

RESEARCH ARTICLE

## Trasferibilità dei CVOT EMPA-REG OUTCOME e LEADER nel mondo reale: lo scenario italiano

### Transferability of CVOTs EMPA-REG OUTCOME and LEADER in the real world in Italy

**A. Da Porto<sup>1</sup>, V. Manicardi<sup>2</sup>, E. Manicardi<sup>3</sup>, A. Agliandolo<sup>4</sup>, P. Di Bartolo<sup>5</sup>, R. Fornengo<sup>6</sup>, A. Nicolucci<sup>7</sup>, A. Rocca<sup>8</sup>, M.C. Rossi<sup>7</sup>, G. Russo<sup>9</sup>**

<sup>1</sup>Clinica Medica, Università di Udine. <sup>2</sup>Coordinatore gruppo Annali AMD, Reggio Emilia. <sup>3</sup>SOS Diabetologia, AUSL di Reggio Emilia. <sup>4</sup>SSD Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche, ASL3 Genovese, Genova. <sup>5</sup>Rete Clinica di Diabetologia Aziendale, Dipartimento Internistico di Ravenna, AUSL della Romagna. <sup>6</sup>SSD Diabetologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Civico di Chivasso, ASLTO4 Chivasso. <sup>7</sup>Coresearch – Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara. <sup>8</sup>UOS Diabetologia e malattie metaboliche “G.Segalini”, H.Bassini Cinisello Balsamo, ASST Nord Milano. <sup>9</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina.

Corresponding author: [manicardivaleria@gmail.com](mailto:manicardivaleria@gmail.com)



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** A. Da Porto, V. Manicardi, E. Manicardi, A. Agliandolo, P. Di Bartolo, R. Fornengo, A. Nicolucci, A. Rocca, M.C. Rossi, G. Russo (2019). Trasferibilità dei CVOT EMPA-REG OUTCOME e LEADER nel mondo reale: lo scenario italiano. JAMD Vol. 22/4

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** September, 2019

**Accepted** October, 2019

**Published** November, 2019

**Copyright** © 2019 Da Porto et al. 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.

## Abstract

Cardiovascular disease is the leading cause of morbidity and mortality among people with diabetes (DM). Fortunately, data from cardiovascular outcome trials (CVOT) and scientific research have provided the diabetologist with very effective weapons (SGLT2i; GLP-RA) to combat cardiovascular diseases in patients with diabetes. However, the potential of the new molecules is not exploited by Italian diabetologists appropriately. The dimensions of this “underuse” and the reasons that support it are not clear. The AMD Annals initiative can provide important information in this regard, thanks to the availability of a large clinical database that is largely representative of the Italian diabetologist clinical practice. In this study data from AMD Annals database were used to quantify the proportion of patients potentially eligible for the EMPA-REG and LEADER studies, the percentages of patients currently on medication with SGLT2i or GLP1 RA, and the potential impact resulting from the use of these treatments in all eligible patients. Mann-Whitney U test or chi-square test were used to compare socio-demographic and clinical characteristics of the patients potentially eligible for the two trials were compared with those of patients who did not meet the eligibility criteria. Reductions in the absolute risk of cardiovascular death and hospitalization for heart failure or myocardial infarction associated with the use of the drugs if all eligible patients had been treated, were estimated on the basis of the rates shown in the EMPA-REG OUTCOME and LEADER trials. From the analysis of the data it is evident that many subjects with type 2 diabetes afferent to diabetological structures could benefit from treatments that in clinical trials have documented positive effects on cardiovascular events. Unfortunately, however, only a minimal proportion of these patients is actually in treatment, while a widespread use of these molecules would lead to avoiding a substantial number of deaths, myocardial infarcts and hospi-

talization for heart failure every year. It is to be hoped that in the near future the appropriate use of SGLT2i and GLP1 RA, in accordance with the most recent Italian and international guidelines, can be extended to all patients who can benefit from it, thus contributing to reducing the clinical, social impact and economic cardiovascular disease among people with T2DM.

**KEY WORDS** SGLT2 inhibitors; GLP1 receptors agonists; cardiovascular events, CVOT.

## Riassunto

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nelle persone con diabete (DM). Fortunatamente i dati provenienti dai grandi cardiovascular outcome trial (CVOT) hanno aperto scenari sino a pochi anni fa impensabili e la ricerca scientifica ha fornito al diabetologo delle armi molto efficaci (SGLT2i/GLP1-RA) per combattere le malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete. Le potenzialità delle nuove molecole non vengono tuttavia sfruttate al massimo dai diabetologi italiani. Le dimensioni di questo “sottoutilizzo” e le motivazioni che lo sostengono non sono ben chiare. L’iniziativa Annali AMD può fornire importanti informazioni a questo riguardo, grazie alla disponibilità di un grande database ampiamente rappresentativo della pratica clinica specialistica nel nostro Paese. In questo studio tali dati sono stati utilizzati per quantificare la proporzione di pazienti del mondo reale potenzialmente eleggibili per gli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER, le percentuali di pazienti attualmente in terapia con farmaci appartenenti alle classi degli SGLT2ie dei GLP1 RA, ed il potenziale impatto derivante dall’utilizzo di questi trattamenti in tutti i pazienti eleggibili. Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti potenzialmente eleggibili per i due trials, sono state confrontate con quelle dei pazienti che non rientravano nei criteri di eleggibilità mediante Mann-Whitney U test o il test del chi quadrato. Le riduzioni del rischio assoluto di morte cardiovascolare e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco o infarto del miocardio, associate all’uso dei farmaci in studio se tutti i pazienti eleggibili fossero stati trattati, sono state stimate sulla base dei tassi evidenziati nei trial EMPA-REG OUTCOME e LEADER. Dall’analisi dei dati è emerso che molti soggetti con diabete di tipo 2 afferenti alle strutture specialistiche diabetologiche potrebbero beneficiare di trattamenti che nei trial clinici hanno documentato effetti positivi sugli eventi cardiovascolari, ma solo una minima quota di tali pazienti risulta effettivamente in trattamento, benché un uso diffuso di queste molecole potrebbe evitare ogni anno un numero sostanziale

di decessi, infarti del miocardio e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. È auspicabile che nel prossimo futuro l’uso appropriato di SGLT2i e GLP1 RA, in accordo con le più recenti linee guida italiane ed internazionali, possa estendersi a tutti i pazienti che possano beneficiarne, contribuendo in tal modo a ridurre l’impatto clinico, sociale ed economico delle malattie cardiovascolari fra le persone con diabete mellito di tipo 2.

**PAROLE CHIAVE** SGLT2 inibitori; GLP1 analoghi; eventi cardiovascolari; CVOT.

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari (MCV) rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nelle persone con diabete (DM): il rischio di morte per cause cardiovascolari aumenta di oltre 2 volte, il rischio di infarto e ictus aumenta fino a 4 volte rispetto alla popolazione non diabetica, il 50-60% dei decessi sono attribuibili alle MCV<sup>(1,2,3)</sup>. Le persone con DM vivono fino a 6 anni di meno rispetto a persone senza diabete nella stessa fascia di rischio<sup>(4)</sup>.

Nonostante i dati sul controllo dei fattori di rischio e sui profili assistenziali mostrino incoraggianti trend di miglioramento, a livello mondiale una morte su 5 (21 %) per cardiopatia ischemica e una su 8 (13%) per ictus è attribuibile ad elevati livelli glicemici<sup>(5)</sup>. L’iperglicemia è fra i principali fattori di rischio di morte sia nei paesi sviluppati che in via di sviluppo<sup>(6)</sup>; in Italia è al quarto posto dopo ipertensione, eccesso ponderale e fumo. Si stima che ogni minuto nel mondo muoiano 6 persone per MCV legate all’iperglicemia: sono circa 3,2 milioni di morti all’anno. Questo è indubbiamente un dato epidemiologico importante e che deve far riflettere se confrontato con i 3,9 milioni di morti all’anno correlati all’ipercolesterolemia e con i 4,8 milioni di morti all’anno correlati al fumo<sup>(7)</sup>.

Non va trascurato, inoltre, l’incremento della prevalenza dell’obesità, anche in età pediatrica, e lo stretto rapporto tra obesità e rischio di insorgenza di DM2, in particolare tra obesità viscerale e rischio cardiometabolico<sup>(8)</sup>.

Riguardo all’impatto delle complicanze cardiovascolari nel DM2 in Italia, l’infarto del miocardio ha la più alta prevalenza, soprattutto nel genere femminile<sup>(9)</sup>, seguito dalla rivascolarizzazione coronarica, rivascolarizzazione carotidea, ictus e rivascolarizzazione periferica<sup>(10)</sup>. La prevalenza delle complicanze cardiovascolari aumenta in maniera esponenziale con l’aumentare della durata della malattia diabetica: in soggetti con durata di malattia fino a 2 anni è

del 13,5%, arriva al 25,6% in soggetti diabetici tra 10 e 20 anni, e addirittura al 34,1% in soggetti con oltre 20 anni di malattia.

Le complicanze macrovascolari continuano a rappresentare non solo la prima causa di mortalità<sup>(11)</sup> ma anche quella di maggior consumo di risorse fra le persone con DM<sup>(12)</sup>. Le MCV sono la principale causa di ospedalizzazione dei pazienti diabetici; fra le prime 10 cause troviamo infatti scompenso cardiaco (al primo posto), infarto miocardico acuto (al terzo posto), cardiopatia ischemica cronica, occlusione delle arterie cerebrali, aritmie cardiache e aterosclerosi<sup>(13)</sup>. Rispetto alle persone senza DM di pari età, sesso e medico prescrittore, le persone con DM presentano un rischio di ricovero in ospedale per cause cardiovascolari e cerebrovascolari circa doppio, mentre il rischio di ricovero per vasculopatia periferica è 4 volte maggiore e quello per amputazioni di parti più o meno estese degli arti inferiori è 8 volte maggiore<sup>(14)</sup>. Complessivamente, per la sola spesa ospedaliera e farmacologica, le complicanze cardiovascolari sono responsabili di un costo pari a 2,686 miliardi di dollari all'anno, e cioè a circa un terzo (29.8%) dei costi diretti del diabete<sup>(15)</sup>.

Nonostante i dati epidemiologici fin qui descritti, l'armamentario terapeutico che oggi il diabetologo ha a disposizione ci fa sentire ragionevolmente ottimisti. Infatti, i risultati dei principali Trials Clinici di Outcome Cardiovascolare (CVOTs) su inibitori del co-trasportatore di sodio glucosio 2 (SGLT2i) e agonisti recettoriali del glucagon-like peptide (GLP-1 RA) sono estremamente incoraggianti: essi documentano infatti per alcune molecole non solo una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori ma anche della mortalità cardiovascolare (EMPA-REG OUTCOME ; LEADER; CANVAS; SUSTAIN-6 CVD-REAL). Questi risultati sono stati recepiti dai nuovi standard di cura italiani e internazionali che raccomandano di utilizzare, in soggetti diabetici con nota aterosclerosi e coronaropatia, in terapia duplice in associazione alla metformina, principi attivi che riducano il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare.

Data l'entità dei benefici cardiovascolari osservati in questi trials, esiste una concreta possibilità di ridurre l'incidenza di eventi maggiori nei pazienti con DM2 ad elevato rischio cardiovascolare. Tuttavia, non è noto quale sia, nel contesto italiano, la proporzione di pazienti potenzialmente eleggibili per questi studi e quali siano i profili di utilizzo di questi farmaci nei soggetti potenzialmente eleggibili. L'iniziativa Annali AMD può fornire importanti informazioni a questo riguardo, grazie alla disponibilità di un gran-

de database clinico ampiamente rappresentativo della pratica specialistica nel nostro Paese. Tali dati sono stati utilizzati per quantificare la proporzione di pazienti della normale pratica clinica potenzialmente eleggibili per gli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER, le percentuali di pazienti attualmente in terapia con farmaci appartenenti alle classi degli SGLT2i e GLP-1 RA, ed il potenziale impatto derivante dall'utilizzo di questi trattamenti in tutti i pazienti eleggibili.

#### OBIETTIVI DELLO STUDIO

Questa analisi mira a valutare la trasferibilità dei risultati dei CVOT EMPA-REG OUTCOME<sup>16</sup> e LEADER<sup>17</sup> alla normale pratica clinica.

Partendo dai criteri di eleggibilità adottati nei due studi e dai risultati ottenuti in termini di benefici cardiovascolari, l'analisi intende:

- Esaminare le percentuali di pazienti registrati nel database Annali AMD potenzialmente eleggibili per ciascuna sperimentazione
- Valutare l'uso corrente di questi farmaci tra i pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità per i due studi
- Valutare le differenze nelle caratteristiche socio-demografiche e cliniche tra i soggetti eleggibili trattati e non trattati con SGLT2i e GLP-1 RA
- Stimare il potenziale impatto derivante dall'utilizzo di questi farmaci sugli esiti se utilizzati in modo sistematico nei pazienti con DM2 ad alto rischio cardiovascolare

#### METODI

Questa monografia degli Annali AMD si basa sui dati utilizzati negli Annali 2018, che includono i pazienti attivi nell'anno 2016.

Il database utilizzato contiene i dati raccolti nel corso della normale pratica clinica da 222 servizi di diabetologia diffusi sul territorio italiano.

#### POPOLAZIONE

Questa analisi riguarda i pazienti con DM2 "attivi" nell'anno indice 2016, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno 2016 e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa. Rispetto alle edizioni precedenti il criterio di paziente attivo è cambiato per adeguarsi alla nuova pratica clinica in cui avere valori di laboratorio sul controllo metabolico nella cartella clinica elettronica non implica necessariamente, in molte realtà, l'esecuzione di una visita specialistica (trasferimento automatico dei dati di laboratorio sulla cartella clinica). Il nuovo

criterio è stato quindi concordato con i diabetologi per catturare il numero di pazienti che hanno effettivamente eseguito almeno una visita in ambulatorio.

**VARIABILI UTILIZZATE**

I dati analizzati riguardano caratteristiche socio-demografiche (età, sesso), e parametri clinici (durata del diabete, valori medi di BMI, HbA1c, pressione arteriosa, profilo lipidico, albuminuria, filtrato glomerulare).

Il valore di HbA1c non ha subito alcun processo matematico di normalizzazione, vista la comparabilità dei metodi analitici raggiunta dai diversi laboratori nazionali.

Se non riportati sulla cartella clinica, i valori di LDL sono stati calcolati utilizzando la formula di Friedwald. Il colesterolo LDL è stato calcolato solo se nella cartella erano presenti i valori di colesterolo totale, HDL e trigliceridi determinati nella stessa data e se i valori di trigliceridi non eccedevano i 400 mg/dl. Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-Epi.

L'ipertensione è stata valutata come presenza di trattamento antiipertensivo e/o valori pressori ≥ 140/90 mmHg.

I farmaci ipoglicemizzanti, antiipertensivi, ipolipemizzanti ed antiaggreganti sono stati classificati attraverso i codici ATC, gli eventi cardiovascolari attraverso i codici ICD9-CM.

Per tutti questi indicatori il denominatore è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, sono state valutate le rilevazioni più prossime all'inizio della terapia con SGLT2i o GLP-1 RA.

**Classificazione delle complicanze**

La tabella 1 riporta la definizione utilizzata per la stratificazione della popolazione in base alla presenza di complicanze cardiovascolari.

Nello studio EMPA-REG OUTCOME<sup>(16)</sup>, 7.020 pazienti con DM2 e malattia cardiovascolare arruolati in 590 centri sono stati randomizzati ad empagliflozin o placebo tra il 2010 e il 2013. I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 3,1 anni.

L'endpoint primario era il major adverse cardiovascular event (MACE) composito, che includeva il tempo al primo evento (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale), mentre la morte per tutte le cause e l'ospedalizzazione per scompenso

cardiaco erano tra gli endpoint secondari prespecificati. I principali criteri di inclusione del trial, considerati per valutare la potenziale eleggibilità dei pazienti inclusi nel database Annali AMD erano:

- diagnosi di DM2; età ≥18 anni; HbA1c 7-10% ; GFR ≥ 30 ml / min\* 1,73 m2
- malattia cardiovascolare accertata (intesa come diagnosi pregressa di infarto del miocardio, cardiopatia ischemica, rivascolarizzazione coronarica, angina stabile, ictus o arteriopatia arti inferiori).

**Tabella 1 |** Diagnosi.

|                                       | <b>ICD-9CM</b>   |
|---------------------------------------|--|
| <b>Cardiopatia ischemica</b>          | 414 414.0<br>414.00 414.01<br>414.02 414.03<br>414.04 414.05<br>414.1 414.10<br>414.11 414.19<br>414.8 414.9 |
| <b>Scompenso cardiaco</b>             | 428<br>428.0 428.1<br>428.9 402.01<br>402.11 402.91<br>404.01 404.11<br>404.91                               |
| <b>Angina</b>                         | 413 413.0<br>413.1 413.9<br>411.1  |
| <b>Infarto</b>                        | Da 410 a 410.92<br>412   |
| <b>Rivascolarizzazione coronarica</b> | 36.0 36.01 36.02<br>36.03 36.04 36.05<br>36.06 36.09   |
| <b>By-pass coronarico</b>             | 36.10 36.11 36.12<br>36.13 36.14 36.15<br>36.16 36.17 36.19<br>36.2 36.3                                     |
| <b>Attacco ischemico transitorio</b>  | 435 435.0<br>435.1 435.2<br>435.3 435.8<br>435.9   |
| <b>Ictus</b>                          | 430 431 432<br>432.0 432.1 432.9<br>433.11 433.21 433.31 433.81<br>433.91 434.01 434.11<br>434.91 436        |
| <b>Arteriopatia arti inferiori</b>    | 440.2 440.20<br>440.21 440.22<br>440.23 440.24<br>440.29 440.3<br>440.30 440.31<br>440.32 443.81             |
| <b>Rivascolarizzazione periferica</b> | 39.50  |
| <b>By-pass periferico</b>             | 39.25<br>39.26<br>39.29  |

Nello studio LEADER<sup>(17)</sup>, 9.340 pazienti con DM2 e malattia cardiovascolare arruolati in 410 centri sono stati randomizzati a liraglutide o placebo tra il 2010 e il 2012. I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 3,8 anni. Anche in questo caso, l'endpoint primario era il MACE- composito, che includeva il tempo al primo evento (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale), mentre la morte per tutte le cause e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco erano tra gli endpoint secondari prespecificati.

I principali criteri di inclusione del trial, considerati per valutare la potenziale eleggibilità dei pazienti inclusi nel database Annali AMD erano:

- diagnosi di DM2; età  $\geq 50$  anni; HbA1c  $\geq 7\%$
- Malattia cardiovascolare, ovvero almeno una delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, cardiopatia ischemica, rivascolarizzazione coronarica, angina, ictus, attacco ischemico transitorio, arteriopatia arti inferiori, scompenso cardiaco, GFR  $< 60$ .

Oppure:

- diagnosi di DM2; età  $\geq 60$  anni; HbA1c  $\geq 7\%$ ; ipertensione o scompenso cardiaco.

### 1. Analisi primaria

Il numero e la proporzione di pazienti eleggibili per lo studio EMPA-REG e LEADER sono stati identificati nella popolazione degli Annali AMD.

Le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti potenzialmente eleggibili per i due trial, stratificati rispettivamente per trattamento con SGLT2i e con GLP-1 RA, sono state confrontate usando il Mann-Whitney U test o il test del chi quadrato.

Le riduzioni del rischio assoluto di morte cardiovascolare e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco o infarto del miocardio associate all'uso dei farmaci in studio sono state stimate sulla base dei tassi evidenziati nei trial EMPA-REG OUTCOME e LEADER.

Per questa analisi viene ipotizzato che i benefici osservati nei due trial, incentrati rispettivamente sull'utilizzo di empaglifozin e liraglutide, fossero un effetto di classe per tutti i farmaci SGLT2i e GLP-1 RA.

### 2. Sensitivity analysis

Poiché una eventuale qualità subottimale della registrazione dei dati, soprattutto sulle complicanze cardiovascolari, poteva inficiare i risultati dell'analisi, come sensitivity analysis e validazione dell'approccio è stata riprodotta la stessa analisi sulla selezione dei centri che, all'estrazione dei dati eseguita per la produzione degli Annali 2018, soddisfaceva i criteri del Full Data Circle (FDC).

Il FDC rappresenta un "circolo" di centri che, all'interno dei partecipanti agli Annali AMD, viene periodicamente selezionato e che si distingue per la capacità di garantire la completezza e la qualità delle informazioni registrate sulla cartella clinica informatizzata. Nello specifico, sono risultati eleggibili per il FDC 30 centri, che soddisfano i criteri minimi di completezza:

|  |             |
|--|-------------|
| % pz con Infarto Miocardico            | $\geq 5\%$  |
| % pz con ictus                         | $\geq 2\%$  |
| % pz con monitoraggio microalbuminuria | $\geq 50\%$ |
| % pz con monitoraggio fundus oculi     | $\geq 30\%$ |

## Risultati

### SELEZIONE DEL CAMPIONE

Da un totale di 468.940 pazienti registrati nel database Annali AMD, 342.190 (73.0%) possiedono tutte le informazioni necessarie per la valutazione della potenziale eleggibilità per gli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER.

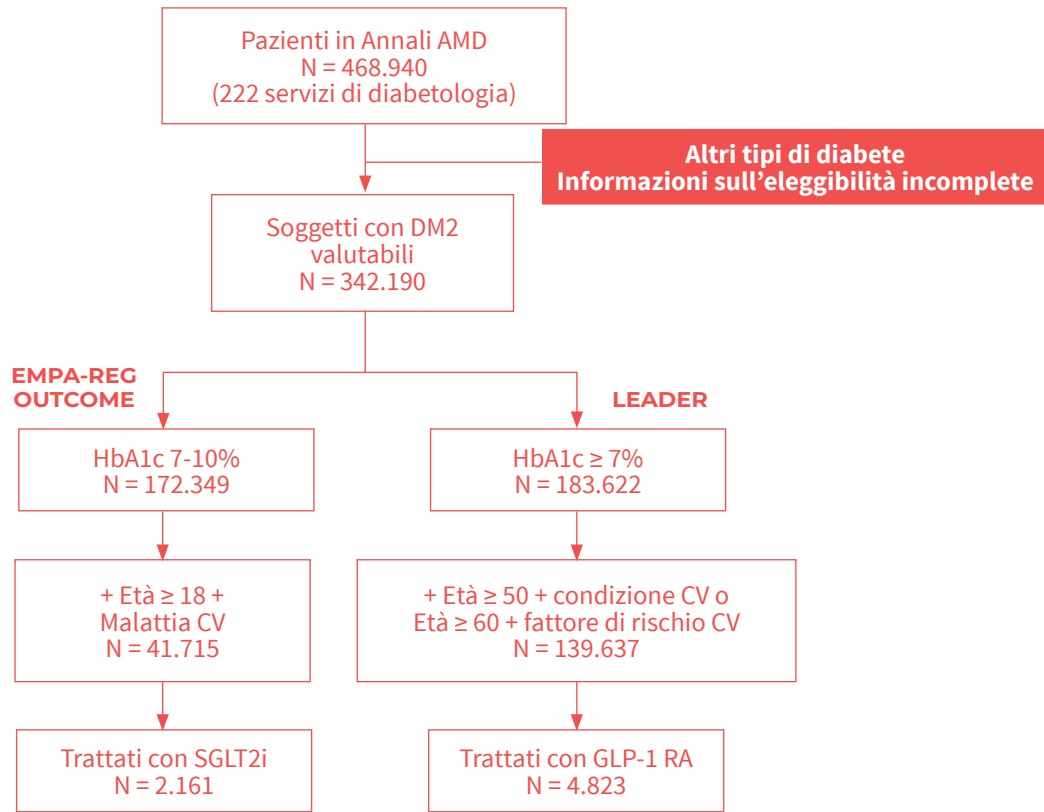
Di questi, 41.715 sono eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME; - sul numero totale, 2.161 risultano trattati con SGLT1i nell'anno 2016 (Figura 2).

Per quanto riguarda lo studio LEADER, 139.637 soggetti degli Annali AMD sono potenzialmente eleggibili per lo studio; tra loro 4.823 risultano trattati con GLP-1 RA nell'anno 2016 (Figura 3).

Studio EMPA-REG-OUTCOME All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, il 12.2% dei soggetti soddisfa i criteri di eleggibilità dello studio EMPA-REG OUTCOME, ma tra gli eleggibili, solo il 5.2% risulta trattato con SGLT2i (Figura 2).

I soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano una età media significativamente più bassa e sono più spesso di sesso maschile (Tabella 2), hanno livelli medi di HbA1c significativamente più elevati (8.2% vs. 7.9%) e presentano differenze rilevanti negli schemi di trattamento ipoglicemizzante. In particolare, è molto più bassa la percentuale di soggetti trattati con secretagoghi e più elevata la quota trattata con insulina. Sono più spesso fumatori, con livelli di BMI e trigliceridi più elevati e presentano un profilo di funzionalità renale migliore, sia in termini di albuminuria che di filtrato glomerulare. Emergono invece differenze lievi in termini di pressione arteriosa, che risulta comunque più elevata nei trattati con SGLT2i.

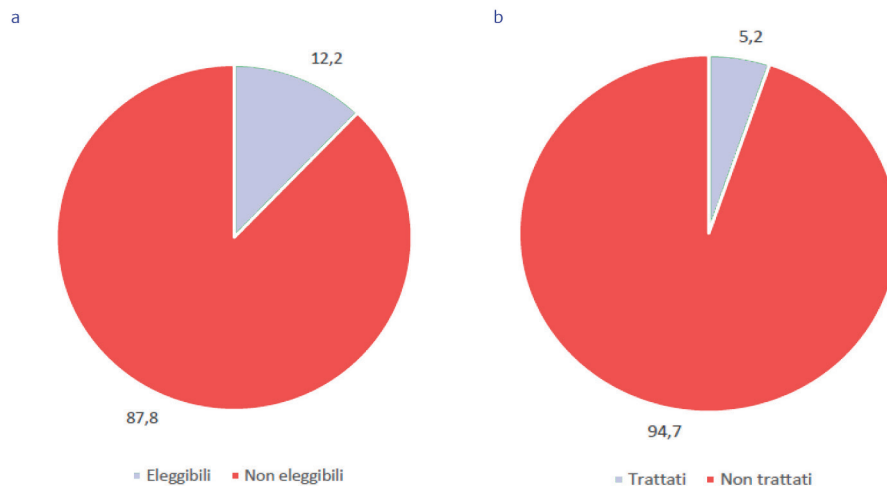
Tra i trattati c'è una proporzione significativamente maggiore di soggetti con infarto del miocardio pregresso (21.3% vs. 17.5%), ma una prevalenza signifi-



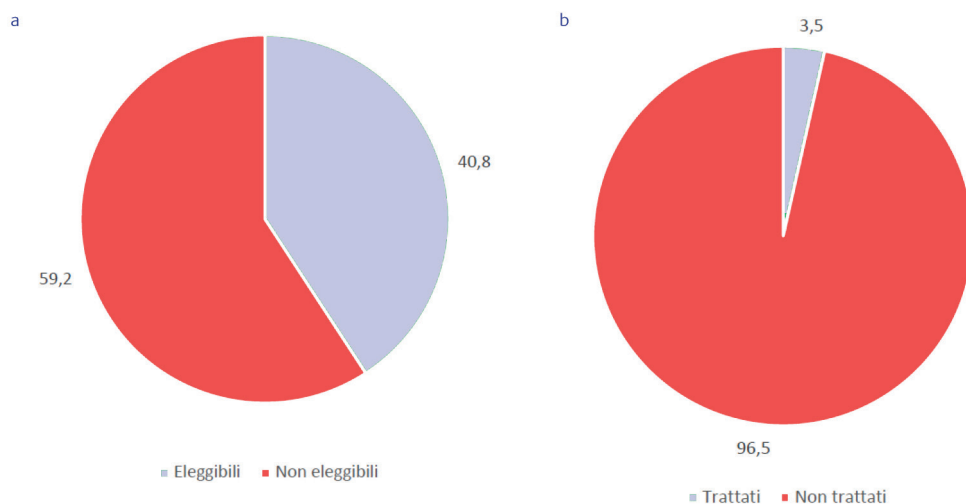
**Figura 1 |** Selezione della popolazione degli -Annali e distribuzione in base ai criteri di eleggibilità dei due studi in esame.

ficativamente minore delle altre patologie (scompenso cardiaco, ictus, TIA, arteriopatia arti inferiori e by-pass periferico). Sono inoltre più frequentemente trattati con ipolipemizzanti, beta-bloccanti ed antiaggreganti e meno con diuretici (Tabella 3).  
 Studio LEADER Tra le persone con DM2 comprese negli Annali AMD, il 40.8% soddisfa i criteri di eleggibilità dello studio LEADER, ma solo il 3.5% risulta trattato con GLP-1 RA (Figura 3).

I soggetti eleggibili per lo studio LEADER<sup>17</sup> trattati con GLP-1 RA, rispetto ai non trattati, sono significativamente più giovani, senza differenze nella distribuzione per sesso tra i due gruppi (Tabella 2), presentano differenze nei livelli medi di HbA1c



**Figura 2 |** Soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME (a) e soggetti trattati con SGLT2i tra gli eleggibili (b).



**Figura 3** | Soggetti eleggibili per lo studio LEADER (a) e soggetti trattati con GLP-1 RA tra gli eleggibili (b).

statisticamente significative ma non clinicamente rilevanti (7.9% vs. 8.0%), e mentre vi sono differenze sostanziali negli schemi di trattamento ipoglicemizzante. In particolare, tra i trattati con GLP-1 RA è significativamente più elevata la percentuale di

soggetti in terapia con metformina, secretagoghi e glitazonici e più bassa la quota trattata con insulina. Presentano inoltre differenze clinicamente rilevanti in termini di profilo di rischio cardiovascolare, soprattutto per quanto riguarda il BMI (34.1

**Tabella 2** | Caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei pazienti eleggibili per gli studi in esame, trattati e non trattati con SGLT2i e GLP-1 RA, rispettivamente.

| <b>Empa-Reg-Outcome</b> |        | <b>No SGLT2i</b>   | <b>SGLT2i</b>   | <b>p</b> |
|-------------------------|--------|--------------------|-----------------|----------|
| N                       |        | 39.554             | 2.161           |          |
| Sesso                   | Donne  | 32.3               | 27.8            | <0.0001  |
|                         | Uomini | 67.7               | 72.2            |          |
| Età (anni)              |        | 73.2+/-8.9         | 64.7+/-7.8      | <0.0001  |
| <b>LEADER</b>           |        | <b>No GLP-1 RA</b> | <b>GLP-1 RA</b> | <b>p</b> |
| N                       |        | 134.814            | 4.823           |          |
| Sesso                   | Donne  | 46.3               | 45.2            | 0.11     |
|                         | Uomini | 53.7               | 54.8            |          |
| Età (anni)              |        | 73.4+/-8.1         | 67.0+/- 6.0     | <0.0001  |

**Tabella 3** | Eventi CV evitabili, se tutti i pazienti eleggibili per lo studio EMPAREG-OUTCOME e LEADER fossero stati trattati nel mondo reale con questi farmaci.

|                                | <b>Tasso di eventi (annualizzato)</b> |                                | Numero di pazienti eleggibili Annali AMD e non trattati | <b>Numero di eventievitati</b>          |                                 |
|--------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---|---|---------------------------------|
|                                | Tasso nel braccio-trattato            | Tasso nel braccio di controllo |   | Per anno in tutti i pazienti Annali AMD | Per 100,000 pazienti eleggibili |
| <b>EMPA-REG OUTCOME</b>        |                                       |                                | 39.554  |   |                                 |
| Morte per tutte le cause       | 1.94%                                 | 2.86%                          |   | 363                                     | 918                             |
| Mortecardiovascolare           | 1.24%                                 | 2.02%                          |   | 307                                     | 776                             |
| Ospedalizzazione per scompenso | 0.94%                                 | 1.45%                          |   | 201                                     | 508                             |
| <b>LEADER</b>                  |                                       |                                | 134.814   |   |                                 |
| Morte per tutte le cause       | 2.10%                                 | 2.50%                          |   | 539                                     | 400                             |
| Morte cardiovascolare          | 1.20%                                 | 1.60%                          |   | 539                                     | 400                             |
| Infarto del miocardio          | 1.60%                                 | 1.90%                          |   | 404                                     | 300                             |

vs. 29.7 Kg/m<sup>2</sup>). Inoltre, i trattati sono più spesso fumatori, hanno livelli di trigliceridi e di colesterolo HDL meno soddisfacenti, pur risultando lievemente migliori i livelli medi di colesterolo totale e LDL. Emergono invece differenze lievi in termini di pressione arteriosa diastolica, più elevata nei trattati con GLP-1 RA. Nei pazienti trattati si evidenzia un profilo di funzionalità renale migliore, sia in termini di albuminuria che di filtrato glomerulare, mentre è presente una proporzione lievemente ma sistematicamente minore di complicanze cardiovascolari e sono trattati più spesso con statine e omega-3, beta-bloccanti ed antiaggreganti e meno con diuretici.

Se tutti i pazienti eleggibili per gli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER fossero trattati rispettivamente con SGLT2i e GLP-1 RA, applicando il tasso di eventi evidenziato nei trials al real-world, il beneficio cardiovascolare imputabile ai farmaci in studio si tradurrebbe in un numero consistente di eventi evitati, come espresso in tabella 3.

Con gli SGLT2i verrebbero evitate ogni anno, per ogni 100.000 persone eleggibili:

- 918 morti per tutte le cause, 776 morti per cause cardiovascolari, 508 ospedalizzazioni per scompenso.

Con i GLP-1 RA verrebbero evitate ogni anno, per ogni 100.000 persone eleggibili:

- 400 morti per tutte le cause, 400 morti per cause cardiovascolari, 300 infarti del miocardio.

Mentre il numero di eventi evitati per 100.000 risulta più elevato con gli SGLT2i, il numero complessivo di eventi evitati all'interno della popolazione degli Annali AMD sarebbe maggiore con i GLP-1 RA, in virtù della maggiore generalizzabilità delle caratteristiche dei pazienti arruolati nel LEADER e quindi del numero sostanzialmente più elevato di soggetti candidabili al trattamento (Tabella 3).

### SENSITIVITY ANALYSIS

Per validare i risultati dell'analisi primaria, lo stesso approccio statistico è stato applicato ai soli centri che, sulla base dei dati degli Annali 2018, soddisfano i criteri di qualità di registrazione dei dati del FDC. La stessa analisi condotta sulla popolazione totale è stata quindi replicata sui soli pazienti con DM2 seguiti dai centri selezionati per il FDC.

Un totale di 61.659 pazienti con DM2 seguiti da 30 centri del FDC sono risultati valutabili.

Di questi, 9.459 sono risultati eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME, dei quali 570 erano trattati con SGLT1i nell'anno 2016.

Per quanto riguarda lo studio LEADER, 25.871 soggetti sono risultati potenzialmente eleggibili per lo studio, e di questi 961 risultavano trattati con GLP-1 RA nell'anno 2016.

Nel confronto tra le due popolazioni, degli Annali AMD 2018 e del FDC del 2017, sono emerse solo lievi differenze sia nella popolazione eleggibile, che nella popolazione trattata con SGLT2i e GLP-1 RA, in particolare nel FDC il 15.3 % dei pazienti sarebbe stato eleggibile per lo studio EMPA-REGOUTCOME contro il 12.2 degli Annali, e il 41.9 % vs 40.8% per lo studio LEADER. Le percentuali di pazienti trattati con i due farmaci è solo lievemente maggiore nel FDC.

Discussione

## EMPA-REG OUTCOME

La prima osservazione che appare evidente, confrontando la numerosità della popolazione "eleggibile" all'interno del database Annali AMD per il trattamento con SGLT2i vs. GLP-1 RA (12.2% vs. 40.8% del campione) è che i criteri di selezione per EMPA-REG OUTCOME (studio di prevenzione secondaria) individuano una quota "ristretta" della nostra popolazione ambulatoriale, più gravata da eventi cardio-vascolari e verosimilmente più complessa.

La possibilità di ampliare la "platea" teorica dei candidabili ad EMPA-REG Outcome (soggetti oltre i 18 anni) interessa in realtà, dai dati Annali 2018, verosimilmente poco più del 10% dei pazienti totali; ma è anche evidente che la possibile mancata registrazione di eventi cardiovascolari, evidenziata dal confronto tra i dati degli Annali 2018 e quelli del FDC<sup>23</sup>, potrebbe ampliare la popolazione che potrebbe beneficiare dell'utilizzo di questi farmaci.

Dall'altro versante, l'inserimento tra i criteri di eleggibilità dello studio LEADER dei pazienti ultra-60enni con sola ipertensione arteriosa come fattore di rischio aggiuntivo, amplia notevolmente la platea dei possibili soggetti interessati al trattamento, in relazione alla nota elevata prevalenza di ipertensione nel DM2 (oltre il 70%).

Anche considerando comunque il dato al ribasso, con gli "eleggibili" ad impiego di SGLT2i pari al 12.2% del campione, sono ancora molto pochi i pazienti effettivamente trattati (5.2%) con questi farmaci. Vi è quindi ancora un'ampia quota di soggetti (oltre il 57%), che potrebbero beneficiare della terapia con gliflozine, che non riceve questo trattamento. Questa apparentemente ampia discrepanza, potrebbe in parte essere giustificata dall'anno indice 2016 su cui è effettuata l'analisi degli Annali 2018: la disponi-



bilità per il trattamento con SGLT2i è infatti iniziata dal 2015, e in alcune regioni la possibilità di impiego è stata successiva, concedendo “poco tempo” ai diabetologi italiani per vincere la naturale inerzia nell’acostarsi alle “nuove” terapie.

I soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano un’età media significativamente più bassa e sono più spesso di sesso maschile (con una proporzione più ampia rispetto alla nota maggior prevalenza di uomini nel database Annali AMD 2018=56.8%): questo potrebbe indicare da un lato una selezione dei trattati con possibile esordio più precoce di malattia cardiovascolare e dall’altro l’esclusione di pazienti con storia di infezioni ricorrenti delle vie urinarie, più frequenti nel sesso femminile (quindi non dovuta a questioni di genere) o con disturbi minzionali in presenza di ipertrofia prostatica, maggiormente presenti negli uomini ultra 65enni.

La quota più rilevante di pazienti con peggior controllo metabolico fra gli eleggibili per trattamento con SGLT2i, potrebbe confermare l’ipotesi che si tratti di una popolazione più complessa, come fa presumere anche la netta prevalenza di pazienti in trattamento insulinico. Va aggiunto però che gli SGLT2i sono gli unici “nuovi” farmaci che contemplano la rimborsabilità del SSN con qualsiasi schema di trattamento insulinico, includendo anche l’impiego di insulina rapida. La scelta quindi di aggiungere una gliflozina al trattamento con insulina, che non preveda solo utilizzo di insulina basale, è abbastanza “orientata” dagli attuali criteri AIFA di rimborsabilità, che prevedono possibilità di associazione solo con insulina, con ogni tipo di schema, e metformina (farmaco per cui effettivamente non ci sono differenze di impiego significative fra eleggibili/non eleggibili a SGLT2i). Analogamente, la nettissima riduzione di pazienti che utilizzano DPPiVi e secretagoghi (sulfaniluree/glinidi) nei trattati con inibitori degli SGLT2, può essere letta come applicazione della normativa AIFA, più che come criterio di scelta clinica (l’associazione di DPPiVi alle gliflozine sarebbe, ad esempio, concettualmente logica e clinicamente efficace). Anche questa scelta potrebbe però riflettere la maggiore complessità di questi pazienti e la necessità quindi di scegliere gli SGLT2i e insulina, per avere una terapia più potente. La maggior prevalenza di obesità, abitudine al fumo, peggior controllo lipidico e modesto incremento dei valori pressori tra i candidabili a SGLT2i, conferma la caratterizzazione di peggiore profilo di rischio CV della casistica esaminata, che merita il trattamento con questa classe di farmaci. L’analisi della presenza di

complicanze identifica la popolazione suscettibile di trattamento con SGLT2i come maggiormente affetta da cardiopatia ischemica “pura” (IMA, angina, rivascolarizzazione coronarica), mentre nei “non SGLT2i” prevale la malattia cerebro-vascolare (TIA/ictus/ AOAI). I 2 gruppi non si differenziano per la presenza di albuminuria, mentre il filtrato renale è migliore nei candidabili a SGLT2i, verosimilmente anche per le indicazioni di impiego in scheda tecnica, che evidenziano la necessità di GFR>45 ml/min (anche se la media del filtrato in entrambi i gruppi è > 60 ml/min), e soprattutto perché la raccolta dati (2016) precede gli studi sulla protezione renale<sup>(26, 28)</sup>.

Coerentemente con un peggior profilo di rischio CV, i pazienti eleggibili a SGLT2i presentano maggior utilizzo di terapia ipolipemizzante, antiaggregante piastrinica e beta-bloccante, con una lieve e non significativa predominanza nell’utilizzo di farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina. La minor quota di impiego di diuretici nei candidabili a SGLT2i potrebbe riflettere la prevalenza ridotta di pazienti con scompenso cardiaco in questo gruppo (mentre nei pazienti già in trattamento con SGLT2i riflette il meccanismo d’azione della classe).

Certamente c’è ancora ampio spazio per una prescrivibilità maggiore di questa classe di farmaci nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, sia per la protezione cardiaca che renale dimostrata, sia per la riduzione della mortalità totale che dei ricoveri per scompenso cardiaco.

## Leader

Dall’analisi dei pazienti seguiti dai 222 centri degli Annali in trattamento con GLP-1 RA nell’anno 2016 emerge con chiarezza come alcuni vantaggi di questa classe di farmaci e, in specifico, di Liraglutide non siano stati compresi appieno dai diabetologi. Da questa analisi si evince infatti come la prescrizione dei GLP-1 RA sia guidata dai potenziali effetti benefici sulla riduzione ponderale (BMI significativamente maggiore nella popolazione trattata rispetto a quella non trattata) e come il loro posizionamento sia piuttosto tardivo nell’ordine di introduzione in terapia delle singole classi di farmaci. Infatti la presenza di un maggior uso di sulfaniluree, glitazonici, metformina e meno di insulina suggerisce come i diabetologi abbiano collocato questa classe di farmaci nello step subito antecedente al passaggio all’insulina. La popolazione trattata con GLP1 agonisti, inoltre, è tendenzialmente più giovane rispetto a quella dei soggetti non trattati (più anziani e

più trattati con insulina), con una situazione renale meno compromessa, probabilmente indice di uno stato di malattia meno avanzato.

Questo pattern prescrittivo di Liraglutide al baseline può essere confrontato con i dati di uno studio osservazionale retrospettivo multicentrico real world condotto in Italia, lo studio Real. In questo studio, infatti, nonostante l'età media dei soggetti cui veniva prescritta Liraglutide fosse di circa 7 anni più giovane, non vi erano variazioni di rilievo negli altri parametri, indice di una radicata percezione che tale farmaco vada destinato a soggetti obesi (BMI medio in entrambi i database >34 kg/m<sup>2</sup>), con conservata funzione renale. Certo, i benefici metabolici e cardiovascolari derivanti dalla riduzione del peso corporeo sono tutt'altro che trascurabili e, ad oggi, Liraglutide (al dosaggio di 3.0 mg/ die) è l'unico GLP1 agonista approvato come farmaco anti-obesità. Tuttavia, i vantaggi di questa classe di farmaci sul peso corporeo sembrano averne limitato l'uso ai pazienti obesi o in sovrappeso, quando sia i dati degli studi registrati con GLP-1 RA, così come le evidenze real world, hanno mostrato una paragonabile efficacia ipoglicemizzante. Inoltre gli effetti benefici dei GLP-1 RA non riguardano solo l'effetto sul peso, ma anche sulla pressione arteriosa sistolica e sul profilo lipidico, effetti che prescindono dalla riduzione ponderale.

I dati di questa analisi degli Annali mostrano come tali potenziali vantaggi non siano stati colti dai medici prescrittori, dal momento che pressione arteriosa e dislipidemia sono simili nei soggetti degli Annali avviati o meno a questo trattamento.

Una riflessione a parte merita la funzione renale che, se ridotta, è stata percepita come una limitazione all'uso di questa classe di farmaci. A tale riguardo, va ricordato che la possibilità di prescrivere alcuni GLP-1 RA, inclusa Liraglutide, in pazienti con insufficienza renale fino a valori di filtrato >30 ml/min, è stata inserita recentemente nella scheda tecnica di alcune di queste molecole. Inoltre i vantaggi di questa classe di farmaci, seppur con delle importanti differenze rispetto agli SGLT2ii, riguardano proprio la funzione renale ed in particolare la microalbuminuria. Nell'analisi pre-specificata dell'end-point composito renale nello studio LEADER, lo studio LEADER RENAL Liraglutide si associava ad una riduzione del 22% degli eventi renali, trascinata dalla riduzione del 26% della nuova insorgenza di macroalbuminuria; infine, è importante sottolineare come la riduzione degli eventi cardiovascolari possa anche passare dal miglioramento della nefropatia diabetica e soprattutto della micro/macroalbuminuria, fattori di rischio indipendenti per la macroangiopatia diabetica<sup>(29)</sup>.

Tuttavia, la diabetologia moderna, così come consigliato dalle linee guida AMD-SID, Standard di cura

2018 e dal recentissimo position statement ADA-EA-SD, deve porsi obiettivi ancora più ambiziosi, quali la prevenzione degli eventi cardiovascolari e renali e, da ultimo, il miglioramento della "quantità" e della "qualità" della vita dei pazienti.

I GLP-1 agonisti hanno dimostrato di rispondere a tutte queste nuove esigenze. In particolare, nello studio LEADER<sup>(17)</sup>, Liraglutide ha ridotto del 13% l'end-point composito primario (MACE), con una riduzione del 22% della morte cardiovascolare.

I risultati che si otterrebbero sulla mortalità per tutte le cause e per mortalità cardiovascolare con l'uso dei GLP-1 RA dovrebbero dunque far riflettere i diabetologi sulla propria inerzia terapeutica e sulla lentezza a cambiare gli schemi terapeutici, nonostante la mole di evidenze a favore. È indubbio come i plurimi ostacoli burocratico/amministrativi, inclusa la progressiva carenza di risorse in termini di personale sanitario dedicato alla diabetologia, così come la modalità di somministrazione, abbiano facilitato l'inerzia terapeutica e rappresentino ancora oggi un ostacolo all'uso di questa classe di farmaci. Lo studio LEADER è stato pubblicato nel luglio 2016 (anno di raccolta di questi dati); successivamente altre molecole della classe hanno mostrato effetti benefici cardiovascolari, e l'uso dei GLP-1 RA è stato ampliato sia come limiti prescrittivi che come rimborsabilità: tutte queste condizioni dovrebbero dunque portare ad un incremento delle prescrizioni di questa classe di farmaci, ad un loro posizionamento più precoce e, in ultimo, all'auspicata riduzione degli eventi cardiovascolari nei nostri pazienti.

L'esercizio di simulazione sugli eventi evitabili sperimentato in questo studio ha evidenti limiti, quali la diversità delle due popolazioni, che non sono del tutto sovrapponibili né uniformemente caratterizzate dagli stessi fattori di rischio ed eventi, ma evidenzia anche dati suggestivi sulla possibilità di evitare danni cardiovascolari con l'uso più diffuso di questi farmaci.

La trasferibilità dei dati di EMPA-REG OUTCOME nella realtà italiana, fotografata dagli Annali 2018, mette in evidenza il gap ancora esistente tra i pazienti eleggibili ed i pazienti realmente in trattamento con questi farmaci. Il periodo di riferimento dei dati degli Annali (2016) ha rappresentato però il primo anno di utilizzo dei farmaci, arrivati alla prescrivibilità in tempi diversi nelle regioni italiane. È prevedibile un incremento netto e rapido dell'uso delle Gliflozine, almeno nei pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, dopo le evidenze aggiuntive sulla protezione renale, oltre che cardiaca, e sulla dimostrazione di un effetto di classe ottenuto dalla uscita di CANVAS<sup>(17)</sup> e DECLA-

RE, almeno sulla mortalità totale e sui ricoveri per scompenso cardiaco. Ottenere una riduzione anche solo del 10% dei ricoveri per scompenso cardiaco nelle persone con DM2, porterebbe ad un guadagno in qualità di vita e ad una riduzione dei costi di ospedalizzazione certamente di rilievo.

Dall'analisi dei dati relativi ai pazienti candidabili al trattamento con Liraglutide, o altro GLP-1 RA, emerge come per ora la prescrivibilità di questi farmaci sia stata relegata ai pazienti obesi/sovrappeso, senza tenere conto dei molteplici effetti benefici cardiovascolari e renali, che sembrano non essere stati colti appieno dai medici prescrittori. I risultati ottenibili sulla mortalità per tutte le cause e per mortalità cardiovascolare con l'uso dei GLP-1 RA dovrebbero dunque far riflettere i diabetologi sulla propria inerzia terapeutica e sulla lentezza a cambiare gli schemi terapeutici, nonostante la mole di evidenze a favore.

A proposito di Funzione Renale, dobbiamo però ricordare come tutti i grandi RCT sulla classe sia delle Gliflozine<sup>(26)</sup> che dei GLP-1 RA<sup>(24)</sup>, che hanno evidenziato effetti di protezione sullo sviluppo e progressione della malattia renale, sono stati pubblicati in gran parte successivamente alla raccolta dati degli Annali, quando ancora non potevano aver trascinato un documentabile cambiamento delle abitudini prescrittive nella rete assistenziale degli Annali AMD.

La diabetologia moderna, così come consigliato dalle linee guida AMD-SID, dagli Standard di cura 2018, e dal recentissimo position statement ADA-EASD, deve porsi obiettivi ancora più ambiziosi della "sola" riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari, quali la prevenzione degli eventi cardiovascolari e renali, che tendano al miglioramento della "quantità" e della "qualità" della vita dei pazienti. I GLP-1 agonisti, così come gli SGLT2i, hanno dimostrato di rispondere a tutte queste nuove esigenze ed è tempo che la diabetologia italiana vinca l'inerzia terapeutica e scelga il farmaco giusto per il paziente giusto.

## Conclusioni

Dall'analisi dei dati provenienti dagli Annali AMD emerge come gli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER presentino un diverso livello di trasferibilità nella normale pratica clinica. Infatti, solo il 12.2% dei pazienti seguiti presso le diabetologie italiane sarebbe eleggibile per lo studio EMPA-REG, mentre la percentuale sale al 40.8% nel caso dello studio LEADER. È importante sottolineare che una quota sostanziale di

pazienti non risulterebbe eleggibile per i due trial per la presenza di valori di HbA1c inferiori al 7.0%. Poiché gli effetti cardiovascolari positivi di queste classi di farmaci sono largamente indipendenti dalla riduzione dei livelli di HbA1c, è possibile ipotizzare che il loro utilizzo potrebbe essere di grande importanza anche in pazienti con malattia cardiovascolare accertata e con livelli di HbA1c nella norma. La maggiore generalizzabilità dello studio LEADER è una diretta conseguenza dei criteri di inclusione più ampi, che consentivano la partecipazione allo studio anche di pazienti anziani, con fattori di rischio cardiovascolari ma senza pregressi eventi cardiovascolari maggiori.

I dati di utilizzo reale mostrano come sia gli SGLT2i che i GLP-1 RA siano ancora poco utilizzati nella pratica clinica. Essendo i dati relativi al 2016, è verosimile che né i risultati dell'EMPA-REG, pubblicati nel 2015, né quelli del LEADER, apparsi nel 2016, abbiano avuto il tempo di impattare sulla pratica clinica, ed è quindi auspicabile che l'utilizzo di questi farmaci cresca negli anni.

Un'analisi analoga alla nostra è stata condotta negli Stati Uniti a partire dai dati del Diabetes Collaborative Registry (DCR), un ampio registro ambulatoriale proveniente da 313 centri di cardiologia, endocrinologia e medicina generale. Sono stati valutati 182.525 pazienti con DM2.

Tra questi pazienti, il 26.2% soddisfaceva i principali criteri di eleggibilità per lo studio EMPA-REG OUTCOME (contro il 12.2% degli Annali AMD) e il 48.0% per lo studio LEADER (contro il 40.8% negli Annali AMD). Tra gli eleggibili per i due studi, rispettivamente il 5.2% era trattato con SGLT2i e il 6.0% con GLP-1 RA (contro il 5.2% ed il 3.5% degli Annali AMD).

I pazienti trattati con questi farmaci, in generale, avevano un carico di malattia cardiovascolare inferiore rispetto ai non trattati.

Molti soggetti con DM2 afferenti alle strutture specialistiche diabetologiche potrebbero beneficiare di trattamenti che nei trial clinici hanno documentato effetti positivi sugli eventi cardiovascolari. Solo una minima quota di tali pazienti risulta effettivamente in trattamento, mentre un uso diffuso di queste molecole porterebbe ad evitare ogni anno un numero sostanziale di decessi, infarti del miocardio ed ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. È auspicabile che nel prossimo futuro l'uso appropriato di SGLT2i e GLP-1 RA, in accordo con le più recenti linee guida italiane ed internazionali, possa allargarsi a tutti i pazienti che possono beneficiarne, contribuendo in tal modo a ridurre l'impatto clinico, sociale ed economico delle malattie cardiovascolari fra le persone con DM2.

## Bibliografia

- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al. Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 364:829-841, 2011.
- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 22:1077-83, 1999.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 332:73-8, 2006.
- Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 370:1514-1523, 2014.
- Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S et al. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet* 368:1651-9, 2006.
- International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. [www.idf.org/cvd](http://www.idf.org/cvd).
- WHO - Global Atlas on Cardiovascular Diseases Prevention and Control. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/).
- GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386:2287-323, 2015.
- Ballotari P, Venturelli F, Greci M et al. Sex Differences in the Effect of Type 2 Diabetes on Major Cardiovascular Diseases: Results from a Population-Based Study in Italy. *Intern J of Endocrinol*. Article ID 6039356: 9-18, 2017.
- Penno G, Solini A, Bonora E et al. Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med* 274:176-91, 2013.
- ISTAT cause di morte. <https://www.istat.it/it/files//2017/05/Report-cause-di-morte-2003-14.pdf>
- Pagano E, De Rosa M, Rossi E et al. The relative burden of diabetes complications on healthcare costs: The population-based CINECA-SID ARNO Diabetes Observatory. *NutrMetabCardio-vascDis*. 26:944-50, 2016.
- ARNO Diabete, rapporto 2015. [http://www.siditalia.it/images/Documenti/NEWS/Rapporto\\_Arno\\_Diabete\\_2015.pdf](http://www.siditalia.it/images/Documenti/NEWS/Rapporto_Arno_Diabete_2015.pdf)
- De Berardis G, D'Etto A, Graziano G, et al. DADA (Diabetes Administrative Data Analysis) Study Group. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 22:605-12, 2012.
- Scalone L, Cesana G, Furneri G et al. Burden of diabetes mellitus estimated with a longitudinal population-based study using administrative databases. *PLoS One* 9:e113741, 2014.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373: 2117–2128, 2015.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375:311–322, 2016.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377:644–657, 2017.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375: 1834–1844, 2016.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study. *Circulation* 136:249-259, 2017.
- Schnell O, Rydén L, Standl E et al. D&CVD EASD Study Group. Updates on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 16:128, 2017.
- International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. Executive summary <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/cardiovascular-disease/cvd-report/9-diabetes-and-cardiovascular-disease-executive-summary.html>.
- Le Monografie Degli Annali AMD 2017. Focus su: Full Data Circle. [http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/06/Monografia\\_AMD-x-stampa\\_9\\_2018-prot.pdf](http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/06/Monografia_AMD-x-stampa_9_2018-prot.pdf)
- Lapolla A, Berra C, Boemi M et al. NN2211-4118 Study Group. Long-Term Effectiveness of Liraglutide for Treatment of Type 2 Diabetes in a Real-Life Setting: A 24-Month, Multicenter, Non-interventional, Retrospective Study. *AdvTher* 35:243-253, 2018.
- Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K et al. LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 377:839-848, 2017.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. "Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus report by ADA and EASD. *Diabetes Care* dci180033, 2018.
- 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*. [Epub ahead of print], 2018.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. "Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 diabetes". *N Engl J Med* 380:347-357, 2019.
- Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375:1801-2, 2016.
- Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM et al. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol* 13:605-628, 2017.
- Arnold SV, Inzucchi SE, Tang F et al. Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR® Research to Practice project. *Eur J Prev Cardiol* 24:1637-1645, 2017.