di safety cardiovascolare hanno dimostrato neutralità o effetto protettivo rispetto al placebo sul rischio di stroke non fatale ⁽³⁻⁶⁾. L'effetto protettivo è risultato particolarmente significativo per la semaglutide non an-

Tabella 1 | Proposta di un algoritmo per la scelta terapeutica dopo la metformina nel DM 2.

SNC	CUORE -CHD	CUORE -HF	RENE	FEGATO	OCCHIO	APPARATO GI	OSSO
DPP4i	GLP 1 RA	GLP 1 RA	DPP4i	TDZ	AGI	Insulina	DPP4i
GLP 1 RA	SGLT2i	SGLT2i *	GLP 1 RA	AGI	DPP4i	SGLT2	GLP 1 RA
SGLT2i	TDZ	AGI	SGLT2i	DPP4i	GLP 1 RA*	SU	SGLT2i *
TZD	AGI	DPP4i	TDZ	GLP 1 RA	Insulina	TDZ	AGI
AGI	DPP4i	Insulina	AGI	SGLT2i	SGLT2i	DPP4i	Insulina
Insulina	Insulina	SU *	Insulina	SU	SU	GLP 1 RA	SU
SU	SU *	TDZ	SU	Insulina	TDZ	AGI	TDZ

cora disponibile nel nostro paese ⁽⁷⁾. Le numerose evidenze di effetti pleiotropici su infiammazione, stress ossidativo, disfunzione endoteliale suggeriscono un potenziale effetto favorevole sui meccanismi patogeneticidell'arteriosclerosi ^(8,9). Infine sono stati dimostrati per questi farmaci effetti neuroprotettivi ⁽¹⁰⁾, e pur al momento in modelli sperimentali effetti favorevoli su malattie neurodegenerative come Parkinson e Alzheimer ^(11,12).

- Gli SGLT2i negli studi di safety cardiovascolare hanno dimostrato neutralità rispetto al placebo sul rischio di stroke non fatale ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Nello studio EMPA-REG non era stata osservata una differenza statisticamente significativa del rischio di stroke tra empagliflozin e placebo. In una successiva analisi intent- to- treat la hazard ratio per stroke era risultata 1.18 (95% confidence interval, 0.89-1.56; P=0.26). Tale osservazione era attribuibile all'inserimento di casi di stroke avvenuti oltre 90 giorni dopo l'ultima assunzione del farmaco in studio. Rimuovendo tale bias la hazard ratio risultava 1.08 (95% confidence interval, 0.81-1.45; P=0.60)⁽¹⁶⁾.
- Il pioglitazone ha dimostrato di ridurre lo stroke ricorrente in soggetti con pregresso stroke ischemico e diabete, prediabete o insulino-resistenza⁽¹⁷⁾.
- Sugli AGI non esistono chiare evidenze di beneficio, ma non si ravvisano alla luce delle conoscenze disponibili motivazioni che ne controindichino l'uso.
- Per SU e insulina la precauzione è legata al rischio ipoglicemico responsabile di potenziali effetti neurologici acuti e di sequele croniche ⁽¹⁸⁾.

APPARATO CARDIOVASCOLARE

Relativamente all'apparato cardiovascolare si ritiene corretto differenziare la scelta del farmaco tra malattia ischemica e scompenso cardiaco.

- Per la cardiopatia ischemica le evidenze provenienti dagli studi di intervento, che hanno osservato una riduzione statisticamente significativa rispetto al placebo nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e nella mortalità cardiovascolare in prevenzione secondaria, indicano come farmaci di prima scelta la liraglutide e gli SGLT2i ^(6,13,14). Tale osservazione vale anche per lo scompenso cardiaco evidenziando una particolare efficacia nel ridurre le ospedalizzazioni per scompenso da parte degli SGLT2i ⁽¹⁹⁾. Infatti l'empagliflozin viene espressamente indicato dalle linee guida ESC per prevenire o ritardare l'insorgenza dello scompenso⁽²⁰⁾. L'asterico posto accanto agli SGLT2i vuole ricordare come nel 2017 EMA avesse emesso un avviso per un possibile aumento del rischio di amputazioni minori con canagliflozin emerso dagli studi CANVAS. Tale effetto non è stato confermato in un recente studio real life, condotto su oltre 100.000 pazienti che non ha documentato un aumento del rischio di amputazioni nei pazienti trattati con canagliflozin rispetto a quelli trattati con farmaci non appartenenti alla classe dei glicosurici⁽²¹⁾.

Nel novembre 2018 sono stati comunicati i dati preliminari dello studio REWIND, il cui disegno si differenzia dai precedenti valutando oltre all'azione preventiva su eventi futuri in pazienti diabetici con pregresse malattie cardiovascolari anche l'efficacia protettiva di Dulaglutide in mono-somministrazione settimanale nei confronti di un primo evento cardiovascolare in soggetti diabetici con fattori di rischio per malattie cardiovascolari. I risultati preliminari attestano una riduzione degli eventi cardiovascolari sia nel 31% di popolazione che presentava un pregresso evento cardiovascolare sia nella restante con situazione subclinica o soli fattori di rischio aprendo interessanti prospettive sull'impiego in prevenzione primaria⁽²²⁾.

- Il pioglitazone riduce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nel diabete, nel prediabete e

in presenza di insulino-resistenza, ma aumenta il rischio di scompenso cardiaco⁽²³⁾. Per tale ragione il farmaco da scheda tecnica è controindicato nella insufficienza cardiaca o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca (classi NYHA da I a IV).

- Ai DPP 4 i è stato assegnato il colore giallo ad indicare come non rappresentino i farmaci di prima scelta nella cardiopatia ischemica rispetto a liraglutide ed SGLT 2 i in quanto nei tre trial di intervento non si è osservata alcuna differenza rispetto al placebo nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori o nella mortalità cardiovascolare (3-5). Per lo scompenso cardiaco è necessaria particolare cautela in quanto nello studio SAVOR-TIMI53, il trattamento con saxagliptin è risultato associato a un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di ricovero per scompensocardiaco, senza differenze nella mortalità specifica⁽³⁾; un analogo trend, seppure non significativo, è stato osservato nello studio EXAMINE con alogliptin⁽⁴⁾, mentre nessun segnale di rischio è emerso nello studio TECOS con sitagliptin⁽⁵⁾. Gli studi osservazionali suggeriscono un possibile aumento di rischio di ospedalizzazioni per scompenso, esteso all'intera classe⁽²⁴⁾.

- Relativamente all'insulina il colore giallo invita ad una particolare cautela ed attenzione nel paziente cardiopatico volta a prevenire gli eventi ipoglicemici che possono precipitare aritmie ed eventi ischemici⁽²⁵⁾.
- Per le SU pur essendo i dati non conclusivi vi sono evidenze sufficienti per non indicarne l'uso nel paziente cardiopatico^(26,27). La prudenza nell'impiego non è solo dovuta al rischio ipoglicemico, ma anche all'effetto negativo sul pre-condizionamento ischemico⁽²⁸⁾. La gliclazide e la glimepiride per una differente distribuzione recettoriale non influiscono sul pre-condizionamento^(29,30). Tale attenzione deve essere riservata anche all'impiego delle glinidi che riportano in scheda tecnica un aumento del rischio di sindrome coronarica acuta. Negli Standard Italiani per la cura del diabete viene scritto: «Qualora non si possa evitare l'uso di una sulfanilurea, la gliclazide è da preferire rispetto alle altre molecole per un profilo di sicurezza più favorevole, sia per l'incidenza di ipoglicemie che sul piano cardiovascolare. III B»⁽²⁾.
- Sugli AGI non esistono chiare evidenze di beneficio nel soggetto diabetico, mentre effetti favorevoli erano stati osservati nelle condizioni di pre-diabete⁽³¹⁾ pertanto non si ravvisano alla luce delle conoscenze disponibili motivazioni che ne controindichino l'uso né evidenze che li identifichino come farmaci di prima scelta.

eGFR fino a (ml/min*1.73 m ²)	90	80	70	60	50	40	30	20	15	Dialisi
Metformina	Green	Yellow	Yellow	Red						
Acarbosio*	Green	Yellow	Yellow	Red						
Gliptine										
Sitagliptin	Green	Yellow	Yellow	Yellow						
Vildagliptin	Green	Yellow	Yellow	Yellow						
Saxagliptin [†]	Green	Yellow	Yellow	Red						
Linagliptin	Green	Yellow	Yellow	Yellow						
Alogliptin	Green	Yellow	Yellow	Yellow						
GLP1 agonisti										
Exenatide	Green	Yellow	Yellow	Red						
Exenatide LAR	Green	Yellow	Yellow	Red						
Liraglutide [‡]	Green	Green	Red							
Lixisenatide	Green	Green	Red							
Dulaglutide [‡]	Green	Green	Red							
Sulfoniluree										
Glibenclamide	Green	Yellow	Yellow	Red						
Gliclazide	Green	Yellow	Yellow	Red						
Glimepiride	Green	Yellow	Yellow	Red						
Repaglinide	Green	Yellow	Yellow	Red						
Pioglitazone	Green	Green	Red							
Gliflozine										
Dapaglifozin	Green	Green	Red							
Empaglifozin [†]	Green	Green	Red							
Canaglifozin [†]	Green	Green	Red							

Vedere: utilizzabile senza aggiustamenti di dose. Giallo: utilizzabile con cautela e/o aggiustando le dosi. Rosso: controindicato.
 * Utilizzabile per eGFR fino a 25 ml/min*1.73 m²; † Utilizzabile per eGFR fino a 15 ml/min*1.73 m²
 ‡ Iniziare la terapia, senza necessità di aggiustamenti di dosi, se eGFR supera 60 ml/min*1.73 m²; se, durante la terapia, eGFR scende sotto 45 ml/min*1.73 m², sospendere il farmaco

Figura 4 | Standard di cura del diabete mellito, AMD-SID 2018.

RENE

- DPP4 i, GLP1 RA e TDZ sono da un lato utilizzabili fino a livelli avanzati di insufficienza renale (Figura 4) con eventuale adeguamento posologico e dall'altro hanno evidenze di effetti benefici su microalbuminuria e progressione della malattia renale^(32,33). L'impiego del pioglitazone è peraltro limitato dalla ritenzione idrica, problematica in presenza di insufficienza renale
- Per gli SGLT2i il loro meccanismo d'azione non ne consente l'uso in presenza di insufficienza renale di grado moderato /severo ma i dati provenienti dai trials mostrano effetti favorevoli sulla progressione della malattia renale tali da far ritenere che nel rispetto dei limiti di filtrato glomerulare debbano essere considerati farmaci indicati⁽³⁴⁾.
- Relativamente all'insulina si è ritenuto non di disincentivarne l'uso ma di fornire l'indicazione di utilizzare con attenzione. In presenza di insufficienza renale diminuisce la clearance dell'in-

- sulina e diminuisce la gluconeogenesi renale e pertanto aumenta il rischio ipoglicemico. Per tale ragione la posologia di insulina deve essere ridotta in rapporto alla riduzione del filtrato glomerulare⁽³⁵⁾.
- Le SU (soprattutto la glibenclamide) oltre ad avere dei limiti di utilizzazione in relazione al filtrato devono essere utilizzate con particolare cautela per il rischio di ipoglicemia e come precedentemente sottolineato per il profilo di sicurezza cardiovascolare non favorevole in pazienti già ad alto rischio. Si rammenta che tale cautela deve essere estesa anche alle glinidi che pur potendo essere utilizzate in fasi più avanzate di riduzione del filtrato glomerulare (comunque con VFG non inferiore a 30 ml/min) presentano in tali pazienti un elevato rischio ipoglicemico e condividono con la glibenclamide lo svantaggioso profilo di sicurezza cardiovascolare.
 - Sugli AGI non esistono chiare evidenze di beneficio nel soggetto diabetico, ma non si ravvisano alla luce delle conoscenze disponibili motivazioni che ne controindichino l'uso nel rispetto dei limiti di filtrato glomerulare.

FEGATO

Relativamente al fegato coniugando i dati di sicurezza con la possibile presenza di un effetto benefico si ritiene di assegnare alla maggior parte dei farmaci il colore giallo.

- Il pioglitazone rappresenta una buona opzione farmacologica per i pazienti con DM2 e NAFLD. Due RCT effettuati su pz. con DM2 e NAFLD hanno documentato un chiaro miglioramento istologico con riduzione di steatosi e necro-infiammazione, e miglioramento anche del grado di fibrosi^(36,37), il farmaco non presenta indicazione nella insufficienza epatica severa (Child Plough Score 3).
- I GLP 1 RA sembrano offrire interessanti possibilità di trattamento della NAFLD con un RCT che ha documentato dati istologici francamente favorevoli. Nello studio la liraglutide rispetto al placebo ha ottenuto un miglioramento del quadro istologico definito come scomparsa della degenerazione balloniforme, infiammazione a basso grado senza peggioramento della fibrosi⁽³⁸⁾. I DPP 4 nella NAFLD si sono mostrati sicuri, ma con i limiti legati ai pochi dati disponibili non hanno dimostrato effetti benefici sul contenuto di grasso epatico⁽³⁹⁾.
- Per gli SGLT 2 i non si dispone di dati istologici. Gli studi condotti su soggetti con diabete melli-

to di tipo 2 hanno dimostrato una riduzione del grasso epatico e delle transaminasi^(40,41).

- Per le SU vi sono pochi dati disponibili. Uno studio cross-sectional ha riportato una associazione indipendente fra l'uso di SU e la progressione della NAFLD (fibrosi)⁽⁴²⁾. Un RCT ha messo a confronto glibenclamide e pioglitazone rilevando la superiorità del pioglitazone sulla NAFLD a parità di miglioramento del compenso glicemico⁽⁴³⁾.
- Un'ultima considerazione va fatta a proposito della prevenzione dell'epatocarcinoma, ragione per la quale è stata consigliata cautela con l'uso di insulina. Una revisione sistematica e metanalisi peraltro solo di studi caso-controllo e di coorte⁽⁴⁴⁾ conferma l'aumentato rischio di HCC nei soggetti diabetici e mostra come la terapia ipoglicemizzante possa influenzare l'evoluzione verso l'HCC: i farmaci che aumentano i livelli circolanti di insulina (insulina e SU) sono associati ad un rischio più elevato (OR 3.1; 95% CI, 1.6-5.7) mentre il rischio è nullo per pioglitazone (OR 0.3; 95% CI, 0.1-0.7) e metformina (OR 0.3; 95% CI, 0.2-0.6). Considerato il rischio elevatissimo di HCC nei soggetti diabetici con infezione da virus C dobbiamo essere consapevoli che la scelta terapeutica, specie nelle fasi iniziali di malattia epatica, possa influire sulla evoluzione verso l'HCC.

OCCHIO

Relativamente all'apparato oculare si ritiene che solo il pioglitazone presenti una controindicazione per il rischio di edema maculare⁽⁴⁵⁾. I dati sui farmaci agenti sull'asse incretinico meritano un approfondimento⁽⁴⁶⁾. In particolare nello studio SUSTAIN 6 i pazienti in trattamento con semaglutide hanno presentato rischio più elevato di complicanze oculari severe⁽⁷⁾. Gli autori imputano tale osservazione al rapido miglioramento del compenso glicemico. Infatti la differenza nel rischio di retinopatia si manifesta precocemente. I dati sperimentali sembrerebbero escludere una tossicità diretta del GLP 1 a livello retinico. Inoltre un recente lavoro ha esaminato le segnalazioni di eventi avversi retinici presenti nel database della FDA documentando una frequenza significativamente più bassa di eventi avversi retinici con i GLP1 RA⁽⁴⁷⁾.

APPARATO GASTROENTERICO

Per l'apparato gastroenterico gli AGI risultano controindicati in presenza di una malattia infiam-

matoria intestinale. Per i GLP1 RA la cautela riguarda la necessità di titolazione per prevenire gli effetti collaterali a livello gastroenterico. Relativamente al rischio di patologia pancreaticata associata alla classe dei farmaci incretinici gli studi hanno fornito dati rassicuranti⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Rimane peraltro l'indicazione ad evitare l'impiego di tali farmaci nei pazienti con anamnesi positiva per pancreatite o in presenza di rilevanti fattori di rischio pancreatico. Per I DPP 4 esiste la segnalazione di una possibile correlazione con le malattie infiammatorie intestinali e con il colangiocarcinoma. In entrambi i casi si tratta di dati preliminari che necessitano di conferme in ulteriori studi, ma si ritiene corretta una consapevolezza e conseguente cautela da parte dei clinici^(51,52).

OSSO

Relativamente all'osso e al conseguente rischio di fratture i dati di sicurezza provenienti dai trials randomizzati suggeriscono un aumento del rischio di fratture con pioglitazone⁽⁵³⁾. Per l'insulina e le SU la cautela è dettata dall'aumento del rischio ipoglicemico e dalla documentata correlazione tra ipoglicemia e rischio di frattura⁽⁵⁴⁾. La relazione tra SGLT2i e rischio di fratture trova il suo razionale nella potenziale alterazione dell'omeostasi di calcio e fosfati che questa classe di farmaci potrebbe determinare. Gli studi nell'uomo sono peraltro poco chiari ed inconcludenti. Una metanalisi condotta nel 2017⁽⁵⁵⁾ non evidenzia alcuna correlazione tra SGLT2i e rischio di fratture. Con tutti i limiti legati alla breve durata del follow-up e alla numerosità del campione non vi è alcun segnale per supportare l'ipotesi che questa classe di farmaci sia gravata da questo effetto collaterale. Peraltro limitatamente al canagliflozin si è osservato un aumento del rischio di fratture nello studio CANVAS, condotto su pazienti anziani, cardiopatici, con riduzione del filtrato glomerulare e con elevato uso di diuretici al baseline⁽⁵⁶⁾. Un recente studio di coorte⁽⁵⁷⁾ condotto in quasi 80.000 pazienti di mezza età (età media 55 anni) la terapia con canagliflozin non ha determinato un aumento del rischio di fratture rispetto al comparatore attivo (GLP 1 RA).

La presente rassegna non vuole essere esaustiva e alcune osservazioni potranno essere emendate alla luce di nuovi studi. Lo scopo del lavoro è quello di aprire un dibattito e fornire uno spunto di riflessione su una possibile nuova modalità di approccio alla cura del diabete e sulla creazione di un diverso algoritmo terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. Davies MJ, D'Alessio DA et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41(12):2669-2701, 2018.
2. Standard di cura del diabete mellito AMD-SID 2018 – AMD aemmedi.it/amd-sid-standard-di-cura-del-diabete-mellito-2018/
3. Scirica BM, Bhatt DL et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369:1317-26, 2013.
4. White WB, Cannon CP et al. EXAMINE Investigators Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369(14):1327-35, 2013.
5. Green JB, Bethel MA et al. TECOS Study Group Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 373(3):232-42, 2015.
6. Marso SP, Daniels GH et al. LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(4):311-22, 2016.
7. Marso SP, Bain SC et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(19):1834-1844, 2016.
8. Avogaro A, Fadini GP. The pleiotropic cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 84(8):1686-1695, 2018.
9. Lovshin J, Cherney D. GLP-1R Agonists and Endothelial Dysfunction: More Than Just Glucose Lowering? *Diabetes* 64(7):2319-21, 2015.
10. Darsalia V, Larsson M et al. Glucagon-like receptor 1 agonists and DPP-4 inhibitors: potential therapies for the treatment of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 35(5):718-23, 2015.
11. Tramutola A, Arena A et al. Modulation of GLP-1 signaling as a novel therapeutic approach in the treatment of Alzheimer's disease pathology. *Expert Rev Neurother* 17(1):59-75, 2017.
12. Athauda D, Foltyn T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today* 21(5):802-18, 2016.
13. Zinman B, Wanner C et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 26;373(22):2117-28, 2015.
14. Neal B, Perkovic V et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377(7):644-657, 2017.
15. Wiviott SD, Raz I et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380(4):347-357, 2019.
16. Zinman B, Inzucchi SE et al. Empagliflozin and Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus at High Cardiovascular Risk. *Stroke* 48(5):1218-1225, 2017.
17. Lee M, Saver JL et al. Pioglitazone for Secondary Stroke Prevention: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke* 48(2):388-393, 2017.
18. Tomoya M, Naoto K et al. Relationship between frequency of hypoglycemic episodes and changes in carotid atherosclerosis in

- insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus *Sci Rep*. 7:39965, 2017.
19. Fitchett D, Zinman B et al EMPA-REG OUTCOME® trial investigators Heart failure the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 37(19):1526–34, 2016.
 20. Ponikowski P, Adriaan A, Voors A et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 37, 2129–2200, 2016.
 21. Yuan Z, DeFalco FJ et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab*. 20(3):582–589, 2018.
 22. Keith CF, Indrajeet M. Cardiovascular outcome studies with glucagon-like peptide 1 receptor agonists—what will REWIND add? *Ann Transl Med* 5(23):476, 2017.
 23. Liao HW, Saver JL2 et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis *BMJ Open*. 7(1):e013927, 2017.
 24. Li L, Li S et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised and observational studies *BMJ*, 352: i61, 2016.
 25. Johnston S, Connor C et al. Evidence Linking Hypoglycemic Events to an Increased Risk of Acute Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 34:1164–1170, 2011.
 26. Li Y, Hu Y et al. Sulfonylurea Use and Incident Cardiovascular Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Prospective Cohort Study Among Women *Diabetes Care* 37(11):3106–13, 2014.
 27. Monami M, Genovese S et al. Cardiovascular safety of sulfonylureas: a meta-analysis of randomized clinical trials *Diabetes Obes Metab* 15(10):938–53, 2013.
 28. Engler RL, Yellon DM. Sulfonylurea KATP blockade in type II diabetes and preconditioning in cardiovascular disease. Time for reconsideration. *Circulation* 94: 2297–301, 1996.
 29. Gribble PM, Ashcroft FM. Different sensitivity of beta cells and extrapancreatic KATP channel to gliclazide. *Diabetologia*, 42: 845–848, 1999.
 30. Basit A, Riaz M et al. Glimepiride: evidence-based facts, trends, and observations. *Vascular Health and Risk Management* 2012:8 463–472.
 31. Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. *Endocr Pract*. 12 Suppl 1:25–30, 2006.
 32. Bloomgarden Z The kidney and cardiovascular outcome trials *J Diabetes* 10(2):88–89, 2018.
 33. Morikawa A, Ishizeki K et al. Pioglitazone reduces urinary albumin excretion in renin-angiotensin system inhibitor-treated type 2 diabetic patients with hypertension and microalbuminuria: the APRIME study. *Clin Exp Nephrol* 15(6):848–53, 2011.
 34. Cherney DZL, Bakris GL. Novel therapies for diabetic kidney disease. 8(1):18–25, 2018.
 35. Charpentier G, Riveline JP et al. Management of drug-affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab*. 26 Suppl 4:73–85, 2000.
 36. Tang W, Xu Q et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Diabetes Metab Res Rev*. 32(2):200–16, 2016.
 37. Cusi K, Orsak B et al. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 165(5):305–15, 2016.
 38. Armstrong MJ, Gaunt P et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 387:679–690, 2016.
 39. Cui J, Philo L et al. Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial *J Hepatol*. 65(2):369–76, 2016.
 40. Kuchay MS, Krishan S et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial) *Diabetes Care*. 41(8):1801–1808, 2018.
 41. Eriksson JW, Lundkvist P et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 61(9):1923–1934, 2018.
 42. Nascimbeni F, Aron-Wisnewsky J et al. Statins, antidiabetic medications and liver histology in patients with diabetes with non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ Open Gastroenterol*. 3(1):e000075, 2016.
 43. Maffioli P, Fogari E et al. Ultrasonography modifications of visceral and subcutaneous adipose tissue after pioglitazone or glibenclamide therapy combined with rosuvastatin in type 2 diabetic patients not well controlled by metformin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 25(9):1113–22, 2013.
 44. Wang P, Kang D et al. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 28(2):10922, 2012.
 45. Iskandar I, Graham W. Association Between Thiazolidinedione Treatment and Risk of Macular Edema Among Patients With Type 2 Diabetes. *Arch Intern Med*. 172(13):1005–11, 2012.
 46. Simó R, Hernández C. GLP-1R as a Target for the Treatment of Diabetic Retinopathy: Friend or Foe? *Diabetes*. 66(6):1453–1460, 2017.
 47. Fadini GP, Sarangdhar M et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists are not associated with retinal adverse events in the FDA Adverse Event Reporting System *BMJ Open Diabetes Res Care*. 6(1):e000475, 2018.
 48. Wang H, Liu Y et al. Incretin-based therapies and risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 20(4):910–920, 2018.
 49. Montvida O, Green JB et al. Treatment with incretins does not increase the risk of pancreatic disease compared to older anti-hyperglycaemic drugs, when added to metformin: real world evidence in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2018.

50. Giorda CB, Picariello R et al. Incretin therapies and risk of hospital admission for acute pancreatitis in an unselected population of European patients with type 2 diabetes: a case-control. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2(2):111-5, 2014.
51. Abrahami D, Douros A et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and incidence of inflammatory bowel disease among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 360:k872, 2018.
52. Abrahami D, Douros A et al. Incretin based drugs and risk of cholangiocarcinoma among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 363:k4880, 2018.
53. Viscoli CM, Inzucchi SE et al. Pioglitazone and Risk for Bone-Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 102(3):914-922, 2017.
54. Ntouva A, Toulis KA et al. Hypoglycaemia is associated with increased risk of fractures in patients with type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Eur J Endocrinol.* pii: EJE-18-0458.R2, 2018.
55. Ruanpeng D, Ungprasert P et al. Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) inhibitors and Fracture Risk in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 33(6), 2017.
56. Watts NB, Bilezikian JP et al. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 101(1):157-66, 2016.
57. Fralick M, Kim SC et al. Fracture Risk After Initiation of Use of Canagliflozin: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* doi: 10.7326/M18-0567, 2019.