

il Diabete

Vol. 32, N. 1, maggio 2020



SUPPLEMENTO

L'importanza dell'*early treatment* nella gestione del diabete mellito di tipo 2

Angelo Avogaro

L'importanza dell'*early treatment* nella gestione del diabete mellito di tipo 2

Angelo Avogaro

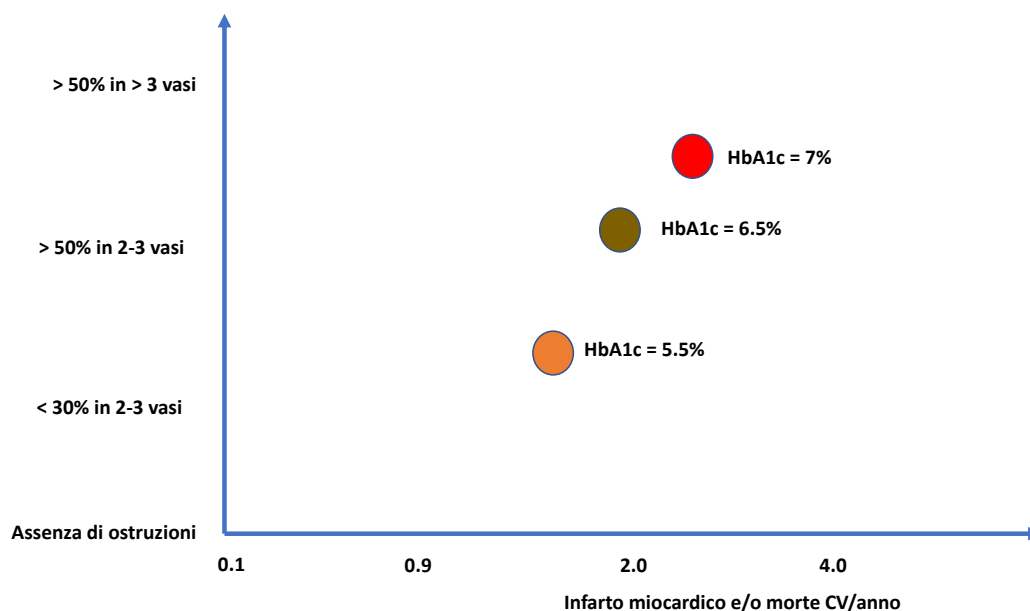
Dipartimento di Medicina, Università di Padova
angelo.avogaro@unipd.it
ORCID identifier: 0000-0002-1177-0516

INTRODUZIONE

Vi sono 3 domande ineludibili per chi ha la responsabilità clinica di pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2: 1. Perché la HbA_{1c} deve essere normalizzata il prima possibile dopo la diagnosi clinica della malattia? 2. Come deve essere normalizzata? 3. Fino a che livello deve essere normalizzata? Il significato di queste domande deriva dall'osservazione che, al momento della diagnosi clinica di diabete mellito di tipo 2, il 50% della funzione beta cellulare risulta già compromesso: il risultato di questa alterazione è il progressivo incremento della glicemia sia a digiuno sia postprandiale (1). Poiché l'iperglicemia ha un effetto dannoso sulla funzionalità beta cellulare, l'inerzia terapeutica, sia alla diagnosi sia durante la storia naturale della malattia, deteriora significativamente il compenso glicemico (2). A tale riguardo, il dato più sconsolante sono i livelli di HbA_{1c} in base ai quali il trattamento viene intensificato: 8.7% nei pazienti in terapia con un solo farmaco, 9.1% nei pazienti in terapia con 2 e 9.7% in quelli in terapia con 3 farmaci, rispettivamente (3). L'alternativa all'inerzia clinica, ovvero un atteggiamento pro-attivo volto alla normalizzazione precoce della HbA_{1c}, consente una più significativa riduzione della stessa (4). La normalizzazione della HbA_{1c} migliora la secrezione insulinica soprattutto in funzione della sua azione a livello periferico (5). Un importante corrispettivo clinico dell'atteggiamento pro-attivo è la significativa

riduzione degli eventi cardiovascolari indipendentemente dallo stadio di prevenzione (6). A 6 mesi dall'esordio clinico del diabete, in pazienti in trattamento con metformina, il conseguimento di una HbA_{1c} <6.5% si traduce in una significativa riduzione dell'end-point combinato, morte cardiovascolare (CV), stroke e infarto non fatali rispetto a coloro con una HbA_{1c} >7.5% (7).

Oltre allo studio UKPDS, abbiamo a disposizione altre importanti evidenze cliniche che un controllo precoce della glicemia si traduce in un minor rischio di complicanze a lungo termine negli anni a venire. Laiteerapong e colleghi hanno dimostrato che l'esposizione precoce a livelli di HbA_{1c} 6.5-7% nel primo anno dopo l'esordio clinico si associa ad una riduzione significativa sia delle complicanze micro- sia macrovascolari rispetto a coloro che presentavano all'esordio e durante il primo anno dalla diagnosi HbA_{1c} del 9% (8). Un'interessante recente analisi ha evidenziato come l'effetto positivo (legacy) del controllo precoce della glicemia può estendersi fino a quasi 20 anni dopo l'esordio clinico della glicemia (9). È fondamentale sottolineare che il concetto di legacy non si limita al solo controllo precoce della glicemia ma anche a quello degli altri fattori di rischio. Si è osservato che l'effetto positivo del controllo precoce della pressione arteriosa si estende ben oltre il termine del trial clinico (10). Una meta-analisi che ha incluso 8 trials effettuati su pazienti sia in prevenzione primaria sia secondaria ha dimostrato una legacy in termini di mortalità anche per

Figura 1 ♦ Relazione tra Eventi/anno in pazienti diabetici neo-diagnosticati, HbA1c e danno aterosclerotico

quanto riguarda la terapia ipolipemizzante (11). Infine lo studio Steno-2, in cui veniva attuata una correzione simultanea di tutti i fattori di rischio, ha comprovato una riduzione significativa della mortalità presente ancora dopo 21 anni dall'inizio del trial (12). In conclusione, soprattutto all'esordio della malattia, deve essere attuato qualsiasi sforzo per normalizzare non solo il compenso glicemico ma anche tutti gli altri fattori di rischio per malattia CV: questo approccio consente al paziente una sopravvivenza significativamente maggiore rispetto a coloro in cui è stato attuato un approccio caratterizzato da inerzia terapeutica.

LA MALATTIA CARDIOVASCOLARE È GIÀ PRESENTE IN PAZIENTI DIABETICI DI TIPO 2 ALL'ESORDIO

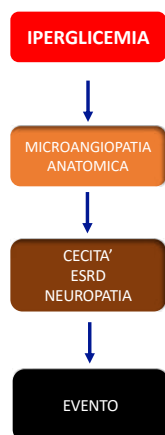
Riconsideriamo i dati dallo studio United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) in pazienti con diabete di tipo 2 all'esordio (13): tra i pazienti arruolati nello studio, il 18% presentava alterazioni all'elettrocardiogramma, il 14% presentava segni clinici di arteriopatia obliterante agli arti inferiori e il 2-3% coronaropatia (14): questi dati testimoniano la prevalenza non trascurabile di malattia CV subclinica in pazienti diabetici all'esordio. Per livelli di HbA1c di circa il 5,5%, il tasso di incidenza di microangiopatia è pressoché irrilevante; al contrario, il tasso di incidenza di infarto miocardico è di circa 1,8%/

anno, dato questo tutt'altro che trascurabile (Fig. 1). Per livelli di HbA1c pari a 6,5% il tasso di incidenza di infarto miocardico è pari al 2%/anno e a 7% di HbA1c dello 2,3%/anno. Estrapolando poi i tassi di incidenza di infarto miocardico al corrispettivo anatomico di ostruzione coronarica secondo la classificazione di Arbab-Zadeh and Fuster (15), a livelli di HbA1c pari al 6,5%, valore diagnostico per diabete, il tasso di incidenza di infarto miocardico corrisponde ad un'ostruzione anatomica di oltre il 50% in 2-3 vasi coronarici.

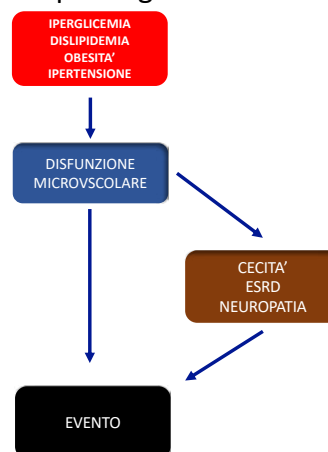
Questi dati confermano che, già all'esordio di malattia, è presente malattia CV, osservazione questa, documentata non solo in altri studi (16), ma anche in pazienti con pre-diabete (17-18). Quali sono i fattori che contribuiscono all'insorgenza della patologia CV prima dell'esordio del diabete? La maggior parte di questi pazienti presenta anche ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità viscerale, tutti questi, importanti fattori di rischio per malattia aterosclerotica (19). Pertanto, quando si parla di "modesta iperglicemia" o prediabete come fattori di rischio CV, si fa riferimento a modesti incrementi della glicemia che, più che causali per la malattia vascolare, sono da considerarsi come marcatori di una serie di fattori di rischio il cui comune denominatore è l'insulino-resistenza. In questo contesto il Framingham Study che ha dimostrato come nei pazienti a cui era stata diagnosticata sindrome metabolica, la traiettoria caratterizza-

Figura 2 ♦ Vecchio e nuovo paradigma sulla fisiopatologia del continuum cardiovascolare

• Vecchio paradigma



• Nuovo paradigma



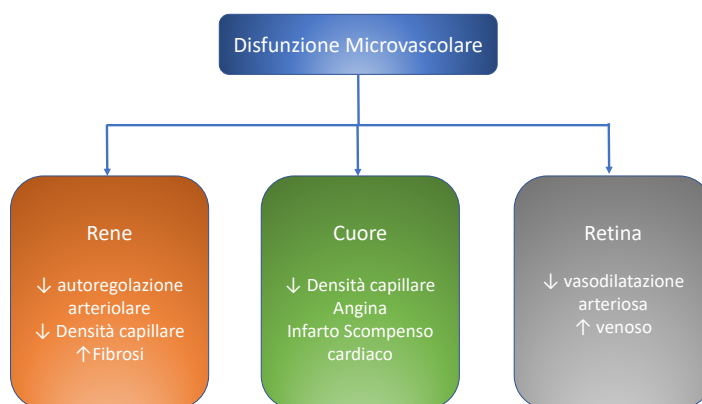
ta da maggior rischio CV era quella costituita da obesità viscerale, ipertensione arteriosa e iperglicemia (hazard ratio, 2.36; 95% intervallo di confidenza 1.54-3.61) seguita da quella costituita da ipertensione arteriosa, ipertrigliceridemia e basso HDL colesterolo (HR 1.94; 95% CI 1.19-3.16) (20). Inoltre l'insulino resistenza di per sé è un fattore di rischio indipendente per malattia CV (OR 1.94, 95% CI 1.05-3.59) (21). Queste osservazioni non escludono comunque anche un ruolo diretto di modesti incrementi della glicemia: in pazienti sottoposti a gadofosveset, un indicatore di permeabilità endoteliale, e a risonanza magnetica nucleare, livelli di HbA1c compresi tra 5.7% e 6.4% si associavano ad una significativa disfunzione endoteliale (22). In conclusione, l'eziologia della patologia CV nel paziente diabetico inizia molto prima dell'esordio clinico della malattia ed è determinata dalla presenza di numerosi fattori di rischio che hanno come comune denominatore la resistenza all'azione insulinica.

LA COMPrensIONE DELLA MALATTIA CARDIOVASCOLARE NEL PAZIENTE DIABETICO NECESSITA DI UN NUOVO PARADIGMA

Quando pensiamo alla malattia CV, facciamo riferimento alla classica lesione aterosclerotica che si genera nel corso di decenni sotto l'influenza dei vari fattori di rischio. In questi ultimi anni però si è affermato il concetto di disfunzione microvascolare (DMV), fenomeno molto ben studiato per quanto riguarda la circolazione coronarica e antecedente alle lesioni aterosclerotiche

vere e proprie. La DMV a livello cardiaco, in presenza di un'ostruzione coronarica inferiore al 50%, configura un quadro di ischemia miocardica senza ostruzione coronarica (INOCA: ischaemia with non-obstructive coronary artery disease) (23). Tra i fattori di rischio più importanti per DMV si annoverano (Fig. 2), oltre il diabete, la sindrome metabolica, l'ipertensione arteriosa e l'obesità, tutte queste estremamente prevalenti nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 all'esordio (24). Le basi molecolari della DMV risiedono in una ridotta biodisponibilità di nitrossido (NO), da un aumentata produzione di vasocostrittori quali l'endotelina-1 (ET-1), di prostaglandina H₂, e trombassano. In particolare, nel paziente con sindrome metabolica, sono presenti un aumentato tono adrenergico e un'aumentata attività del sistema renina-angiotensina-aldosterone: tutte queste alterazioni, unitamente all'aumentato livello di acidi grassi e di leptina, inducono una diffusa disfunzione endoteliale che rappresenta la base fisiopatologica della DMV (25).

A livello cardiaco le conseguenze cliniche della DMV sono l'angina a coronarie sane e l'insufficienza cardiaca a funzione ventricolare sinistra preservata (HFpEF). In presenza delle varie componenti della sindrome metabolica, il miocardio viene esposto a elevati livelli di interleuchina (IL)-6, tumor necrosis factor (TNF)-alfa, e di pentraxina 3 con conseguente disfunzioni sia endoteliale che cardiomiocitaria, elementi chiave nella fisiopatologia dello scompenso cardiaco (26). Il nostro gruppo ha dimostrato come, in pazienti senza lesioni aterosclerotiche significative, un'iperglicemia acuta induce una riduzione del

Figura 3 ♦ **Conseguenze della disfunzione microvascolare a livello renale, cardiaco e renale**

flusso microcircolatorio coronarico (27), alterazione, questa, reversibile dopo normalizzazione della glicemia (28). Analogamente a quanto si osserva nel cuore, una DMV è stata osservata sia a livello retinico sia a livello renale. Nella retina, ben prima che siano visibili le classiche alterazioni della retinopatia diabetica, sono presenti modificazioni funzionali delle arterie retiniche (29-30), presenti anche in pazienti con scompenso cardiaco e cardiopatia ischemica, e da considerarsi pertanto come fasi iniziali di un continuum CV (31). La DMV si osserva anche a livello renale: è stato infatti osservato che, in presenza di ipertensione arteriosa e iperglicemia, vi è una progressiva perdita da parte del glomerulo di attuare una vasocostrizione autoregolatoria dell'arteriola afferente che induce, con l'andare del tempo, a nefrosclerosi e a malattia renale cronica terminale (32). È quindi comprensibile come nel paziente diabetico all'esordio della malattia, anche in assenza di lesioni anatomiche che configurano la classica microangiopatia, siano presenti importanti alterazioni vascolari micro-circolatorie che devono considerarsi gli elementi iniziali della malattia vascolare nel paziente con diabete di lunga durata (Fig. 3).

COME E FINO A CHE PUNTO EFFETTUARE L'EARLY TREATMENT

Un approccio moderno al paziente affetto da diabete di tipo 2 consta di due fasi ben precise: 1. treat-to-benefit e 2. treat-to-target (Fig. 4). L'approccio treat-to-benefit prevede l'aggiunta simultanea o in rapida successione alla metformina, di un antidiabetico in grado di ridurre la malattia CV e/o renale non esponendo al paziente ad eventi avversi. In base ai risultati acquisiti dai numerosi

studi di sicurezza CV le due classi di farmaci che hanno dimostrato di possedere tali capacità sono gli agonisti del recettore del glucagon-like receptor 1 (GLP-1RA) e gli inibitori del cotrasportatore renale sodio glucosio di tipo 2 (SGLT2i). Mentre questi ultimi agiscono sul letto vascolare soprattutto modificando positivamente le alterazioni emodinamiche, i GLP-1RA contribuiscono alla riduzione del rischio sia correggendo i fattori di rischio CV più importanti sia agendo direttamente sulla fisiopatologia della placca aterosclerotica. Per quanto riguarda gli effetti degli SGLT2i si rimanda a rassegne specifiche sull'argomento (33).

GLP-1RA ed ipertensione arteriosa

Il controllo della pressione arteriosa è di fondamentale importanza per la riduzione del rischio CV nel paziente con diabete di tipo 2. Nei pazienti con malattia all'esordio una differenza di pressione arteriosa sistolica (PAS) di 10 mm Hg e di diastolica (PAD) di 5 mm Hg si associa a una riduzione del 24% degli end-points correlati al diabete, del 32% delle morti correlate al diabete, del 44% degli stroke e del 37% degli end-points microvascolari (34). Una meta analisi che ha incluso più di 100.000 pazienti, ha dimostrato che un calo dei livelli pressori di 10 mm Hg si associa ad una riduzione del 13% della mortalità totale, del 12% di cardiopatia ischemica, del 27% di stroke, e del 17% di albuminuria (35). Le attuali linee guida ESC/EASD suggeriscono, oltre all'uso iniziale di un inibitore del sistema renina angiotensina aldosterone: 1. PAS di 130 mm Hg e, se tollerata, anche inferiore; 2. PAD di 80 mm Hg ma non inferiore; 3. PAS compresa tra 130-139 in pazienti con età >65 anni (36). I GLP-1RA sono in grado di ridurre la pressione arteriosa: dati sperimentali indica-

no che i meccanismi responsabili della riduzione sono:

1. un rilassamento delle cellule muscolari lisce secondario ad un aumento delle concentrazioni di guanosin-monofosfato ciclico (cGMP);
2. un aumento del rilascio di peptidi natriuretici atriali;
3. un effetto natriuretico diretto (37).

Nell'uomo, i GLP-1RA sono in grado di ridurre i valori pressori: una meta-analisi che ha analizzato 18 trials randomizzati controllati ha evidenziato come liraglutide, rispetto al placebo, era in grado di ridurre la PAS di 3.18 mmHg (95% CI -4.32, -2.05), mentre liraglutide 1.8 mg/d riduceva la PAD di 0.47 mmHg (95% CI 0.11, 0.83) (38). Nello studio Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) dulaglutide, 1.25 mg/settimana, riduceva significativamente la PAS di 1.7 mm Hg rispetto al placebo, mentre nello studio Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) semaglutide, 1 mg/settimana, produceva un calo della PAS pari a 2.6 mm Hg (39-40). Anche semaglutide orale, 3 mg al giorno, induceva riduzioni della PAS pari a 2.6 mm Hg e di PAD pari a 0.7, rispettivamente, entrambi significativi (41). In conclusione, il controllo della pressione arteriosa nel paziente diabetico rimane uno dei capisaldi nella riduzione del rischio CV, specie nei pazienti che presentano microalbuminuria. È importante però sottolineare che la riduzione della pressione arteriosa deve essere contestualizzata anche alle comorbidità e all'età del paziente (42).

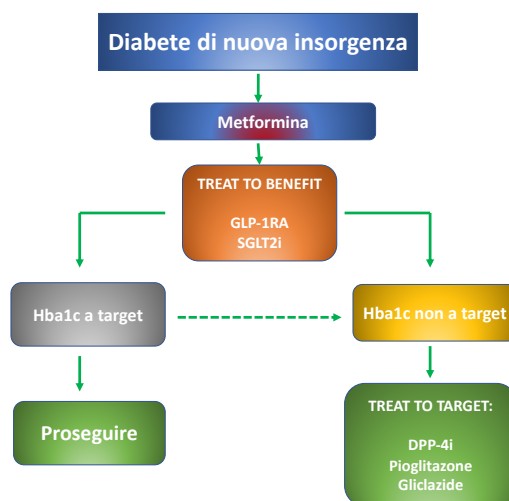
Dislipidemia

Una riduzione del colesterolo LDL, non-HDL, e dei trigliceridi può impattare significativamente sulla riduzione degli eventi CV in pazienti con diabete di tipo 2. Lo studio UKPDS ha dimostrato che il colesterolo LDL era il fattore maggiormente predittivo per infarto miocardico nei pazienti con diabete all'esordio (43); lo studio STENO ha dimostrato che era soprattutto la riduzione del colesterolo che contribuiva maggiormente alla riduzione degli eventi (44).

Le statine riducono significativamente gli eventi CV sia in prevenzione primaria sia secondaria: per ogni decremento di LDL colesterolo pari a 1 mmol/L (39 mg/dl) vi è una riduzione del 19% del rischio relativo per eventi vascolari maggiori (45). Tale calo è indipendente dai livelli di LDL colesterolo di partenza, dalla presenza di diabete o di malattia renale cronica. L'approccio con statine, in

monoterapia o con ezetimibe, o, in caso di ipercolesterolemia gravi e/o in pazienti ad altissimo rischio non a target, con PCSK9 inibitori, sono particolarmente efficaci nel ridurre i livelli di LDL colesterolo e gli eventi CV (46-48). Analogamente, l'ipertrigliceridemia rappresenta nel paziente diabetico un importante fattore di rischio per malattia cardiovascolare. Lo studio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) non aveva dimostrato alcun beneficio della terapia di combinazione statina più fenofibrato nella riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con diabete di tipo 2 e una durata di malattia di 10 anni (49). Al contrario, lo studio Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl - Intervention Trial (REDUCE-IT), in cui quasi il 60% di pazienti arruolati con ipertrigliceridemia presentava un diabete mellito di tipo 2, ha evidenziato come 4 grammi al giorno di icosapent etil riduceva del 32% l'end-point primario (50). Le ultime raccomandazioni ESC/EASD 2019 indicano che nel paziente con diabete di tipo 2 a rischio moderato il target delle LDL debba essere <100 mg/dl, <70 mg/dl nei pazienti ad alto rischio e <55 mg/dl nei pazienti ad elevatissimo rischio. Questi valori hanno un loro razionale non solo clinico ma anche fisiopatologico: è stato dimostrato che la riduzione del colesterolo LDL sotto gli 80 mg/dl si associa sia ad un arresto che ad una regressione della placca aterosclerotica (51). Tutti questi trials sono stati condotti in pazienti con eventi o ad alto/altissimo rischio CV: risulta pertanto difficile estrapolare la traiettoria clinica della malattia vascolare determinata dal trattamento precoce e aggressivo di LDL colesterolo o dei trigliceridi. Se però è vero che la malattia CV ha un'alta prevalenza anche all'esordio clinico del diabete, è necessario quanto prima raggiungere i livelli target di colesterolo LDL anche in questo gruppo di pazienti.

I GLP-1RA modificano positivamente l'assetto lipidico, soprattutto nel periodo postprandiale: in questa fase l'iperlipemia, soprattutto a carico delle lipoproteine intermedie e a densità molto bassa ricche in trigliceridi, induce stress ossidativo, uno stato proinfiammatorio, e conseguente disfunzione endoteliale (52). Il miglioramento della lipemia postprandiale è secondario all'effetto inibitorio degli GLP-1RA sulla sintesi intestinale di apolipoproteina B48 (53) ed è stato osservato anche in pazienti all'esordio di diabete (54-55). In particolare semaglutide riduce in fase postprandiale i trigliceridi del 41%, le lipoproteine a densità molto bassa (VLDL) del 43% e

Figura 4 ♦ Algoritmo diagnostico basato sull'approccio treat-to-benefit e treat-to-target

l'ApoB48 del 50%: questo effetto sembra, almeno in parte, mediato dal ridotto svuotamento gastrico (56). In conclusione la riduzione dei lipidi soprattutto in fase postprandiale può rappresentare uno dei meccanismi mediante i quali i GLP-1RA possono ridurre il rischio CV. Vi è comunque la necessità di studi che quantifichino il ruolo di questo effetto positivo sulla riduzione del rischio CV globale.

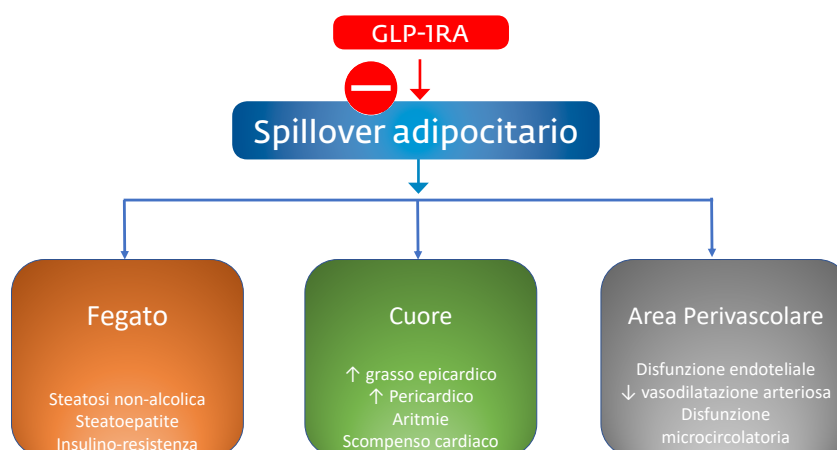
Peso corporeo

L'obesità è un fattore di rischio, anche se non univocamente accettato, di malattia CV: per ogni 2 anni vissuti in condizioni di obesità, il rischio aumenta del 7% (57). Sono soprattutto gli obesi con deposito viscerale di grasso i pazienti esposti a tale rischio (58): questi pazienti presentano una maggior prevalenza di ipertensione, di stato pro-infiammatorio, dislipidemia aterogena e diabete mellito. L'obesità inoltre predispone allo scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata (59). In presenza di obesità vi è uno "spillover" (traboccamento) del tessuto adiposo che è presente non solo a livello del tessuto adiposo, dove fisiologicamente deve trovarsi, ma anche a livello del cuore, del fegato, e a livello perivascolare. In queste sedi l'eccesso di adipociti causa del rilascio di acidi grassi e di citochine pro-infiammatorie, induce insulino-resistenza, infiammazione, stress ossidativo (60). I GLP-1RA sono in grado di ridurre significativamente il peso corporeo sia nei pazienti senza (-3.2 kg, -4.3 a -2.1) che con diabete (-2.8 kg, -3.4 a -2.3) (61). Tra i vari GLP-1RA semaglutide 1 mg/settimana esplica l'effetto più significativo: sia in mono che in associazione gli studi pre-registrativi hanno dimostrato riduzioni del peso corporeo

comprese tra 4.4 a 6.5 kg (62). Questi effetti sono di gran lunga superiori a quelli registrati per qualsiasi altro anti-diabetico. Per quanto riguarda il fegato i GLP-1RA riducono significativamente: 1. il grasso intraepatico e quindi il rischio di steatoepatite non-alcolica (63), 2. il grasso epicardico (64), 3. gli effetti negativi del grasso perivascolare (65). I meccanismi d'azione alla base della riduzione di peso indotti dai GLP-1RA sono soprattutto centrali: in particolare, sperimentalmente, è stato dimostrato come semaglutide è in grado di penetrare e attivare le regioni cerebrali coinvolte nell'assunzione di cibo e nella gratificazione da cibo (66): questi effetti si traducono nell'uomo in un maggior controllo nella ricerca e nell'assunzione del cibo. In conclusione, la perdita di peso nel paziente con diabete di tipo 2 e sindrome metabolica è un elemento chiave per ridurre non solo la morbidità, la mortalità CV e lo scompenso cardiaco, ma anche quelle alterazioni spesso presenti anche nel pre-diabete come la steatosi non-alcolica che risentono in modo elettivo del trattamento precoce del trattamento con GLP-1RA (Fig. 5).

Glicemia

I GLP-1RA vengono considerati come gli antidiabetici con maggior efficacia anti-iperglicemizzante (67). Nei vari studi di confronto la riduzione di HbA1c indotta dalla classe è compresa tra 0.7% (albiglutide 50 mg/die) a 1.8% (semaglutide 1 mg/settimana) (68). La riduzione della glicemia mediata dai GLP-1RA è determinata dalla loro capacità di ridurre lo svuotamento gastrico, di aumentare la secrezione insulinica e di ridurre la secrezione di glucagone. Queste azioni, unitamente all'effetto ano-

Figura 5 ♦ Ruolo dello spillover adiposo su fegato, cuore e tessuto perivascolare

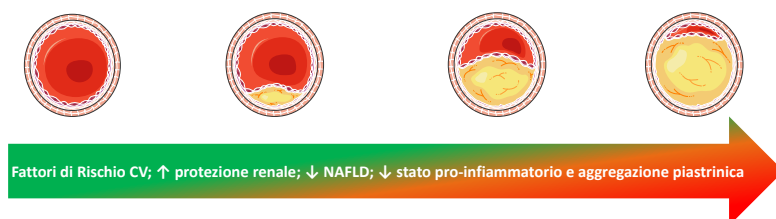
ressizzante centrale, e alla conseguente perdita di peso, contribuiscono ad una robusta riduzione della glicemia. L'esempio più palese di questa efficacia è rappresentato dallo studio Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) in cui si è osservata una differenza di circa 1% in HbA_{1c} tra il gruppo randomizzato a 1 mg di semaglutide e il gruppo in placebo (40). Se poi si considera la durata di malattia nel SUSTAIN-6, circa 14 anni, e quella nello studio Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) trial (39), circa 10.5 anni, appare evidente come i GLP-1RA ritengano la loro efficacia anti-iperglicemizzante inalterata nonostante il progredire della storia naturale della malattia. In questo contesto, l'utilizzo di questi farmaci ritarda significativamente la comparsa di diabete (69), grazie soprattutto ad una selettiva protezione beta cellulare (70). Per queste evidenze, ma non solo, i GLP-1RA dovrebbero essere impiegati molto precocemente nel corso della storia naturale della malattia diabetica, particolarmente nei pazienti più giovani, per raggiungere e mantenere l'HbA_{1c} sotto il valore di 6.5%.

Effetti vascolari e outcomes CV

Oltre a migliorare i vari fattori di rischio CV, i GLP-1RA esercitano un'azione positiva su molteplici fattori che giocano un ruolo importante nella fisiopatologia della placca aterosclerotica: riducono significativamente la produzione di specie reattive dell'ossigeno, riducono la risposta pro-infiammatoria soprattutto nelle cellule monocitarie, riducono la concentrazione di proteina C reattiva, riducono l'aggregazione piastrinica, e aumen-

tano la produzione di nitrossido (NO) da parte dell'endotelio (68). In studi su modelli animali semaglutide è in grado di attenuare l'area della placca aterosclerotica in topi ApoE^{-/-}, di incrementare le vie del trasporto inverso del colesterolo, le molecole di adesione, e il recettore per l'interleuchina-6 (71). Numerosi studi clinici nell'uomo hanno dimostrato un miglioramento della funzione endoteliale, della stiffness arteriosa, della funzione microcircolatoria, e del danno da ischemia/riperfusion (72). Le prove basate sull'evidenza di questi risultati preliminari sono state fornite dai trials di sicurezza cardiovascolari, in particolare dagli studi 1. Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER) (73); 2. SUSTAIN-6; 3. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (HARMONY) (74); 4. REWIND. Questi studi hanno dimostrato la superiorità di liraglutide, semaglutide, albiglutide e dulaglutide, rispettivamente, rispetto al placebo nel ridurre il rischio di un end-point primario costituito da morte CV, infarto e stroke non fatali. Il risultato positivo di questi trials ha fatto da traino alla classe dei GLP-1RA: una meta-analisi che ha incluso tutti i trials di sicurezza CV ha documentato una riduzione del 12% dei MACE, del 12% della morte CV, dell'infarto fatale e non fatale del 9%, del 16% dello stroke fatale e non fatale, della morte per tutte le cause del 12%, dell'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 9%, tutte altamente significative (75).

Semaglutide, inoltre, unica della classe ha dimostrato la sua protezione CV sia con formulazione sottocutanea, una volta la settimana, sia con formulazione orale: considerando nel loro insieme i dati dello studio SUSTAIN-6

Figura 6 ♦ Algoritmo diagnostico basato sull'approccio treat-to-benefit e treat-to-target**Il ruolo dei GLP-1RA nel continuum Cardiovascolare**

e dello studio PIONEER-6 si è infatti dimostrata una significativa protezione per quanto riguarda i MACE pari al 24% rispetto al gruppo al gruppo di controllo (76).

Al di là del risultato positivo della classe sulla capacità di ridurre gli eventi CV, vi sono due elementi importanti da sottolineare. Il primo è la propensione di questi farmaci nel ridurre l'end-point renale combinato: in particolar modo la loro capacità nel ridurre la albuminuria. Studi sperimentali hanno dimostrato che, a livello glomerulare, il legame del GLP-1 con il suo recettore attiva la via adenosin monofosfato ciclico (AMPC) e la protein chinasi A (PKA) con conseguente effetto inibitorio sulla produzione di specie reattive dell'ossigeno (77). Il secondo elemento è l'entità della riduzione nel rischio di stroke ischemico (78). A conferma di questa osservazione lo studio REWIND ha dimostrato una protezione specifica sullo stroke ischemico (79). I potenziali meccanismi neuroprotettivi sarebbero spiegati dall'azione anti-apoptotica dei GLP-1RA a livello neuronale, dalla modulazione della risposta microgliale in risposta allo stroke, dall'effetto di stimolo della neurogenesi (80). Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco i risultati disponibili sono contrastanti: i GLP-1RA non sarebbero indicati nello scompenso acuto (81) ma, al contrario, alcune meta-analisi ne dimostrano l'effetto positivo (82). Una recente ri-analisi dello studio LEADER ha dimostrato che non vi sono differenze significative nei vari end-points tra i pazienti con scompenso cardiaco compreso tra le classi I e III NYHA trattati con liraglutide rispetto a quelli trattati con placebo (83). I risultati dei trials di sicurezza cardiovascolare e successive delle meta-analisi sono alla base delle raccomandazioni della consensus EASD/ADA che ribadisce l'uso degli GLP-1RA in ogni paziente che 1. Sia in sovrappeso o obeso; 2. sia suscettibile alle ipoglicemie; 3. presenti malattia CV; 4. presenti nefropatia incipiente.

Prospettive

Alla luce di quanto illustrato, ha senso utilizzare precocemente i GLP-1RA nel corso della malattia diabetica? La risposta è: sì. **Si:** perché questi farmaci sono in grado di migliorare simultaneamente i più importanti fattori di rischio CV. **Si:** perché interferiscono direttamente sui meccanismi patogenetici della placca aterosclerotica. **Si:** perché riducono il rischio CV. **Si:** perché sono nefroprotettivi. Come illustrato nella figura 6, in assenza di lesioni aterosclerotiche i GLP-1 svolgono un ruolo di prevenzione primaria riducendo glicemia, peso, pressione arteriosa, dislipidemia post-prandiale e preservando la funzione renale; con il progredire della placca, fermo restando il loro significativo effetto sui vari fattori di rischio, agiscono positivamente sull'aggregazione piastrinica, sulla funzione endoteliale e sullo stato pro-infiammatorio riducendo così la progressione della placca stessa. Queste considerazioni giustificano pertanto il loro utilizzo precoce nel paziente diabetico di tipo 2 sfruttando anche altre loro azioni importantissime nella fisiopatologia dell'iperglicemia: la protezione beta cellulare e la riduzione della steatosi epatica. I GLP-1RA sono pertanto elemento chiave dell'approccio "treat-to-benefit" nella gestione del paziente con diabete di tipo 2 e quindi elemento chiave nell'*early treatment*.

Conflitto di interesse: AA ha ricevuto negli ultimi 2 anni grants, onorari per partecipazioni a congressi, letture e advisory boards dalle seguenti industrie: Novo Nordisk, Merck Sharp & Dome, AstraZeneca, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Sanofi, Mediolanum, Mundipharma, GSK, Lilly, Servier, and Takeda.

La pubblicazione di questo Supplemento ha ricevuto assistenza editoriale e redazionale da Airon Communication s.r.l. ed un supporto non condizionato da Novo Nordisk S.p.A.

BIBLIOGRAFIA

- Halban PA, Polonsky KS, Bowden DW, Hawkins MA, Ling C, Mather KJ, et al. beta-cell failure in type 2 diabetes: postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6): 1983-92.
- Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia versus overtreatment in glycaemic management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(4): 266-8.
- Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care.* 2013; 36(11): 3411-7.
- Svensson E, Baggesen LM, Thomsen RW, Lyngaa T, Pedersen L, Norrelund H, et al. Patient-level predictors of achieving early glycaemic control in Type 2 diabetes mellitus: a population-based study. *Diabet Med.* 2016; 33(11): 1516-23.
- Harrison LB, Adams-Huet B, Li X, Raskin P, Lingvay I. Intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: results of a 6-year randomized trial. *J Investig Med.* 2014; 62(4): 676-86.
- Paul SK, Klein K, Thorsted BL, Wolden ML, Khunti K. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015; 14: 100.
- Svensson E, Baggesen LM, Johnsen SP, Pedersen L, Norrelund H, Buhl ES, et al. Early Glycemic Control and Magnitude of HbA1c Reduction Predict Cardiovascular Events and Mortality: Population-Based Cohort Study of 24,752 Metformin Initiators. *Diabetes Care.* 2017; 40(6): 800-7.
- Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, Moffet HH, Liu JY, Huang ES, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019; 42(3): 416-26.
- Takao T, Matsuyama Y, Suka M, Yanagisawa H, Kasuga M. Analysis of the duration and extent of the legacy effect in patients with type 2 diabetes: A real-world longitudinal study. *J Diabetes Complications.* 2019; 33(8): 516-22.
- Zoungas S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Li Q, Hirakawa Y, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine.* 2014; 371(15): 1392-406.
- Kostis WJ, Moreyra AE, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Kostis JB. Continuation of mortality reduction after the end of randomized therapy in clinical trials of lipid-lowering therapy. *J Clin Lipidol.* 2011; 5(2): 97-104.
- Gaede P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia.* 2016; 59(11): 2298-307.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998; 352(9131): 837-53.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia.* 1991; 34(12): 877-90.
- Arbab-Zadeh A, Fuster V. The Risk Continuum of Atherosclerosis and its Implications for Defining CHD by Coronary Angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(22): 2467-78.
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med.* 2004; 141(6): 413-20.
- Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes from population to man to mechanisms: the Kelly West Award Lecture 2008. *Diabetes Care.* 2010; 33(2): 442-9.
- Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(13): 1310-7.
- Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375(9733): 2215-22.
- Franco OH, Massaro JM, Civil J, Cobain MR, O'Malley B, D'Agostino RB, Sr. Trajectories of entering the metabolic syndrome: the framingham heart study. *Circulation.* 2009; 120(20): 1943-50.

21. Hanley AJ, Williams K, Stern MP, Haffner SM. Homeostasis model assessment of insulin resistance in relation to the incidence of cardiovascular disease: the San Antonio Heart Study. *Diabetes Care*. 2002; 25(7): 1177-84.
22. Engel LC, Landmesser U, Goehler A, Gigengack K, Wurster TH, Manes C, et al. Noninvasive Imaging of Endothelial Damage in Patients With Different HbA1c Levels: A Proof-of-Concept Study. *Diabetes*. 2019; 68(2): 387-94.
23. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation*. 2017; 135(11): 1075-92.
24. Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, Cubedo J, Dorobantu M, Duncker DJ, et al. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38(25): 1951-8.
25. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes*. 2017; 9(5): 434-49.
26. Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(4): 263-71.
27. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation*. 2005; 112(2): 179-84.
28. Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2006; 29(1): 95-100.
29. Barthelmes J, Nagele MP, Cantatore S, Novruzov E, Ludovici V, von Eckardstein A, et al. Retinal microvascular dysfunction in patients with coronary artery disease with and without heart failure: a continuum? *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(8): 988-97.
30. Al-Fiadh AH, Farouque O, Kawasaki R, Nguyen TT, Uddin N, Freeman M, et al. Retinal microvascular structure and function in patients with risk factors of atherosclerosis and coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2014; 233(2): 478-84.
31. Sorensen BM, Houben AJ, Berendschot TT, Schouten JS, Kroon AA, van der Kallen CJ, et al. Prediabetes and Type 2 Diabetes Are Associated With Generalized Microvascular Dysfunction: The Maastricht Study. *Circulation*. 2016; 134(18): 1339-52.
32. Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA. Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2013; 22(1): 1-9.
33. Zelniker TA, Braunwald E. Clinical Benefit of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(4): 435-47.
34. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998; 317(7160): 703-13.
35. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2015; 313(6): 603-15.
36. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European heart journal*. 2020; 41(2): 255-323.
37. Mikhail N. Cardiovascular Effects of Liraglutide. *Curr Hypertens Rev*. 2019; 15(1): 64-9.
38. Zhao X, Huang K, Zheng M, Duan J. Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord*. 2019; 19(1): 4.
39. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019; 394(10193): 121-30.
40. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834-44.
41. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 381(9): 841-51.
42. Brunstrom M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016; 352: i717.
43. Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United

- Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS: 23). *BMJ*. 1998; 316(7134): 823-8.
44. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet*. 1999; 353(9153): 617-22.
 45. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020; 8(1): 36-49.
 46. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(25): 2387-97.
 47. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, De Ferrari GM, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017; 5(12): 941-50.
 48. Robinson JC, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, Averna M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(16): 1489-99.
 49. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 2010; 362(17): 1563-74.
 50. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019; 380(1):11-22.
 51. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(5): 495-507.
 52. Nakamura K, Miyoshi T, Yunoki K, Ito H. Postprandial hyperlipidemia as a potential residual risk factor. *J Cardiol*. 2016; 67(4): 335-9.
 53. Verges B, Duvillard L, Pais de Barros JP, Bouillet B, Baillet-Rudoni S, Rouland A, et al. Liraglutide Reduces Postprandial Hyperlipidemia by Increasing ApoB48 (Apolipoprotein B48) Catabolism and by Reducing ApoB48 Production in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2018; 38(9): 2198-206.
 54. Koska J, Schwartz EA, Mullin MP, Schwenke DC, Reaven PD. Improvement of postprandial endothelial function after a single dose of exenatide in individuals with impaired glucose tolerance and recent-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(5): 1028-30.
 55. Schwartz EA, Koska J, Mullin MP, Syoufi I, Schwenke DC, Reaven PD. Exenatide suppresses postprandial elevations in lipids and lipoproteins in individuals with impaired glucose tolerance and recent onset type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2010; 212(1): 217-22.
 56. Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(3): 610-9.
 57. Abdullah A, Wolfe R, Stoelwinder JU, de Courten M, Stevenson C, Walls HL, et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int J Epidemiol*. 2011; 40(4): 985-96.
 58. Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Despres JP. Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension*. 2009; 53(4): 577-84.
 59. Albert CL. Morbid Obesity as a Therapeutic Target for Heart Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019; 21(10): 52.
 60. Oikonomou EK, Antoniadou C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019; 16(2): 83-99.
 61. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012; 344: d7771.
 62. Shi FH, Li H, Cui M, Zhang ZL, Gu ZC, Liu XY. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide for the treatment of type 2 diabetes: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(16): e0420.
 63. Rotman Y, Sanyal AJ. Current and upcoming pharmacotherapy for non-alcoholic fatty liver disease. *Gut*. 2017; 66(1): 180-90.

64. Iacobellis G, Mohseni M, Bianco SD, Banga PK. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction. *Obesity (Silver Spring)*. 2017; 25(2): 311-6.
65. Han F, Hou N, Liu Y, Huang N, Pan R, Zhang X, et al. Liraglutide improves vascular dysfunction by regulating a cAMP-independent PKA-AMPK pathway in perivascular adipose tissue in obese mice. *Biomed Pharmacother*. 2019; 120: 109537.
66. Rui L. Brain regulation of energy balance and body weight. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013; 14(4): 387-407.
67. Liu FP, Dong JJ, Yang Q, Xue XZ, Ren ZF, Gan YZ, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy is more efficacious than insulin glargine for poorly controlled type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*. 2015; 7(3): 322-8.
68. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd El Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Di-peptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017; 136(9): 849-70.
69. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017; 389(10077): 1399-409.
70. Santilli F, Simeone PG, Guagnano MT, Leo M, Maccarone MT, Di Castelnuovo A, et al. Effects of Liraglutide on Weight Loss, Fat Distribution, and beta-Cell Function in Obese Subjects With Prediabetes or Early Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40(11): 1556-64.
71. Rakipovski G, Rolin B, Nohr J, Klewe I, Frederiksen KS, Augustin R, et al. The GLP-1 Analogs Liraglutide and Semaglutide Reduce Atherosclerosis in ApoE(-/-) and LDLr(-/-) Mice by a Mechanism That Includes Inflammatory Pathways. *JACC Basic Transl Sci*. 2018;3(6):844-57.
72. Boyle JG, Livingstone R, Petrie JR. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes: a comparative review. *Clin Sci (Lond)*. 2018; 132(15): 1699-709.
73. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4): 311-22.
74. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Sr., Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018; 392(10157): 1519-29.
75. Kristensen SL, Rorth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019; 7(10): 776-85.
76. Husain M, Bain SC, Jeppesen OK, Lingvay I, Sorrig R, Treppendahl MB, et al. Semaglutide (SUSTAIN and PIONEER) reduces cardiovascular events in type 2 diabetes across varying cardiovascular risk. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(3): 442-51.
77. Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int*. 2014; 85(3): 579-89.
78. Barkas F, Elisaf M, Millionis H. Protection against stroke with glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2019; 26(4): 559-65.
79. Gerstein HC, Hart R, Colhoun HM, Diaz R, Lakshmanan M, Botros FT, et al. The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(2): 106-14.
80. Darsalia V, Larsson M, Nathanson D, Klein T, Nystrom T, Patrone C. Glucagon-like receptor 1 agonists and DPP-4 inhibitors: potential therapies for the treatment of stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015; 35(5): 718-23.
81. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, et al. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016; 316(5): 500-8.
82. Ida S, Kaneko R, Imataka K, Okubo K, Shirakura Y, Azuma K, et al. Effects of oral antidiabetic drugs and glucagon-like peptide-1 receptor agonists on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2020.
83. Marso SP, Baeres FMM, Bain SC, Goldman B, Husain M, Nauck MA, et al. Effects of Liraglutide on Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes With or Without Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(10): 1128-41.