

Uno scompenso per due, col terzo incomodo

Three conditions for one trial

Gian Paolo Fadini

Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildiaz203b>

ABSTRACT

The importance of differentiating between primary cardiovascular prevention and secondary prevention in diabetes will be discussed in light of the results obtained by the cardiovascular outcome trials (CVOTs). In patients with diabetes, the distinction between primary and secondary cardiovascular prevention could be artificial. The main criteria for enrollment in cardiovascular outcome trials that define the so-called patient in secondary prevention are, typically: i) the history of heart attack or unstable angina; ii) the history of ischemic or hemorrhagic stroke, iii) subclinical conditions, i.e., multivessel coronary artery disease, occlusive peripheral vascular disease with stenosis greater than 50%, or with a Winsor index less than 0.9. However, in patients with diabetes, a significant coronary atherosclerotic disease can be asymptomatic: this has important clinical implications, i.e., i. patients with diabetes are frequently undertreated, ii: it is unclear whether all asymptomatic patients should be screened for coronary artery disease for implementing optimal medical therapy. The conclusion is that placing the outpatient in the so-called primary or secondary prevention without a clinical event is impossible.

KEYWORDS

Primary prevention, Secondary prevention, coronary heart disease, subclinical atherosclerosis, peripheral artery disease.

Verrà qui trattata l'importanza di distinguere tra prevenzione cardiovascolare primaria e prevenzione secondaria nel diabete, per poi affrontare l'argomento dell'utilizzo degli SGLT2 inibitori e GLP-1 agonisti e della loro possibile associazione.

Ha senso parlare di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria nel diabete? In ambito diabetologico questa distinzione potrebbe essere un po' artificiosa, in quanto tratta in maniera piuttosto acritica dai criteri di inclusione dei trials di outcome cardiovascolare. I principali criteri di arruolamento nei trials di outcome cardiovascolare che definiscono il cosiddetto paziente in prevenzione secondaria sono, tipicamente: i) la storia di infarto o di angina instabile; ii) la storia di ictus ischemico o emorragico (pur con una certa differenza fisiopatologica tra queste due entità di eventi cerebrali), iii) condizioni subcliniche, cioè malattia cardiovascolare e aterosclerotica senza evento: la coronaropatia multivasale, con almeno due vasi con stenosi al 50%; la coronaropatia monovasale ma con evidenza di ischemia; la malattia vascolare periferica occlusiva con una stenosi superiore al 50%, oppure con un indice di Winsor minore di 0,9 (1-2). Si può già notare quindi una grossa eterogeneità tra gli eventi clinici (in-

Tabella 1 ◆ Confronto tra gli effetti del controllo glicemico intensivo rispetto al convenzionale e gli effetti di classi farmaci ipoglicemizzanti specifiche. Risultati tratti da: Hemmingsen et al. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD008143, 2013; Zelniker et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes. *Lancet* 393(10166): 31-39, 2019; Neuen et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(11): 845-54, 2019; Kristensen et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7(10): 776-85, 2019

	RETINO	NEURO	ALBUMINURIA	CKD	DEATH	MI	STROKE	HF	PAD
Intensive vs conventional	↓	?	↓	=	↑?	↓	=	=	↓
SGLT2i vs placebo	=	?	↓↓	↓↓	↓	=	=	↓↓	↑?
GLP-1RA vs placebo	↑?	?	↓	=	↓	↓	↓↓	↓	?

farto e ictus) e la malattia subclinica, entità nosologiche molto diverse e che identificano pazienti diversi. Considerare insieme questa popolazione di soggetti come equamente posti in prevenzione secondaria crea ovviamente dei problemi. È ben noto che la malattia aterosclerotica coronarica è molto spesso occulta nel paziente diabetico. Secondo studi non recentissimi, si stimava che il 18-20% dei pazienti diabetici di tipo 2 abbiano una CAD bivasale o trivasale occulta, cioè clinicamente silente, ovvero asintomatica (3). Nella pratica clinica è la norma non conoscere lo stato delle coronarie dei pazienti con diabete di tipo 2 in visita ambulatoriale, perlomeno non di tutti, perché oggi non è chiaro se esista un beneficio nello screening la coronaropatia asintomatica indiscriminatamente (4), o comunque è un argomento oggetto di discussione. Lo stesso ragionamento vale per la prevalenza della malattia vascolare periferica asintomatica, definita come in un criterio di inclusione del trial di outcome cardiovascolare, ovvero l'indice di Winsor sotto 0,9. Tra i pazienti diabetici di tipo 2 alla diagnosi, circa il 20% presentava un indice di Winsor <0,9 (5), per cui è abbastanza logico attendersi una prevalenza ancora maggiore in pazienti con una più lunga durata di malattia (es. dieci anni), come quelli arruolati nei trials di outcome cardiovascolare. La conclusione di questo ragionamento è che non sia possibile inquadrare il paziente ambulatoriale nella cosiddetta prevenzione primaria o secondaria, senza un evento clinico (es. infarto o ictus). Sappiamo infatti, che anche in assenza di evento, circa il 20% dei pazienti presenta una CAD bi- o trivasale occulta e circa il 20% presenta una

PAD occulta. Anche se il rischio cardiovascolare è molto eterogeneo tra i pazienti con diabete di tipo 2 senza storia di evento clinico, è necessario sgomberare il campo dall'equivoco che esista la prevenzione cardiovascolare primaria nel diabete, un equivoco che dal punto di vista della pratica diabetologia ci ha portato fuori strada, relegando i farmaci cardioprotettivi ai pazienti con malattia cardiovascolare già instaurata. Abbiamo quindi bisogno di farmaci innovativi, indipendentemente dalla prevenzione primaria o secondaria, poiché il controllo glicemico intensivo non produce tutti i benefici cardiovascolari delle due nuove classi di farmaci: SGLT2 inibitori e GLP-1. Infatti, il controllo glicemico intensivo rispetto a quello tradizionale non determina effetti protettivi significativi contro la morte cardiovascolare, lo stroke, e lo scompenso cardiaco. Viceversa, esercita probabilmente una protezione contro la malattia vascolare periferica, laddove invece noi possiamo ottenere risultati rilevanti con i farmaci specifici (Tab. 1).

Queste nozioni sono confermate da una recente meta-analisi della Cochrane sull'effetto del controllo glicemico intensivo rispetto a un controllo glicemico meno intensivo sugli outcome del diabete: i risultati significativi riguardano l'infarto non fatale, le amputazioni, l'outcome composito microvascolare della nefropatia, la retinopatia (soprattutto sul rischio di fotocoagulazione), ma di sicuro non la morte totale o cardiovascolare, l'ictus non fatale, le rivascolarizzazioni cardiache e periferiche e la malattia renale cronica (perdita del filtrato glomerulare). All'opposto, il controllo glicemico intensivo determina il peg-

Figura 1 ◆ Concetto di Steno-2 in pillola



gioramento di alcuni outcomes, relativi alle ipoglicemie e ad altri eventi avversi (6). Questo non dovrebbe indurre a concludere che controllare la glicemia non sia utile, perché l'iperglicemia funziona come moltiplicatore degli altri fattori di rischio, peggiorando l'impatto della dislipidemia (rende le LDL più aterogene), del fumo (riduce il potere anti-ossidante), dell'obesità (aumenta l'infiammazione), e dell'ipertensione. Quindi il controllo glicemico rimane un obiettivo, ma da solo non può risultare in un completo livello di prevenzione d'organo.

Lo studio Steno-2, un punto fermo nella letteratura diabetologica, ha insegnato che solo una prevenzione multifattoriale, cioè il trattamento di tutti i fattori di rischio contemporaneamente, può condurre al beneficio micro- e macrovascolare (7). Questa nozione ha portato all'idea di racchiudere l'approccio dello Steno-2 in una pillola (la metafora di "Steno-2 in a pill"), cioè un farmaco che agisca contemporaneamente su più fattori di rischio, ovvero il controllo glicemico, pressorio e ponderale (Fig. 1). SGLT-2 inibitori ed agonisti GLP-1 sono proprio in grado di esercitare questi effetti, anche se in modo differente. Uno dei nodi da sciogliere riguarda proprio la differenziazione tra queste due classi di farmaci, ovvero come scegliere la terapia più adatta per ogni paziente. A questo proposito, un interessante editoriale di Clifford Bailey su *The Lancet, Diabetes & Endocrinology*, ha cercato di definire una strategia, per lo più riferendosi alla consensus ADA/EASD ma senza arrivare ad una raccomandazione univoca basata sulle evidenze (8). La Consensus ADA-EASD, suggerirebbe di preferire un agonista recettoriale di GLP-1 quando prevale la malattia aterosclerotica cardiovascolare (9). Laddove invece prevale lo scompenso cardiaco o la ma-

lattia renale cronica si suggerisce di preferire un SGLT2 inibitore. Se, da un lato, il termine utilizzato ("preferibilmente") lascia un certo margine di interpretazione, di soggettività e scelta alternativa, il ragionamento si basa sul presupposto che gli agonisti recettoriali di GLP-1 siano più efficaci sugli outcomes aterosclerotici rispetto agli inibitori di SGLT-2. D'altra parte, la Consensus va oltre al bivio di scelta tra GLP-1 ed SGLT-2i prevedendo la possibilità di una combinazione, perlomeno per ottimizzare il controllo glicemico.

A proposito della scelta tra SGLT-2i e GLP-1RA, è opportuno sottolineare che le linee guida propriamente dette dell'ESC (European Society of Cardiology) non operano la distinzione suggerita dalla Consensus ADA-EASD, cioè di preferire GLP-1RA in caso di rischio aterotrombotico ed SGLT2 in caso di rischio cardiorenale (10).

Alcuni elementi per la scelta del primo farmaco cardioprotettivo devono essere ricercati nella figura iniziale che accompagna il documento di Consensus ADA-EASD (9): la preferenza deve considerare le caratteristiche del paziente e del percorso di cura, per cui la scelta da farmaco molto spesso non deve dipendere soltanto dalla prevalenza di malattia arteriosclerotica o cardiorenale o scompenso renale, ma anche dalle caratteristiche del paziente, dalle sue preferenze e dal percorso di cura in cui il paziente è inserito. In secondo luogo, prima di effettuare la scelta, ci dovremmo domandare se, per ogni specifico paziente, la nostra priorità consiste nel prevenire lo scompenso cardiaco, l'infarto/ictus o la malattia renale cronica? Si tratta di una domanda cui è difficile rispondere anche perché siamo tendenzialmente più abituati a rivolgere la nostra attenzione alla prevenzione della malattia atero-

sclerotica, considerando il fumo, il colesterolo LDL, l'ipertensione e la familiarità, mentre meno spesso consideriamo i fattori di rischio per scompenso cardiaco. Eppure, esistono molti score di rischio per predire lo scompenso cardiaco. Per esempio, il Watch-DM è uno score di rischio di scompenso cardiaco sviluppato appositamente per la popolazione diabetica (11). Per rispondere alla domanda iniziale, non possiamo ignorare i dati sull'incidenza del primo evento di malattia cardiorenale nella popolazione diabetica. In una coorte di 770.000 pazienti con diabete di tipo 2 senza malattia cardiorenale al basale, seguiti per quattro anni e mezzo: il 18% ha sviluppato una malattia cardiorenale. La più frequente è stata la malattia renale cronica, seguita dallo scompenso cardiaco e poi da ictus, infarto e malattia vascolare periferica. La conclusione da trarre sulla base di questi dati è che di fronte ad un paziente diabetico senza storia di malattia cardiorenale l'evento che più frequentemente deve essere prevenuto è lo scompenso cardiaco (12). Questo ragionamento dovrebbe far cambiare un po' la nostra abitudine di ragionare davanti al paziente, considerando di più i fattori di rischio per scompenso cardiaco: il peso, la pressione, i segni di congestione periferica, la terapia in corso, la presenza o assenza di fibrillazione atriale, la larghezza del QRS, oltre alla frazione di eiezione.

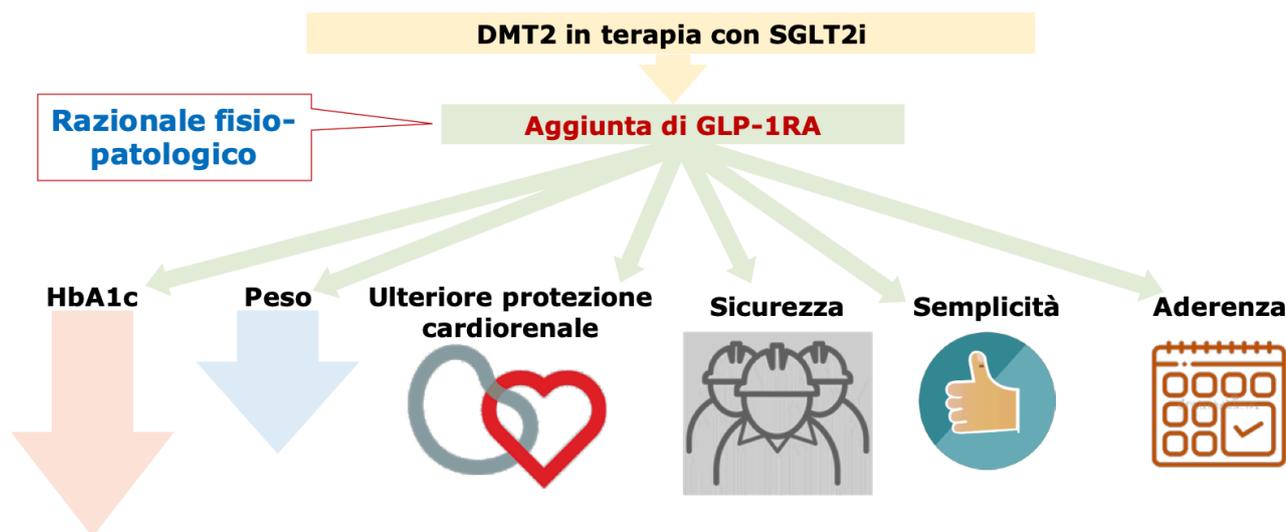
Tornando al confronto tra le due classi di farmaci innovativi, è opportuno sottolineare che, in termini di rischio di Major Adverse Cardiovascular Events aterosclerotici (morte cardiovascolare, infarto e ictus non fatale), quando SGLT2 inibitori e GLP-1 agonisti vengono confrontati col placebo, l'effetto è praticamente uguale, in quanto l'hazard ratio è molto simile. Anche scorporando i componenti del MACE non si trovano differenze significative tra gli effetti di SGLT2i e GLP-1RA, forse con la sola eccezione dello stroke (13). D'altra parte, differenza più significativa emerge senz'altro sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, che viene ridotto marcatamente di più nel confronto tra SGLT2i e placebo rispetto a confronto GLP-1RA e placebo. Le stesse conclusioni sono raggiunte dalle network meta-analysis che cercano di simulare il confronto diretto tra SGLT-2i e GLP-1RA (14). Sulla base di questi dati bisognerebbe concludere che il rischio di eventi aterotrombotici è ridotto in maniera simile con SGLT2 inibitori e agonisti recettoriali del GLP-1.

Spostando l'attenzione sui meccanismi di protezione cardiovascolare delle due classi di farmaci, i meccanismi

attivati dagli SGLT-2i sono molteplici e non ancora ben chiariti, includendo: un effetto diuretico osmotico; la perdita del sodio prevalentemente dal volume interstiziale; lo switch metabolico verso i corpi chetonici. Questi ed altri effetti, a livello cardiaco possono determinare la riduzione del pre-carico e del post-scarico, la migliore efficienza cardiaca, forse anche in virtù dell'azione sullo scambiatore sodio-idrogeno, la riduzione del rischio aritmico, un rallentamento e rimodellamento. Insieme alla preservazione della funzione renale, questi effetti sono probabilmente responsabili dei benefici ben noti osservati nei trials, soprattutto nei confronti del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (15). Emperor Reduced ha studiato empagliflozin in pazienti con scompenso cardiaco classe da 2 a 4 e frazione di eiezione inferiore al 40% e con un aumento del BNP (16). DAPA-HF ha valutato dapagliflozin in pazienti con classe NYHA da 2 a 4 e con frazione di eiezione minore o uguale a 40%. Hazard ratio dell'outcome primario (morte e ospedalizzazione per scompenso cardiaco) è risultato molto simile per entrambi gli studi (17). Nelle analisi di sensibilità si può osservare che l'effetto di protezione nel sottogruppo di diabetici e non diabetici è molto simile, è comunque significativo, perlomeno nominalmente, in entrambi i sottogruppi e in entrambi i trial. Il primo studio a confermare questo beneficio nello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata è stato Emperor-Preserved (18): in pazienti con scompenso e frazione di eiezione superiore al 40% e aumento del proBNP in classe NYHA da 2 a 4, empagliflozin ha ridotto del 21% l'hazard relativo dell'outcome primario, con un Number Needed to Treat di 31. Anche in questa popolazione di pazienti si riduce il rischio dell'outcome composito (morte e ospedalizzazione per scompenso cardiaco) sia in presenza sia in assenza di diabete.

Nell'interpretazione dei diversi meccanismi e profili di protezione cardiovascolare di SGLT2i e GLP-1RA può essere utile prendere in esame il profilo di espressione di SGLT2, il canale, cioè il recettore degli inibitori degli SGLT2, e il profilo di espressione del recettore di GLP-1. Mentre SGLT2 è espresso quasi esclusivamente a livello renale, GLP-1R ha un'espressione molto diffusa in tantissimi tessuti, cellule, organi, sistemi. Quindi, per SGLT2i dobbiamo ipotizzare che quasi tutti gli effetti siano mediati dall'azione nel renale, mentre per GLP-1RA possiamo ipotizzare effetti pleiotropici mediati dall'attivazione recettoriale a diversi livelli. Che il GLP-1 abbia una dimensione cardiologica è

Figura 2 ♦ Benefici della combinazione tra SGLT2i e GLP-1RA



stato ipotizzato circa 10 anni fa dal professor Drucker, prima della pubblicazione del primo risultato del primo trial di outcome (19). I meccanismi proposti includevano l'effetto anti-arteriosclerotico probabilmente diretto, l'effetto antinfiammatorio, un effetto inotropo positivo diretto a livello cardiaco. I recettori per GLP-1 sono infatti espressi a livello dei cardiomiociti, dell'endotelio, del muscolo liscio, delle cellule infiammatorie. Per esplorare meglio il beneficio dei GLP-1RA contro gli eventi aterotrombotici, possiamo ricorrere ancora alla metanalisi più aggiornata che mostra un effetto significativo sul rischio di infarto miocardico non fatale e sul rischio di stroke non fatale (20). Emerge, poolando gli studi, un effetto significativo anche contro il rischio di scompenso cardiaco. A supporto di quest'ultima possibilità può essere utile menzionare i risultati di uno studio del nostro gruppo che mostra una riduzione significativa di proBNP in corso di terapia con GLP-1RA in vari trials clinici (21). Questo effetto potrebbe essere esercitato dai GLP-1RA tramite la diffusa espressione recettoriale a livello cardiaco e, indirettamente, attraverso il calo ponderale. Infatti, negli score di rischio di scompenso cardiaco, il peso partecipa alla determinazione del rischio. In aggiunta, quando il paziente cala di peso, il rischio di scompenso cardiaco si riduce. Plottando la variazione di peso nei vari trial verso l'hazard ratio per scompenso cardiaco, otteniamo una meta-regressione inversa statisticamente significativa: per ogni chilogrammo di peso perso, il rischio relativo di scompenso cardiaco si riduce del 5,9% (22).

Assodato che anche gli agonisti recettoriali di GLP-1 possono esercitare un effetto protettivo contro il rischio di scompenso cardiaco, può essere utile sfidare il concetto che gli inibitori di SGLT2 non abbiano un effetto protettivo nei confronti degli eventi aterotrombotici. In modelli sperimentali, dapagliflozin favorisce una riduzione del processo aterosclerotico (23), e alcune review hanno raccolto le evidenze sui possibili meccanismi molecolari e cellulari tramite cui l'inibizione di SGLT2 potrebbe determinare atero-protezione (24). Sulla base dei profili di espressione del trasportatore, tali effetti dovrebbero essere considerati prevalentemente indiretti, con un'azione principale a livello renale cui segue una diffusione di alcune modificazioni fisiologiche e fisiopatologiche che porteranno a variazioni di biomarcatori circolanti, aumento della biodisponibilità all'ossido nitrico, riduzione dei marcatori di infiammazione (25). Tra questi meccanismi indiretti, non si può non citare quello che coinvolge le cellule staminali circolanti. Le cellule staminali che provengono dal midollo osseo ematopoietico circolano nel sangue periferico probabilmente per mantenere l'omeostasi vascolare di tutti gli organi e tessuti. Nel paziente diabetico una riduzione del livello di cellule staminali circolanti è espressione di un difetto di mantenimento dell'omeostasi vascolare, ed infatti i pazienti con più bassi livelli di cellule staminali circolanti hanno maggiori tassi di eventi cardiovascolari (26). In condizioni cliniche stabili, secondo i nostri dati, la terapia con SGLT2 inibitore non aumenta il livello di cellule staminali circolanti nel diabete di tipo 2 (27). Tuttavia, affrontando la questione da un punto di vista diverso,

cioè in presenza di un danno vascolare, con un modello sperimentale, si osservano degli effetti interessanti (28). Con un trattamento a base di Dapagliflozin riusciamo a ripristinare il contributo delle cellule circolanti, staminali e mature, alla riparazione di un danno endoteliale. Dal momento che il danno endoteliale è considerato il *primum movens* del processo aterosclerotico, anche sulla base di questi dati potremmo supportare il concetto che anche gli SGLT2 inibitori, non solo i GLP-1RA, siano attivi contro l'aterosclerosi. Curiosamente, abbiamo osservato che lo stesso effetto sulla riparazione del danno endoteliale attraverso le cellule staminali, ottenuto con un SGLT2 inibitore, si poteva ottenere anche con un Ketone drink, cioè una bevanda a base di beta-idrossibutirrato, oppure abbassando la glicemia allo stesso livello ottenuto con dapagliflozin. Questo aspetto conferma che il meccanismo d'azione è probabilmente multiplo ed indiretto e riporta ancora alla luce il concetto che almeno una parte dell'effetto cardio-vasculo-protettivo dei nuovi farmaci è verosimilmente mediato dal controllo glicemico. Per esempio, dati recenti, nello studio Leader suggeriscono che l'effetto di protezione esercitato da liraglutide nei confronti degli eventi cardiovascolari sia mediato per il 40-80% dalla riduzione dell'emoglobina glicata (29).

Infine, ritornando alla scelta tra SGLT2i e GLP-1RA, è importante sottolineare che con la combinazione di queste due classi di farmaci si potrà ottenere un sinergismo molto rilevante, agendo su peso, pressione e glicata con target molecolari differenti, ottimizzando in sicurezza la protezione cardiorenale (Fig. 2). Dati iniziali suggeriscono che questa combinazione possa infatti fornire un vantaggio anche in termini di rischio di eventi. Uno studio osservazionale americano condotto su tre registri con due coorti, dimostra che pazienti che hanno aggiunto un SGLT2 inibitore a una terapia già in corso con GLP-1 hanno avuto un rischio di evento cardiovascolare significativamente inferiore rispetto a coloro che hanno aggiunto una sulfonilurea (30).

In conclusione, gli elementi chiave emersi da questa trattazione possono essere riassunti in un invito a superare due barriere concettuali che riguardano: 1) la suddivisione artificiosa tra prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria; 2) l'idea che SGLT2i inibitori siano attivi solo contro il rischio di scompenso cardiaco e malattia renale, mentre GLP-1RA siano attivi solo contro il rischio di eventi aterotrombotici. Tale superamento si concretizza oggi

nell'opportunità di usare SGLT2i e GLP-1RA in combinazione in tutti i pazienti che ne abbiano bisogno, indipendentemente dal profilo di rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375: 311-22, 2016.
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373: 2117-28, 2015.
3. Lee KY, Hwang BH, Kim TH, Kim CJ, Kim JJ, Choo EH, Choi IJ, Choi Y, Park HW, Koh YS, Kim PJ, Lee JM, Kim MJ, Jeon DS, Cho JH, Jung JI, Seung KB, Chang K. Computed tomography angiography images of coronary artery stenosis provide a better prediction of risk than traditional risk factors in asymptomatic individuals with type 2 diabetes: A long-term study of clinical outcomes. *Diabetes Care* 40: 1241-48, 2017.
4. Muhlestein JB, Lappe DL, Lima JA, Rosen BD, May HT, Knight S, Bluemke DA, Towner SR, Le V, Bair TL, Vavere AL, Anderson JL. Effect of screening for coronary artery disease using ct angiography on mortality and cardiac events in high-risk patients with diabetes: The factor-64 randomized clinical trial. *JAMA* 312: 2234-43, 2014.
5. Faglia E, Caravaggi C, Marchetti R, Mingardi R, Morabito A, Piaggese A, Uccioli L, Ceriello A. Screening for peripheral arterial disease by means of the ankle-brachial index in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 22:1310-14, 2005.
6. Hemmingsen B, Lund SS, Gluud C, Vaag A, Almdal TP, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD008143, 2013.
7. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 358: 580-91, 2008.
8. Bailey CJ. Choosing glp-1 receptor agonists or sgl-2 inhibitors by cardiorenal risk. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 97-99, 2020.

9. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, D'Alessio DA, Davies MJ. 2019 update to: Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the american diabetes association (ada) and the european association for the study of diabetes (easd). *Diabetes Care* 43: 487-93, 2020.
10. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Juni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC. 2019 esc guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the easd. *Eur Heart J* 41: 255-323, 2020.
11. Segar MW, Vaduganathan M, Patel KV, McGuire DK, Butler J, Fonarow GC, Basit M, Kannan V, Grodin JL, Everett B, Willett D, Berry J, Pandey A. Machine learning to predict the risk of incident heart failure hospitalization among patients with diabetes: The watch-dm risk score. *Diabetes Care* 42: 2298-2306, 2019.
12. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, Banerjee A, Thuresson M, Okami S, Garal-Pantaler E, Overbeek J, Mamza JB, Zhang R, Yajima T, Komuro I, Kadowaki T. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab* 22: 1607-18, 2020.
13. Maiorino MI, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K, Giugliano D. Improvement of glycemic control and reduction of major cardiovascular events in 18 cardiovascular outcome trials: An updated meta-regression. *Cardiovasc Diabetol* 20: 210, 2021.
14. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Seidu S, Davies MJ, Gray LJ. Cardiovascular efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review and network meta-analysis. *Diabet Med* 36: 444-52, 2019.
15. Verma S, McMurray JVV. Sglt2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review. *Diabetologia* 61: 2108-17, 2018.
16. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Bohm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-La Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383: 1413-24, 2020.
17. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlavek J, Bohm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukat A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjostrand M, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381: 1995-2008, 2019.
18. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Pina IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 385: 1451-61, 2021.
19. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev* 33:187-215, 2012.
20. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, Lam CSP, Lopes RD, McMurray JVV, Pratley RE, Rosenstock J, Gerstein HC. 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: 653-62, 2021.
21. 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: 123-27, 2022.
22. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, Juni P, Farkouh ME, Udell JA. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular

- outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8: 418-35, 2020.
23. Terasaki M, Hiromura M, Mori Y, Kohashi K, Nagashima M, Kushima H, Watanabe T, Hirano T. Amelioration of hyperglycemia with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor prevents macrophage-driven atherosclerosis through macrophage foam cell formation suppression in type 1 and type 2 diabetic mice. *PLoS One* 10: e0143396, 2015.
 24. Liu Z, Ma X, Ilyas I, Zheng X, Luo S, Little PJ, Kamato D, Sahebkar A, Wu W, Weng J, Xu S. Impact of sodium glucose cotransporter 2 (sglt2) inhibitors on atherosclerosis: From pharmacology to pre-clinical and clinical therapeutics. *Theranostics* 11: 4502-15, 2021.
 25. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of cardiovascular benefits of sodium glucose co-transporter 2 (sglt2) inhibitors: A state-of-the-art review. *JACC Basic Transl Sci* 5: 632-44, 2020.
 26. Fadini GP, Albiero M. Impaired haematopoietic stem / progenitor cell traffic and multi-organ damage in diabetes. *Stem Cells* 40(8): 716-23, 2022
 27. Bonora BM, Cappellari R, Albiero M, Avogaro A, Fadini GP. Effects of sglt2 inhibitors on circulating stem and progenitor cells in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 103: 3773-82, 2018.
 28. Albiero M, Tedesco S, Amendolagine FI, D'Anna M, Migliozzi L, Zuccolotto G, Rosato A, Cappellari R, Avogaro A, Fadini GP. Inhibition of sglt2 rescues bone marrow cell traffic for vascular repair: Role of glucose control and ketogenesis. *Diabetes* 70: 1767-79, 2021.
 29. Buse JB, Bain SC, Mann JFE, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Pratley RE, Linder M, Monk Fries T, Orsted DD, Zinman B. Cardiovascular risk reduction with liraglutide: An exploratory mediation analysis of the leader trial. *Diabetes Care* 43: 1546-52, 2020.
 30. Dave CV, Kim SC, Goldfine AB, Glynn RJ, Tong A, Patorno E. Risk of cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes after addition of sglt2 inhibitors versus sulfonylureas to baseline glp-1ra therapy. *Circulation* 143: 770-79, 2021.