

# Terapie innovative per il diabete: effetti sul rischio di scompenso cardiovascolare nel paziente non diabetico

## *Innovative therapies for treating diabetes: the effect on cardiovascular risk in patients without diabetes*

Angelo Avogaro

Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2203a>

### ABSTRACT

*Most of the glucose is reabsorbed in the kidney by the sodium-glucose cotransporters 2 (SGLT2): SGLT2i inhibitors significantly reduce the renal glucose threshold in the patient with and in the patient without diabetes. This effect explains the consistent drop in blood sugar in the patient with diabetes and a decrease (5-10 mg/dl) in the non-diabetic person. Notably, SGLT2i inhibit sodium reabsorption leading to a reduction in the expansion of plasma volume and blood pressure. At the cardiovascular level, SGLT2i reduce preload and post-load, improves cardiac metabolism and bioenergetics, inhibits the sodium hydrogen antiport, and reduce the adrenergic system's activation. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1RA) enhance endothelial function, stabilize atherosclerotic plaque and increase angiogenesis. Similar to SGLT2i, GLP-1RAs reduce arterial stiffness and low-grade inflammation. A peculiar action of GLP-1 is the inhibition of platelet aggregation, most likely linked to the ability of these drugs to stimulate nitric oxide synthesis in platelets. They also increase sodium excretion with a consequent drop in blood pressure and significantly reduce fatty liver disease, an important cardiovascular risk factor. The clinical characteristics of these two classes of drugs are described, and their benefits on the cardiovascular system in patients without diabetes are discussed.*

### KEYWORDS

*Diabetes mellitus, cardiovascular disease, heart Failure, sodium-glucose cotransporters 2, Glucagon-like peptide 1 receptor agonists, cardiovascular outcome trials.*

### IL CONTESTO

Nonostante i progressi nella prevenzione del rischio cardiovascolare e una tendenza alla riduzione del rischio cardiovascolare complessivo, gli individui con diabete mellito (DM) rimangono ancora ad alto rischio di malattia cardiovascolare (CVD). Una revisione sistematica di 57 articoli che hanno coinvolto 4 milioni di persone con DM ha indicato che la prevalenza complessiva di CVD nei pazienti con DM era del 32,2%; la malattia coronarica era il fenotipo più frequentemente riportato (1). Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco nel DM, la sua prevalenza varia dal 15% al 22%, che è circa 4 volte superiore ai soggetti senza DM; il rischio "lifetime" di scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) nelle persone con DM è del 60% più alto rispetto a coloro senza DM (2). Le azioni dei farmaci innovativi, sia i co-trasportatori sodio glucosio di tipo 2 a livello renale (SGLT2i), sia gli agonisti del glucagone-like peptide 1 (GLP-1RA) inducono non solo la riduzione della glicemia ma producono anche numerosi effetti extra-glicemici positivi sia sulla CVD sia sullo HF. Tali effetti risultano essere pertanto significativamente benefici anche in soggetti non diabetici. Le evidenze di questi effetti extra glicemici nei pazienti non diabetici sono particolarmente numerose per quanto riguarda gli SGLT2i, mentre sono più flebili per i GLP-1RA. In questa rassegna cercheremo di riassumere le ragioni del perché gli effetti extraglicemici dei farmaci innovativi (Fig. 1)

possono essere rilevanti anche nel soggetto non diabetico.

### EFFETTI EXTRAGLICEMICI DEGLI SGLT2I

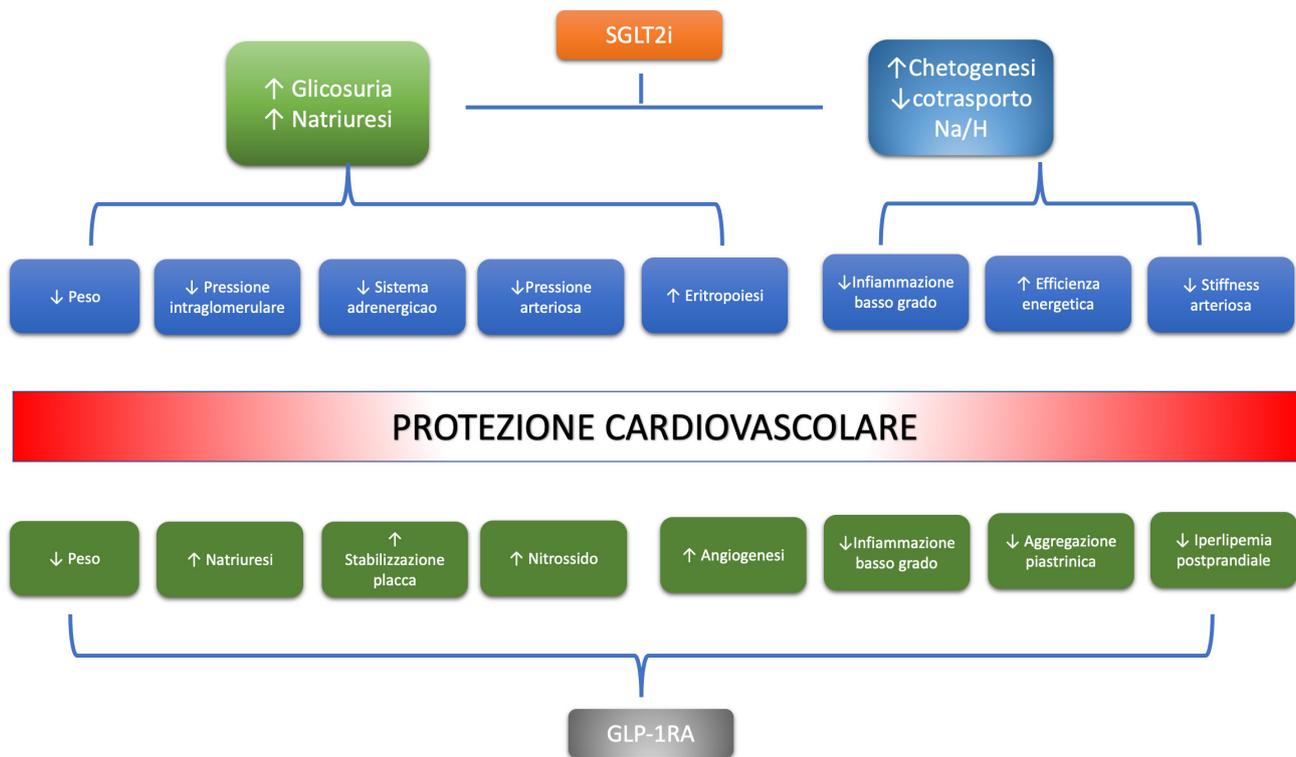
In condizioni normali tutto il glucosio filtrato dal rene viene riassorbito nel tubulo prossimale per rientrare nel torrente circolatorio attraverso i capillari peritubulari. Questo processo consta di due fasi: 1. il glucosio filtrato entra all'interno della cellula grazie a due sistemi di trasporto passivo con il sodio, SGLT2 e SGLT1; 2. Il glucosio rientra dalla cellula tubulare al torrente circolatorio grazie ai trasportatori GLUT2 nel primo tratto del tubulo prossimale dove sono presenti gli SGLT2 e grazie al GLUT1 dove sono presenti gli SGLT1 nel secondo tratto del tubulo prossimale (3).

Il glucosio compare nelle urine quando la sua concentrazione nel sangue è approssimativamente compresa tra 180 e 200 mg/dl. Pertanto è facilmente intuibile come la glicosuria sia generalmente assente in un soggetto normale, mentre è presente nel paziente con diabete in cattivo compenso metabolico. La maggior parte del glucosio viene riassorbita dagli SGLT2 mentre gli SGLT1, posti più a valle lungo il tubulo contorto prossimale, riassorbono la quota di glucosio non riassorbita dagli SGLT2. Di conseguenza, il riassorbimento del glucosio mediato dagli SGLT1 nel rene aumenta quando il carico di glucosio tubulare supera la capacità di SGLT2 o quando questi ultimi vengono inibiti. La soglia renale del paziente diabetico è più alta rispetto al non diabetico ad indicare la presenza di una maggior attività in questi soggetti degli SGLT2. Gli SGLT2 inibitori (SGLT2i) riducono significativamente la soglia renale al glucosio sia nel paziente con sia nel paziente senza diabete: dopo 7 giorni di trattamento con SGLT2i la soglia renale per il glucosio passa da circa 200 mg/dl a circa 40 mg/dl nel paziente diabetico e da 180 mg/dl a 50 mg/dl nel soggetto senza diabete (4). Questo effetto rende ragione del consistente calo della glicemia nel paziente con diabete e di un calo (5-10 mg/dl) nel soggetto non diabetico; indica inoltre che questi farmaci, nel soggetto non diabetico, esplicano il loro effetto positivo indipendente dalla riduzione della glicemia. A livello renale, la normalizzazione del feed-back tubulo glomerulare si traduce in una riduzione della pressione intraglomerulare con conseguente riduzione della albuminuria, un rallentamento della perdita di filtrato e una

significativa riduzione del consumo di ossigeno da parte del rene. La capacità degli SGLT2i di inibire il riassorbimento di sodio comporta una riduzione dell'espansione del volume plasmatico e della pressione arteriosa. A livello cardiovascolare gli SGLT2i inducono una riduzione della "stiffness" arteriosa e un miglioramento della funzione endoteliale con conseguente riduzione del lavoro cardiaco e un aumento della protezione dei cardiomiociti. A livello miocardico gli SGLT2i esplicano un'azione diretta: 1. riducono, grazie alla natriuresi e alla diuresi osmotica, il precarico e il post carico; 2. si associano ad un miglioramento del metabolismo cardiaco e della bioenergetica dei cardiomiociti; 3. inibiscono l'antiporto sodio idrogeno con conseguente riduzione del sodio e del calcio intracellulari; 4. riducono la necrosi e la fibrosi a livello miocardico; 5. riducono l'attivazione del sistema adrenergico (5).

### EFFETTI EXTRAGLICEMICI DEI GLP-1RA

Anche gli agonisti del GLP-1 esplicano numerosi effetti extra-glicemici: questi si ripercuotono positivamente a livello del sistema cardiovascolare (6). Tra le azioni positive di questa classe di farmaci sono da ricordare la loro capacità di normalizzare la funzione endoteliale, stabilizzare la placca aterosclerotica e aumentare l'angiogenesi. Analogamente agli SGLT2i, i GLP-1RA sono in grado di ridurre la rigidità arteriosa e la infiammazione di basso grado. Un'azione peculiare dei GLP-1 è l'inibizione dell'aggregazione piastrinica, molto probabilmente legata alla capacità di questi farmaci di stimolare la sintesi di nitrossido a livello piastrinico (7). Vi sono poi numerosi effetti extra vascolari mediati dal GLP-1RA che possono ripercuotersi positivamente sulla funzione vascolare. Questi farmaci a livello renale aumentano l'escrezione di sodio con conseguente calo dei valori pressori, riducono significativamente la steatosi epatica che rappresenta un importante fattore di rischio cardiovascolare e migliorano significativamente anche il quadro lipidico soprattutto nella fase post-prandiale. La loro capacità di indurre un significativo calo di peso si associa ad una riduzione delle comorbidità legate all'obesità e a una riduzione di futuro scompenso cardiaco. Un'ipotesi mai confermata è che parte della protezione CV di questi farmaci sia mediata dai prodotti di clivaggio del GLP-1. La forma biologicamente attiva del GLP1, cioè GLP1(7-36), viene inattivata

**Figura 1** ♦ Effetti di protezione cardiovascolare dei farmaci innovativi, SGLT2i e GLP-1RA

– prevalentemente ad opera della DPP4 – per eliminazione di un dipeptide N-terminale, e trasformata così in GLP1(9-36), che è pressoché privo di affinità per il recettore del GLP1. È stato ipotizzato che parte degli effetti favorevoli del GLP1 sulla funzione miocardica in condizioni di ischemia sono condivisi anche da GLP1(9-36), cioè dalla forma “inattivata” dell’ormone. Questo effetto potrebbe suggerire la presenza di un secondo recettore, diverso da quello classico, capace di legare sia il GLP1 (7-36) che il GLP1 (9-36) e responsabile di alcuni degli effetti diretti del GLP1 sull’apparato cardiovascolare (8).

#### SGLT2I E TRIALS DI SICUREZZA CARDIOVASCOLARE

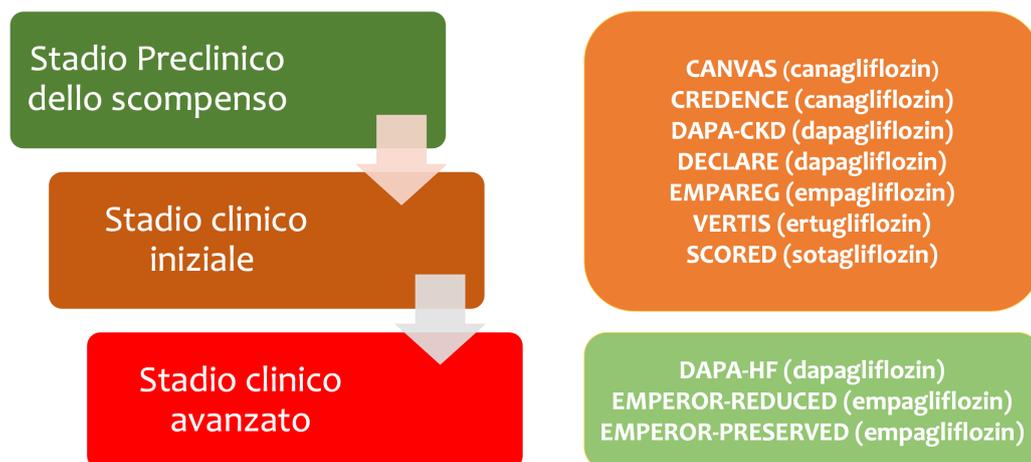
La sicurezza e l’efficacia degli SGLT2i sono state esplorate in tutte le fasi dello scompenso cardiaco.

In particolare questi farmaci sono stati valutati nelle fasi precoci dello scompenso cardiaco nel paziente diabetico di tipo 2, mentre nel soggetto non diabetico nelle fasi più tardive della malattia (Fig. 2). I dati della letteratura indicano chiaramente come, indipendentemente dalla presenza o meno di uno scompenso pregresso, gli SGLT2i riducono l’endpoint combinato ospedalizzazione per scompenso e morte cardiovascolare (8). Questi risultati

hanno indotto la società europea di cardiologia a riformulare le linee guida 2021 ponendo il trattamento con SGLT2i nei pazienti con diabete in classe 1 e forza della raccomandazione A: raccomandazione forte e applicabile alla maggior parte dei pazienti nella maggior parte dei casi senza riserve.

Per meglio comprendere gli effetti degli SGLT2i sullo scompenso cardiaco nel paziente non diabetico vi sono due importanti premesse da fare. La prima è che nei CVOT condotti nei pazienti affetti da diabete non era stata fatta una diagnosi a priori del tipo di scompenso cardiaco: se a frazione di eiezione ridotta o conservata. La seconda è che mentre il trattamento dello scompenso a frazione di eiezione ridotta prevede l’uso di diversi farmaci quali gli ACE inibitori, gli inibitori del recettore dei mineralcorticoidi, i beta bloccanti e gli inibitori della neprilisinina, non vi erano farmaci in grado di modificare il decorso naturale della malattia nei pazienti con scompenso a frazione di eiezione conservata. In virtù di questi due nozioni sono stati condotti 3 studi di notevole importanza clinica in cui è stata valutata l’efficacia degli SGLT2i in pazienti affetti da scompenso cardiaco. Due studi, il DAPA-HF e l’EMPEROR REDUCED, sono stati condotti sia in pazienti con sia senza diabete affetti da scompenso cardiaco a frazione di

**Figura 2** ♦ Posizionamento dei vari trials di sicurezza cardiovascolare sui SGLT2 in relazione alla gravità dello scompenso



eiezione ridotta (9, 10); uno studio, l'EMPEROR PRESERVED, è stato invece condotto in pazienti sia diabetici sia non diabetici affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata (11). Nel DAPA-HF sono stati arruolati pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, la maggior parte in classe funzionale NYHA II e III: la frazione di eiezione ventricolare sinistra media era del 31% e l'NT-pro BNP medio era leggermente superiore ai 1400 pg/ml. I pazienti randomizzati a dapagliflozin 10 mg/die hanno presentato, a partire già dal primo mese di trattamento, una significativa riduzione del rischio pari al 26% dell'end-point primario (morte CV, ospedalizzazione per scompenso o visita urgente per scompenso) con una riduzione del rischio assoluto del 4,9% e un numero di casi da trattare per evitare un evento (NNT) a due anni di 21. Un'analisi di sensibilità non dimostrava alcuna differenza nella riduzione del rischio tra pazienti con e senza diabete. L'altro studio, eseguito in pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta molto importante, sempre nella frazione di eiezione ridotta, è stato l'EMPEROR-REDUCED. In questo trial, pazienti appartenenti soprattutto alla classe funzionale NYHA II (75%), con frazione di eiezione di 27% e con NT-proBNP superiore a 1800 pg/ml, randomizzati a empagliflozin 10 mg/die, presentavano una riduzione del rischio per l'endpoint primario di circa il 25%. Anche in questo trial il beneficio era simile indipendentemente dalla presenza o meno di diabete.

Di grande interesse per comprendere il ruolo dell'inibizione simultanea sia gli SGLT2 che degli SGLT1 sono stati condotti due studi in cui si è valutata la sicurezza e l'efficacia di sotagliflozin: il SOLOIST e lo SCORED (12, 13). Il primo è stato condotto in pazienti con recente peggioramento di scompenso cardiaco, il secondo in pazienti con malattia renale cronica. Sotagliflozin è un inibitore non solo degli SGLT2 ma anche degli SGLT1 i quali sono espressi non solo nel rene ma anche nel tratto gastrointestinale permettendo quindi una riduzione dell'assorbimento di glucosio in fase postprandiale. Un'analisi dei dati accorpati di SCORED e SOLOIST ha dimostrato come il trattamento con sotagliflozin riduceva il rischio di morte cardiovascolare, ospedalizzazione per scompenso e visita urgente per scompenso del 22% nei pazienti con frazione di eiezione <40%, del 39% in coloro con frazione di eiezione compresa tra 40-50% e del 30% nei pazienti con frazione di eiezione  $\geq 50\%$ .

In particolare lo studio SOLOIST non solo ha confermato i dati dell'EMPEROR-REDUCED e del DAPA-HF ma ha dimostrato come un SGLT2/i inibitore potesse ridurre il rischio di scompenso sia in coloro con frazione ridotta ma anche preservata.

Lo studio disegnato per verificare se un SGLT2i, in questo caso empagliflozin, fosse in grado di ridurre il rischio di ricovero in pazienti con scompenso a frazione di eiezione preservata è stato l'EMPEROR-PRESERVED. In questo trial sono stati arruolati pazienti appartenenti soprattutto alla classe NYHA II (81%) e III (18%) con una

**Figura 2** ◆ Ruolo della disfunzione microvascolare in relazione alla progressione del danno renale

frazione di eiezione pari al 54%. Il trattamento con empagliflozin 10 mg/die si associava ad una riduzione del rischio per l'endpoint primario (ospedalizzazione per scompenso o morte CV) del 21%. Tale riduzione si aveva indipendentemente dalla presenza di diabete. Di grande interesse sono i dati pubblicati recentemente dello studio EMPULSE nel quale 530 pazienti con una diagnosi primaria di insufficienza cardiaca cronica acuta de novo o scompensata indipendentemente dalla frazione di eiezione ventricolare sinistra sono stati assegnati in modo casuale a ricevere empagliflozin 10 mg una volta al giorno o placebo per 90 giorni (14). La randomizzazione veniva effettuata una volta che i pazienti erano clinicamente stabili sono stati randomizzati in ospedale quando clinicamente stabili. L'endpoint primario dello studio era il beneficio clinico, definito come un composito gerarchico di morte per qualsiasi causa, numero di eventi di insufficienza cardiaca e tempo al primo evento di insufficienza cardiaca, o una differenza di 5 punti o maggiore nella variazione rispetto al basale nella cardiomiopatia del Kansas City Score sui sintomi. Un numero maggiore di pazienti trattati con empagliflozin ha avuto un beneficio clinico rispetto al placebo: il beneficio clinico è stato osservato sia per l'insufficienza cardiaca acuta de novo che per l'insufficienza cardiaca cronica scompensata ed è stato indipendente dalla frazione di eiezione o dalla presen-

za o assenza di diabete. Questo per quanto riguarda i dati sugli effetti degli SGLT2i sullo scompenso cardiaco. Tre trials sono attualmente in corso per valutare gli effetti di questi farmaci sul decorso dell'infarto acuto: l'EMMY, l'EMPACT-MI e DAPA-MI i cui risultati sono attesi per il 2022/3.

#### GLP-1RA E TRIALS DI SICUREZZA CARDIOVASCOLARE

I trials di sicurezza cardiovascolare per i GLP-1RA sono stati condotti solamente in pazienti affetti da diabete di tipo 2: non abbiamo quindi informazioni sugli effetti di questi farmaci in pazienti non diabetici. Una meta-analisi che ha analizzato 8 studi comprendenti 60080 pazienti ha dimostrato che i GLP-1RA hanno ridotto la MACE del 14%, la mortalità per tutte le cause del 12%, il ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca dell'11% e l'endpoint composito renale del 21% senza aumento del rischio di ipoglicemia grave, retinopatia (15).

Interessanti sono invece i dati riportati sull'effetto dei GLP-1RA come terapia coadiuvante in occasione di sindrome coronarica acuta anche nel paziente non diabetico (16).

L'infusione di exenatide o liraglutide ha migliorato la funzione ventricolare sinistra sia regionale sia globale

nei pazienti con infarto miocardico acuto e grave disfunzione sistolica dopo angioplastica coronarica eseguita con successo. È stato descritto un lieve miglioramento della funzione ventricolare sinistra a 3 mesi in pazienti trattati durante evento acuto con GLP-1RA. Infine è stato riportato una riduzione delle dimensioni dell'infarto miocardico con elevazione del tratto ST in pazienti trattati con successo con angioplastica. Altrettanti studi purtroppo non hanno confermato questi risultati positivi.

### **FRAZIONE DI EIEZIONE E FARMACI INNOVATIVI: IL NESSO MANCANTE**

Una frazione di eiezione ridotta è caratterizzata da una riduzione della funzione di pompa per necrosi cardiomiocitaria determinata soprattutto da un evento ischemico: in questo caso la genesi dello scompenso è intrinseca alla funzione di pompa del cuore che risulta deficitaria. Al contrario, nello scompenso a frazione di eiezione preservata, la causa non è intrinseca al cuore ma è lo stesso organo a “subire” le conseguenze di molteplici fattori di rischio quali diabete, obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemia. Tutti questi fattori sono in grado di produrre alterazioni significative sulla funzione contrattile del cuore: rendono l'organo più rigido e quindi meno propenso a dilatarsi. Questo deficit è legato alla presenza di una risposta infiammatoria, di disfunzione mitocondriale, di aumento di fibrosi, di resistenza all'azione dell'insulina le quali portano non solo ad una aumentata “stiffness” ma anche ad ipertrofia concentrica. Un ruolo centrale nel passaggio da ipertrofia ventricolare sinistra a scompenso cardiaco a frazione preservata viene svolto dalla disfunzione microvascolare la quale gioca un ruolo fondamentale nel passaggio da ipertrofia a scompenso (Fig. 3) (17). I sopracitati fattori di rischio, unitamente alla presenza di tessuto adiposo peri-coronarico, creano una condizione di infiammazione di basso grado. Questa prevede l'adesione dei monociti all'endotelio vascolare secondaria a aumentata espressione delle molecole di adesione, apoptosi delle cellule endoteliali, una transizione endotelio-mesenchimale. Le conseguenze sono: 1. una disfunzione endoteliale con rarefazione microvascolare; 2. un aumento della fibrosi; 3. ipertrofia, rigidità e disfunzione cardiomiocitaria.

Le conseguenze cliniche della disfunzione microvascolare sono prognosticamente rilevanti dal momento che

questa può portare ad angina microvascolare, stabile o instabile, o a infarto miocardico acuto microvascolare definito come infarto miocardico causato da spasmo microvascolare coronarico senza arterie coronarie ostruite (MINOCA). In conclusione la disfunzione microvascolare determinata dai principali fattori di rischio può portare ad evento clinico senza necessariamente prevedere, in tempi tardivi, la formazione del classico ateroma. Per tali motivi, al fine di prevenire la disfunzione microvascolare, è necessario intervenire precocemente ed efficacemente su tutti i fattori di rischio cardiovascolare, simultaneamente.

### **IL RUOLO DI GLP-1RA E SGLT2i: SEPARATI O INSIEME?**

GLP-1RA e SGLT2i non sono antitetici ma complementari nel loro meccanismo d'azione anche se molte delle loro azioni positive sul sistema CV sono identiche. Tra i loro effetti comuni si possono annoverare, la riduzione della glicemia, del peso corporeo, della pressione arteriosa, della albuminuria e dell'infiammazione di basso grado. Chiaramente l'efficacia di questi effetti varia tra le due classi di farmaci. Esistono poi degli effetti peculiari di ciascuna classe, come precedentemente descritto, effetti, questi, indipendenti dalla loro capacità di ridurre la glicemia.

Sino ad oggi gli studi di sicurezza cardiovascolare hanno consacrato l'efficacia degli SGLT2i sia nel paziente con sia nel paziente senza diabete; la sicurezza dei GLP-1RA è stata valutata invece solamente nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2.

Un capitolo controverso riguarda oggi il posizionamento dei GLP-1RA nei pazienti a rischio o con pregressa storia di scompenso cardiaco. La meta-analisi condotta da Sattar e collaboratori ha evidenziato una riduzione nel rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco dell'11% in pazienti diabetici. In letteratura sono disponibili solo 2 piccoli studi randomizzati controllati condotti in pazienti non diabetici con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta. Lo studio LIVE (Effect of Liraglutide on Left Ventricular Function in Stable Chronic Heart Failure Patients) condotto in 241 pazienti con o senza diabete non ha riportato differenze tra placebo e liraglutide per 24 settimane nella funzione ventricolare sinistra (18). Lo studio FIGHT (Functional Impact of GLP-1 for HF Tre-

atment) sponsorizzato dal National Institutes of Health in cui veniva assegnato in modo casuale a 300 pazienti con HFrEF e recente scompenso (indipendentemente dallo stato di DMT2) trattamento con liraglutide o placebo per 6 mesi, è risultato neutro. Non vi sono a tutt'oggi dati su pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata e trattamento con GLP-1RA. Purtroppo pesa, e molto, come eredità negativa, lo studio di Margulies e collaboratori che in uno studio clinico randomizzato di fase 2, in pazienti con insufficienza cardiaca accertata e ridotta LVEF recentemente ricoverati in ospedale hanno dimostrato come il trattamento con liraglutide si associava ad un non significativo aumento di decessi (19). D'altra parte gli studi di sicurezza cardiovascolare hanno evidenziato come, in nessuno di essi, sia stato riportato un aumentato rischio di scompenso. A supporto di ciò abbiamo dimostrato come il trattamento con GLP-1RA sia in grado di ridurre significativamente i livelli circolanti di NT-pro-BNP (20).

## CONCLUSIONI

Gli SGLT2i riducono il rischio di scompenso cardiaco anche nel paziente non diabetico con meccanismi d'azione largamente indipendenti dalla riduzione della glicemia. È peraltro utile ricordare come l'insulino-resistenza sia presente nel paziente con scompenso cardiaco; pertanto, un loro effetto positivo sull'outcome, può essere determinato, almeno in parte dal miglioramento di questo parametro. Nel paziente con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata la disfunzione microvascolare gioca un ruolo patogenetico importante: dobbiamo correggere questa condizione normalizzando il più possibile tutti i principali fattori di rischio CV. L'azione emodinamica degli SGLT2i inibitori, combinata alla riduzione del rischio cardio-metabolico indotta dai GLP-1 agonisti, potrebbe ulteriormente ridurre non solo il rischio per malattia coronarica ma anche quello di scompenso cardiaco se iniziati precocemente nel continuum della malattia diabetica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol* 17(1): 83, 2018.
2. Pandey A, Omar W, Ayers C, LaMonte M, Klein L, Allen NB, et al. Sex and Race Differences in Lifetime Risk of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 137(17): 1814-23, 2018.
3. Vallon V, Verma S. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function. *Annu Rev Physiol* 83: 503-28, 2021.
4. DeFronzo RA, Norton L, Abdul-Ghani M. Renal, metabolic and cardiovascular considerations of SGLT2 inhibition. *Nat Rev Nephrol* 13(1): 11-26, 2017.
5. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Extraglycemic Effects of SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evidence. *Diabetes Metab Syndr Obes* 13: 161-74, 2020.
6. Cherney DZI, Udell JA, Drucker DJ. Cardiorenal mechanisms of action of glucagon-like-peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Med (N Y)*. 2(11): 1203-30, 2021.
7. Barale C, Buracco S, Cavalot F, Frascaroli C, Guerrasio A, Russo I. Glucagon-like peptide 1-related peptides increase nitric oxide effects to reduce platelet activation. *Thromb Haemost.* 117(6): 1115-28, 2017.
8. Li J, Zheng J, Wang S, Lau HK, Fathi A, Wang Q. Cardiovascular Benefits of Native GLP-1 and its Metabolites: An Indicator for GLP-1-Therapy Strategies. *Front Physiol* 8:15, 2017.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 381(21): 1995-2008, 2019.
10. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 383(15): 1413-24, 2020.
11. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385(16): 1451-61, 2021.
12. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 384(2): 129-39, 2021.
13. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabe-

- tes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 384(2): 117-28, 2021.
14. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, Collins SP, Kosi-borod M, Biegus J, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 28(3): 568-74, 2022.
  15. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, 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 randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9(10): 653-62, 2021.
  16. Avogaro A, Bonora E, Consoli A, Del Prato S, Genovese S, Giorgino F. Glucose-lowering therapy and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and acute coronary syndrome. *Diab Vasc Dis Res* 16(5): 399-414, 2019.
  17. Del Buono MG, Montone RA, Camilli M, Carbone S, Narula J, Lavie CJ, et al. Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 78(13): 1352-71, 2021.
  18. Khan MS, Fonarow GC, McGuire DK, Hernandez AF, Vaduganathan M, Rosenstock J, et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Heart Failure: The Need for Further Evidence Generation and Practice Guidelines Optimization. *Circulation* 142(12): 1205-18, 2020.
  19. 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* 316(5): 500-8, 2016.
  20. Avogaro A, Azzolina D, Gregori D, De Kreutzenberg S, Fadini GP, Mannucci E. The effect of GLP-1 receptor agonists on N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A scoping review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 357: 123-7, 2022.