

LA RIVOLUZIONE DEI FARMACI ANTIDIABETICI IN CARDIOLOGIA

**P. Verdecchia, F. Angeli, *C. Cavallini,
A. Aita, °D. Turturiello, §G. Reboldi

***Fondazione Umbra Cuore e Ipertensione-ONLUS e
Struttura Complessa di Cardiologia,
Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia.
°Struttura Complessa di Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare,
Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia.
§Dipartimento di Medicina - Università degli Studi di Perugia.**

Abstract

A partire dal Dicembre 2008, su impulso della Food and Drug Administration, sono stati pianificati, ed in parte conclusi, numerosi trials clinici controllati sugli effetti cardiovascolari dei farmaci ipoglicemizzanti nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2. Almeno 9 studi sono stati completati, 13 sono ancora in corso e 4 sono stati iniziati e chiusi in anticipo. Dei 9 studi completati, 3 hanno riguardato farmaci inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (inibitori della DPP-4), 4 hanno riguardato agonisti del Glucagon-Like Peptide 1 (agonisti del GLP-1), 2 hanno riguardato farmaci inibitori del trasporto Na-glucosio nel tubulo prossimale renale (inibitori della SGLT-2). Solo 4 studi hanno dimostrato la superiorità, e non solo la 'non inferiorità', dei farmaci antidiabetici rispetto al placebo, in aggiunta alla terapia antidiabetica standard, sulla riduzione dell'endpoint primario (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale). Due di questi 4 studi sono stati condotti con farmaci analoghi del GLP-1 (liraglutide e semaglutide) e 2 studi con farmaci inibitori del SGLT-2 (empaglifozin e canaglifozin). Nel loro complesso, questi studi hanno portato dimostrazioni solide sui benefici cardiovascolari maggiori indotti dai farmaci antidiabetici. Nei prossimi 3-4 anni saranno pubblicati altrettanti studi, ora in corso, che probabilmente daranno un 'verdetto finale' sull'argomento. Nel frattempo, il cardiologo dovrebbe familiarizzare maggiormente con questi farmaci, individuando i pazienti che potrebbero avere il maggiore beneficio, in un contesto di collaborazione con lo specialista diabetologo.

Per comprendere l'importanza dei recenti trials che hanno dimostrato l'efficacia di alcuni farmaci antidiabetici sulle complicanze cardiovascolari mag-

giori nei pazienti con Diabete Mellito di tipo 2 (DM2), è opportuno partire da tre premesse:

- 1) l'incidenza e la prevalenza del DM2 sono in costante crescita in tutto il mondo. Si stima che nel 2035 avremo oltre 600 milioni di pazienti diabetici ¹;
- 2) le malattie CardioVascolari (CV) rappresentano la principale causa di morte nei pazienti diabetici ^{1,2};
- 3) fino a qualche anno fa, i farmaci antidiabetici di uso comune (ipoglicemizzanti orali, insulina) avevano dimostrato di poter ridurre le complicanze 'microangiopatiche' del diabete (retinopatia, nefropatia, neuropatia), ma non le complicanze 'macroangiopatiche' (infarto miocardico, ictus, scompenso cardiaco, ecc.) ^{1,2}.

In questo contesto, nel Dicembre 2008 entrò 'in scena' la Food and Drug Administration (FDA). A seguito del riscontro di alcuni effetti CV indesiderati (scompenso cardiaco, ecc.) indotti dal rosiglitazone, la FDA dispose che, per mantenere la commercializzazione dei nuovi farmaci antidiabetici, le Aziende Farmaceutiche avrebbero dovuto eseguire alcuni studi randomizzati di fase 2 e 3 in pazienti con DM2, possibilmente complicato da malattie CV, fattori di rischio concomitanti o insufficienza renale. Questi studi avrebbero dovuto avere le seguenti caratteristiche: a) major 'hard' CV events (MACE) come endpoint primario (ovvero: morte CV, infarto miocardico, ictus cerebrale, ricovero per sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione o scompenso cardiaco, ecc.); b) studi di non inferiorità (con margine superiore dell'intervallo di confidenza al 95% per i MACE non superiore ad 1.80 negli studi di fase 3 e ad 1.30 per gli studi di fase 4 per provare la non-inferiorità); c) comitati di 'aggiudicazione eventi' indipendenti; d) protocolli pre-definiti e proposte di meta-analisi predefinite ².

In pratica, la FDA richiese alle Aziende la dimostrazione che, 'on top' alla terapia antidiabetica classica (dieta, ipoglicemizzanti orali tradizionali, insulina), il 'nuovo' farmaco antidiabetico aggiunto alla terapia NON avrebbe aumentato, rispetto al placebo, l'incidenza di eventi CV maggiori al di sopra di un certo limite, dimostrando quindi la 'non inferiorità' rispetto al placebo. Va da sé che alcuni o tutti questi studi avrebbero anche potuto dimostrare una 'superiorità' rispetto al placebo, comunque non richiesta formalmente dalla FDA.

A seguito di queste direttive, negli anni successivi al 2008 vi è stata una vera e propria 'esplosione' di studi controllati e randomizzati di alto livello qualitativo (fig. 1): almeno 9 studi sono stati completati, 13 studi sono ancora in corso e 4 studi sono stati iniziati, ma chiusi in anticipo. Dei 9 studi completati, 3 hanno riguardato farmaci inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (inibitori della DPP-4), 4 hanno riguardato agonisti del Glucagon-Like Peptide 1 (agonisti del GLP-1), 2 hanno riguardato farmaci inibitori del co-trasporto Nalgiosio nel tubulo prossimale renale (inibitori della SGLT-2).

Non è questa la sede per esporre, nel dettaglio, i complessi meccanismi di azione di questi farmaci. Ai fini di una migliore comprensione dei loro effetti cardiovascolari, è tuttavia utile sintetizzare alcuni punti essenziali.

Analoghi del GLP-1 ed inibitori della DPP-4

I principali ormoni appartenenti al gruppo delle 'incretine' sono il GLP-1, prodotto dalle cellule enteroendocrine 'L' dell'ileo e del colon, e GIP (Gluco-

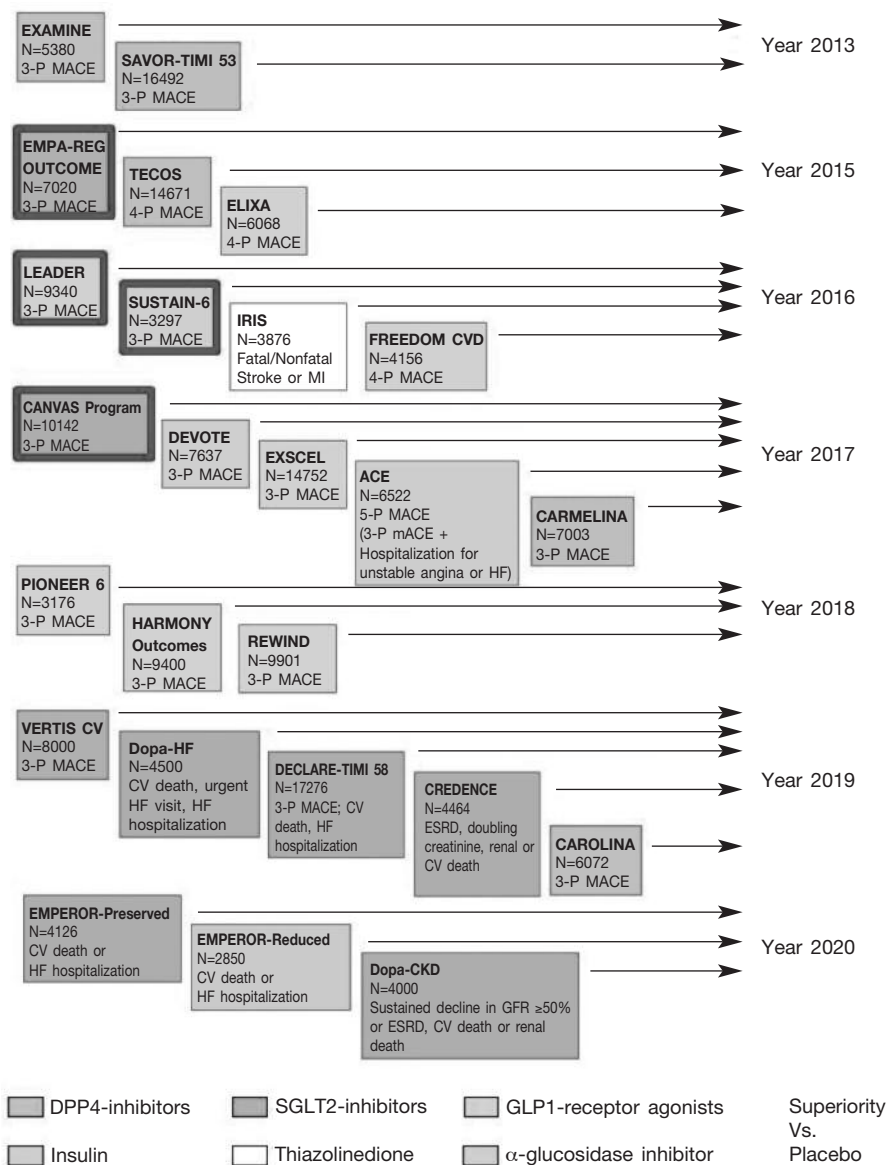


Fig. 1. Sintesi dei trials clinici randomizzati e controllati eseguiti con farmaci antidiabetici in ottemperanza alle raccomandazioni FDA del 2008. (Ulteriori dettagli nel testo).

se-dependent Insulinotropic Peptide), prodotto dalle cellule K del duodeno. La secrezione del GLP-1 è immediata, dopo l'ingestione di cibo, ed indipendente dal contatto fisico tra cibo e cellule L intestinali. Si tratta quindi di una secrezione mediata da effetti neurogeni, non del tutto noti. Il GLP-1 stimola la secrezione di insulina e contemporaneamente inibisce la secrezione di glucagone da parte del pancreas. Poiché il rilascio di GLP-1 avviene dopo il pasto, quan-

do la glicemia aumenta per effetto dei carboidrati introdotti, il GLP-1 non induce ipoglicemia. Attraverso un'azione sui centri di regolazione della fame presenti nel sistema nervoso centrale, il GLP-1 rallenta anche lo svuotamento gastrico, aumentando il senso di sazietà e diminuendo l'appetito in risposta all'assunzione di cibo. A livello del tessuto muscolare ed adiposo, il GLP-1 aumenta l'uptake ed il deposito di glucosio. A livello cardiaco, è stato descritto un miglioramento della funzione cardiaca, con riduzione della trombosi microvascolare e dei fenomeni di stress ossidativo e di infiammazione^{1,3}.

Si tratta purtroppo di ormoni a breve durata di azione che, dopo il rilascio, vengono rapidamente degradati da un'enzima specifico, la DPP-4. Per tale ragione, l'impiego terapeutico del GLP-1 è praticabile solo mediante infusione continua. Per ovviare a questo problema, sono stati sviluppati alcuni farmaci analoghi (agonisti del GLP-1) che, pur avendo una formula di struttura simile al GLP-1, possono resistere all'effetto di degradazione esercitato dalla DPP-4. L'exenatide, il primo di questi farmaci ad essere stato sviluppato, è stato estratto da un rettile, il Gila Monster, che vive nel deserto dell'Arizona. Esistono 6 farmaci agonisti del GLP-1 approvati dalla FDA: 3 di questi hanno un'emivita <24 ore (exenatide, liraglutide e lixisenatide) e 3 hanno un'emivita >24 ore (long-acting exenatide, dulaglutide, abiglutide). Questi ultimi possono essere somministrati una volta alla settimana. Un altro farmaco agonista del GLP-1 a lunga durata d'azione, la semaglutide, non è stato ancora approvato dalla FDA. Alcuni di questi farmaci (liraglutide e lixisenatide) sono disponibili anche in associazione preconstituita in dosi fisse con insulina (degludec e glargine, rispettivamente).

I principali effetti indesiderati di questi farmaci sono i disturbi gastrointestinali ed il prurito in sede di iniezione^{1,3}. I farmaci agonisti del GLP-1 dovrebbero essere evitati nei pazienti con: 1) storia di carcinoma midollare della tiroide (poiché la liraglutide è stata associata ad iperplasia delle cellule C tiroidee⁴, sebbene questo dato non sia stato confermato in altri studi)⁵; 2) storia di neoplasia endocrina multipla 2A e 2B; 3) storia di pancreatite.

I farmaci inibitori della DPP-4, o gliptine, attraverso l'inibizione della DPP-4, aumentano i livelli circolanti delle incretine GLP-1 e GIP, favorendone le molteplici azioni (vedi sopra). I farmaci di questa classe attualmente in commercio sono: sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin, linagliptin, e alogliptin. Tutti i farmaci inibitori della DPP-4 esercitano un effetto inibitorio competitivo e reversibile su questo enzima, seppure con differenze in termini di legame chimico con l'enzima. Queste differenze chimiche influiscono sull'emivita e sul dosaggio. L'emivita dei farmaci inibitori della DPP-4 varia tra 1.5 e 40 ore. Tutti i farmaci vengono somministrati una volta al giorno con l'eccezione del vildagliptin, che richiede la doppia somministrazione giornaliera. Sitagliptin, saxagliptin e vildagliptin raggiungono la fase di steady-state entro 3 giorni, linagliptin entro 4-6 giorni.

Farmaci inibitori della SGLT-2

I farmaci inibitori della SGLT-2 aumentano l'escrezione urinaria di glucosio agendo a livello del tubulo renale⁶. Come è noto, il rene normale filtra, ogni giorno, circa 180 litri di plasma e 180 grammi di glucosio nel tubulo prossimale⁶. Il 90% del glucosio filtrato viene riassorbito a livello del primo

segmento del tubulo prossimale da un sistema recettoriale ad alta capacità e bassa affinità (recettori SGLT-2), il restante 10% ad un livello più distale del tubulo prossimale da un sistema a bassa capacità ed alta affinità (recettori SGLT-1)^{6,7}. Sul versante luminale delle cellule tubulari, a livello dei recettori SGLT-2, il glucosio viene riassorbito attivamente, contro gradiente di concentrazione, insieme al sodio, utilizzando l'energia prodotta da un sistema Na/K/ATP-asi. Una volta penetrato nella cellula, il glucosio viene espulso verso il sangue, attraverso il versante della membrana basale, attraverso i canali GLUT-2 lungo un gradiente di concentrazione⁷. I recettori SGLT-1 sono situati anche nell'intestino (villi intestinali) e nel cuore, ed i recettori SGLT-2 anche nelle cellule α del pancreas. Da notare che, nel paziente diabetico, i recettori SGLT-2 ed i canali GLUT-2 possono essere iper-espressi, fenomeno che può contribuire ad innalzare la glicemia⁸.

La florzina, il primo farmaco inibitore di questi recettori, fu abbandonata in quanto, agendo non selettivamente sui recettori SGLT-1 ed SGLT-2, causava importanti effetti indesiderati a livello gastrointestinale. Inoltre, ironicamente, fu anche accusata di favorire il diabete, aumentando la glicosuria⁶.

Esistono attualmente tre farmaci inibitori selettivi della SGLT-2 approvati dalla FDA (empaglifozin, canaglifozin, dapaglifozin). Solo per empaglifozin⁹ e canaglifozin¹⁰ esistono studi controllati post-marketing condotti secondo i criteri FDA (vedi sopra)².

I farmaci inibitori della SGLT-2 aumentano l'eliminazione di glucosio con le urine a 60-80 mg per giorno. In altri termini, riducono il riassorbimento di glucosio di circa un terzo, nonostante un certo aumento compensatorio del riassorbimento di glucosio dai recettori SGLT-1⁶. È evidente che l'effetto dei farmaci inibitori della SGLT-2 richiede l'integrità del tessuto renale. Questi farmaci sono controindicati nei pazienti con filtrato glomerulare stimato <60 ml/min/1.73 m² o con clearance della creatinina <60 ml/min. L'aumentata eliminazione urinaria di glucosio porta ad un bilancio calorico negativo, con calo ponderale medio di 2-3 kg (2/3 circa del calo ponderale è secondario a perdita di grasso). L'effetto diuretico sembra legato sia alla riduzione del riassorbimento di sodio nel tubulo prossimale, sia alla diuresi osmotica, con riduzione finale del volume extra-cellulare (circa il 5-10%)⁶.

La riduzione della pressione arteriosa, stimabile intorno ai 4-5/2 mmHg (studio EMPA-REG OUTCOME), e 3.93/1.39 mmHg (CANVAS PROGRAM), sembra dovuta sia all'effetto diuretico che al calo ponderale. Tale effetto è stato confermato anche mediante l'uso del monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa nelle 24 ore¹¹. Il calo della HbA1c è di circa 0.3% con l'empaglifozin e di 0.58% con canaglifozin. Vi è anche un minimo incremento del colesterolo HDL ed LDL sia con empaglifozin che con canaglifozin.

A livello miocardico, i farmaci inibitori della SGLT-2 potrebbero portare ad un aumentato utilizzo dei corpi chetonici. Come è noto, i corpi chetonici sono una sorta di 'supercarburante' ('super-fuel') per il miocardio, dove servono per produrre ATP in maniera più efficiente rispetto allo sfruttamento del glucosio e di acidi grassi liberi¹². Il miocardio è un grande consumatore di corpi chetonici (il cui consumo diminuisce in presenza di insulina, che blocca la lipolisi e quindi ne riduce la formazione)¹². Il blocco dei recettori SGLT2 induce un lieve aumento dei corpi chetonici, che possono aumentare l'efficienza energetica del miocardio¹².

Tra gli effetti indesiderati dei farmaci inibitori della SGLT-2 vanno considerate le infezioni delle vie urinarie, verosimilmente secondarie all'elevata eliminazione di glucosio, e l'ipotensione secondaria all'ipovolemia (più frequente nei pazienti anziani). Va anche considerata la rara evenienza di chetoacidosi diabetica non iperglicemica (generalmente associata a glicemia <250 mg/dl), caratterizzata da sintomi aspecifici come nausea, vomito, anoressia, dolori addominali, sete eccessiva, difficoltà di respirazione, stato confusionale, stanchezza o sonnolenza insolite, che richiede l'immediata sospensione del trattamento.

I risultati principali dei megatrials

Come si vede in figura 1, solo 4 trials hanno dimostrato la superiorità dei farmaci antidiabetici rispetto al placebo, ovviamente in aggiunta alla terapia antidiabetica standard preesistente (metformina, sulfaniluree, insulina). La figura 2 mostra, più in dettaglio, le caratteristiche di questi 4 trials. Come si vede, 2 trials sono stati condotti con analoghi del GLP-1 (liraglutide¹³ e semaglutide¹⁴) e 2 trials con inibitori del SGLT-2 (empaglifozin⁹ e canaglifozin¹⁰).

I criteri di inclusione in questi trials sono abbastanza simili, ma con qualche differenza. EMPA-REG OUTCOME arruolava solo pazienti diabetici con

Trial	LEADER (N= 9 340)	SUSTAIN-6 (N = 3 297)	CANVAS (N=10 142)	EMPA-REG-OUTCOME (N= 7 020)
Farmaco	Liraglutide (GLP-1 agonista)	Semaglutide (GLP-1 agonista)	Canaglifozin (SGLT2-inibitore)	Empaglifozin (SGLT2-inibitore)
Criteri di inclusione	T2D + età>50 + CVD, o età>60 e ≥1 fatt. rischio CV; HbA _{1c} >7%	T2D + age>50 + CVD, o età>60 e ≥1 fatt. rischio CV; HbA _{1c} >7%	T2D + età>30 + CVD, o età>50 e ≥1 fatt. rischio CV; HbA _{1c} 7.0-10.5%	T2D + CVD HbA _{1c} 7-10%
Durata del trial	3,8 anni	2,05 anni	3,6 anni	3,1 anni
HbA _{1c} basale	8,7%	8,7%	8,2%	8,1%
Endpoint primario	↓ 13% (3% - 22%)	↓ 26% (5% - 42%)	↓ 14% (3% - 25%)	↓ 14% (1% - 26%)
Morte CV	↓ 22% (7% - 34%)	↓ 2% (-48% - +35%)	↓ 13% (-28% - 6%)	↓ 38% (23% - 51%)
Infarto miocardico	↓ 2% (-3% - +25%)	↓ 26% (-8% - +49%)	↓ 11% (-27% - 9%)	↓ 13% (-30% - +9%)
Ictus cerebrale	↓ 14% (-29% - +6%)	↓ 39% (1% - 62%)	↓ 13% (-31% - 9%)	↑ 18% (-11% - +56%)
Ospedalizzazione per scompenso cardiaco	↓ 13% (-5% - +27%)	↑ 11% (-23% - +61%)	↓ 33% (13% - 48%)	↓ 35% (15% - 50%)
Morte	↓ 15% (3% - 26%)	↑ 5% (-24% - 50%)	↓ 13% (-24% - +1%)	↓ 32% (18% - 43%)
Effetti indesiderati maggiori	Calcolosi biliare, Effetti gastrointestinali	Retinopatia	Infezioni genitourinarie, Amputazioni, fratture, Ipovolemia	Infezioni genitourinarie
Possibili meccanismi del beneficio	Beneficio ad insorgenza relativamente lenta → minore aterotrombosi; minore ipoglicemia	Beneficio ad insorgenza relativamente lenta → minore aterotrombosi; minore ipoglicemia	Beneficio ad insorgenza relativamente rapida → effetti emodinamici, metabolici, vascolari	Beneficio ad insorgenza relativamente rapida → effetti emodinamici, metabolici, vascolari

Fig. 2. Gli unici quattro trials clinici randomizzati e controllati eseguiti con farmaci antidiabetici (in ottemperanza alle raccomandazioni FDA del 2008), che hanno mostrato una superiorità del farmaco testato rispetto al placebo. Sono inquadrate le componenti significative dell'endpoint primario. (Ulteriori dettagli nel testo).

storia di precedenti eventi cardiovascolari (prevenzione secondaria)⁹, mentre gli altri tre studi arruolavano anche pazienti diabetici in prevenzione primaria, seppure al alto rischio di eventi cardiovascolari^{10,13,14}. La durata media del follow-up ha oscillato tra i 2.05 anni (semaglutide) e 3.8 anni (liraglutide).

Come si vede in figura 2, tutti e 4 i trials hanno mostrato una riduzione significativa del rischio di endpoint primario pre-definito (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale).

Nello studio EMPA-REG OUTCOME⁹, la riduzione dell'end-point primario è stata 'guidata' da una riduzione della mortalità cardiovascolare del 38%, ma non da una riduzione dell'infarto miocardico né dell'ictus cerebrale. Da notare, nello studio EMPA-REG OUTCOME, una notevole e significativa riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (-35%), di entità simile anche nel CANVAS PROGRAM con canaglifozin (-33%)¹⁰, e della mortalità per tutte le cause (-32%). Sulla base dei risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME, nel Dicembre 2016 la FDA ha approvato l'empaglifozin 'al fine di ridurre il rischio di morte cardiovascolare in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e coesistenti malattie cardiovascolari', nonostante il fatto che la mortalità cardiovascolare non fosse un endpoint primario dello studio. Ciò, tuttavia, in considerazione dei 'robusti' risultati sull'endpoint primario, sulla mortalità totale e sullo scompenso cardiaco².

Analizzando i 2 studi condotti con farmaci agonisti del GLP-1, nello studio LEADER (con liraglutide) la riduzione dell'endpoint primario è stata 'guidata' dalla riduzione della mortalità cardiovascolare e della mortalità da tutte le cause, ma non dall'infarto miocardico né dall'ictus cerebrale¹³. Nello studio SUSTAIN-6 (con semaglutide) da una riduzione del solo ictus cerebrale¹⁴. Sulla base dei risultati dello studio LEADER, nel mese di Agosto 2017 la FDA ha approvato la liraglutide 'per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti adulti con diabete di tipo 2 e storia di malattie cardiovascolari'. La semaglutide non è stata ancora approvata dall'FDA per la riduzione del rischio cardiovascolare.

Un dato interessante dello studio LEADER con liraglutide è l'apparente separazione tardiva delle curve di Kaplan-Meier (oltre 12 mesi per la morte cardiovascolare e oltre 18 mesi per la morte da tutte le cause), che suggerisce un beneficio ad insorgenza probabilmente tardiva, forse secondaria ad una riduzione dei fenomeni legati alla progressione dell'aterosclerosi². Al contrario, nello studio EMPA-REG OUTCOME, le curve di Kaplan-Meier hanno mostrato una tendenza alla separazione precoce (entro i primi 3 mesi), soprattutto sull'endpoint scompenso cardiaco. Nonostante alcune riserve di natura metodologica, ciò è stato interpretato come possibile effetto 'precoce' di tipo emodinamico (calo pressorio secondario alla diuresi e all'ipovolemia)².

Conclusioni

Un recente 'Expert Forum' pubblicato sulla rivista *Diabetes Care* conclude che, nel loro complesso, i trials pubblicati negli ultimi anni hanno portato dimostrazioni solide sui benefici cardiovascolari maggiori dei farmaci antidiabetici². Questi trials hanno anche fornito importanti rassicurazioni sulla tollerabilità di questi farmaci². Nei prossimi 3-4 anni saranno pubblicati altrettanti trials che certamente daranno un 'verdetto finale' sull'argomento. Nel frattem-

po, è fuori discussione che il cardiologo dovrebbe familiarizzare maggiormente con questi farmaci, individuando i pazienti in grado di beneficiare maggiormente di questi preparati in un contesto di collaborazione, dove necessaria, con lo specialista diabetologo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Ahmed HM, Khraishah H, Cho L.* Cardioprotective anti-hyperglycaemic medications: a review of clinical trials. *Eur Heart J* 2018; 39:2368-75
- 2) *Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al.* Cardiovascular Outcomes Trials in Type 2 Diabetes: Where Do We Go From Here? Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes care* 2018; 41:14-31
- 3) *Baggio LL, Drucker DJ.* Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132:2131-57
- 4) *Drucker DJ, Sherman SI, Bergenstal RM, Buse JB.* The safety of incretin-based therapies: review of the scientific evidence. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011; 96:2027-31
- 5) *Lunati ME, Grancini V, Colombo C, et al.* Basal and stimulated calcitonin levels in patients with type 2 diabetes did not change during 1 year of Liraglutide treatment. *Metabolism: clinical and experimental* 2016; 65:1-6
- 6) *Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ.* SGLT inhibitors in management of diabetes. *The Lancet Diabetes & endocrinology* 2013; 1:140-51
- 7) *Lee YJ, Lee YJ, Han HJ.* Regulatory mechanisms of Na(+)/glucose cotransporters in renal proximal tubule cells. *Kidney international Supplement* 2007; S27-35
- 8) *Rahmoune H, Thompson PW, Ward JM, Smith CD, Hong G, Brown J.* Glucose transporters in human renal proximal tubular cells isolated from the urine of patients with non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 2005; 54:3427-34
- 9) *Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.* Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-28
- 10) *Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:644-57
- 11) *Tikkanen I, Narko K, Zeller C, et al.* Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes care* 2015; 38:420-8
- 12) *Ferrannini E, Mark M, Mayoux E.* CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. *Diabetes care* 2016; 39:1108-14
- 13) *Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-22
- 14) *Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.* Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:1834-44