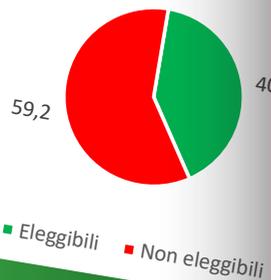


# Le Monografie degli **Annali** AMD 2018



**DIABETE, OBESITÀ  
E MALATTIA  
CARDIOVASCOLARE:  
LO SCENARIO ITALIANO**

LE MONOGRAFIE DEGLI ANNALI AMD 2018



*Le* **Monografie**  
*degli* **Annali**  
**AMD 2018**

Diabete, obesità e malattia cardiovascolare:  
lo scenario italiano

Benefici cardiovascolari derivanti dall'applicazione dei risultati  
dei recenti trial alla realtà diabetologica italiana

Ha contribuito alla stampa della monografia



Monografia realizzata con il supporto tecnico-informatico di 

**Numero speciale JAMD**

Proprietà della Testata  
AMD Associazione Medici Diabetologi  
Viale Delle Milizie, 96 - 00192 Roma  
Tel. 06.700.05.99 - Fax 06.700.04.99  
E-mail: [segreteria@aemmedi.it](mailto:segreteria@aemmedi.it)  
<http://www.aemmedi.it>

2018 EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 srl - Editori dal 1908  
Sorbona • Athena Medica • Grasso • Morelli • Liviana Medicina • Grafite  
Via M. Pietravalle, 85 - 80131 Napoli  
Tel. +39-081-5453443 pbx - Fax +39-081-5464991  
E-mail: [info@idelsongnocchi.it](mailto:info@idelsongnocchi.it)

seguici su  [@IdelsonGnocchi](https://twitter.com/IdelsonGnocchi)  
visita la nostra pagina  **Facebook**

 <https://www.facebook.com/edizioniidelsongnocchi>



<http://www.idelsongnocchi.it>

## Comitato Editoriale

**Comitato Editoriale:** Valeria Manicardi (coordinatore), Alberto Aglialoro, Paolo Di Bartolo, Antonio Nicolucci, Alberto Rocca, Maria Chiara Rossi, Riccardo Fornengo, Giuseppina Russo.



### AMD Associazione Medici Diabetologi

**Consiglio Direttivo AMD:** Domenico Mannino (Presidente), Paolo Di Bartolo (vice Presidente), Alberto Aglialoro, Amodio Botta, Riccardo Candido, Riccardo Fornengo, Alfonso Gigante, Antonino Lo Presti, Ernesto Rossi, Giovanni Sartore, Franco Tuccinardi (Consiglieri), Agata Chiavetta (Coordinatore della Consulta), Giovanni Perrone (Segretario), Gaudenzio Stagno (tesoriere).

**Fondazione AMD:** Nicoletta Musacchio (Presidente), Salvatore De Cosmo, Alberto De Micheli, Annalisa Giancaterini, Carlo Giorda, Giacomo Guaita, Valeria Manicardi, Alessandro Ozzello, Antonietta Pellegrini, Paola Ponzani, Giuseppina Russo.

**Gruppo Annali AMD:** Valeria Manicardi (Coordinatore), Gennaro Clemente, Salvatore De Cosmo, Roberta Manti, Paola Pisanu, Alberto Rocca.

Referenti CDN: Alberto Aglialoro, Di Bartolo Paolo.

Consulenti: Danila Fava, Antonio Nicolucci, Maria Chiara Rossi.

Emeriti :Carlo Bruno Giorda, Giacomo Vespasiani.



### Center for Outcomes Research and Clinical Epidemiology, Pescara

Antonio Nicolucci (Direttore), Maria Chiara Rossi, Giuseppe Lucisano, Giorgia De Berardis, Rosalia Di Lallo, Alessandra Di Lelio, Giusi Graziano, Riccarda Memmo, Giuseppe Prosperini, Michele Sacco, Eliseo Serone



# Indice

<b>Introduzione</b>	7
<b>Razionale</b>	9
<b>Obiettivi</b>	11
<b>Metodi</b>	13
Selezione dei centri	17
Selezione della popolazione	17
Descrizione delle variabili utilizzate	17
Classificazione delle complicanze	17
Sintesi del disegno degli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER	19
1. EMPA-REG OUTCOME	19
2. LEADER	19
Analisi statistica	20
1. Analisi primaria	20
2. Sensitivity analysis	20
<b>Risultati - Analisi primaria</b>	21
Selezione del campione	23
<b>Studio EMPA-REG OUTCOME</b>	25
Soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME	27
Soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i	27
Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con SGLT2i	28
Controllo glicemico e trattamento ipoglicemizzante	28
Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare	29
Presenza di complicanze	29
Terapie concomitanti	30
Commento	30
<b>Studio LEADER</b>	33
Soggetti eleggibili per lo studio LEADER	35
Soggetti eleggibili per lo studio LEADER trattati con GLP-1 RA	35
Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con GLP-1 RA	36
Controllo glicemico e trattamento ipoglicemizzante	36
Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare	37
Presenza di complicanze	37
Terapie concomitanti	38
<b>Eventi evitabili in base al tasso di eventi degli studi</b>	39
Commento	41

<b>Appendice - sensitivity analysis</b>	45
Obiettivi e metodi	45
Selezione del campione	45
Soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME: confronto Annali AMD e Full Data Circle (%)	46
Soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME e trattati con SGLT2i: confronto Annali AMD e Full Data Circle (%)	47
EMPA-REG OUTCOME - Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con SGLT2i – Confronto tra popolazione Annali AMD e popolazione Full Data Circle	48
Soggetti eleggibili per lo studio LEADER: confronto Annali AMD e Full Data Circle (%)	50
Soggetti eleggibili per lo studio LEADER e trattati con GLP-1 RA: confronto Annali AMD e Full Data Circle (%)	51
LEADER - Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con GLP-1 RA – Confronto tra popolazione Annali AMD e popolazione Full Data Circle	52
Eventi evitabili in base al tasso di eventi degli studi - Full Data Circle	54
<b>Discussione e conclusioni</b>	56
<b>Riferimenti bibliografici</b>	59

## Introduzione

Individuare nuovi strumenti che possano limitare le complicanze croniche legate al diabete, prime tra tutte le complicanze cardiovascolari, principale causa di morbilità e mortalità, rappresenta uno tra i principali obiettivi della ricerca in ambito diabetologico negli ultimi anni.

Nonostante i dati registrino un leggero trend di miglioramento, il rischio di morte per malattie cardiovascolari nelle persone con diabete cresce del doppio rispetto alla popolazione sana e, tali eventi, rappresentano anche la maggior voce di spesa sanitaria, ospedaliera e farmacologica, con un valore che raggiunge i 2,6 miliardi di euro all'anno, circa un terzo (29,8%) dei costi diretti legati al diabete.

La disponibilità negli ultimi anni di nuovi farmaci innovativi appartenenti alla classe dei GLP1-RA e SGLT2i ha però dimostrato evidenti benefici cardiovascolari nei pazienti potenzialmente eleggibili, con una conseguente riduzione dell'impatto clinico, sociale ed economico delle malattie cardiovascolari nelle persone con diabete di tipo 2.

I principali Trials Clinici di Outcome Cardiovascolare (CVOTs) sugli inibitori del co-trasportatore di sodio glucosio 2 (SGLT2i) e gli agonisti recettoriali del glucagon-like peptide (GLP-1 RA) hanno infatti documentato per alcune molecole una riduzione degli eventi e della mortalità dovuta a malattie cardiovascolari; e seppur un utilizzo più diffuso di queste molecole porterebbe ad evitare ogni anno un numero sostanziale di decessi e di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, così come riportato anche nelle più recenti linee guida che hanno evidenziato come, tra i pazienti con malattia cardiovascolare accertata, la scelta terapeutica debba prevedere in aggiunta alla metformina anche l'utilizzo di un farmaco appartenente alla classe dei GLP1-RA e/o SGLT2i, ancora oggi solo una minima quota di pazienti risulta in trattamento.

Alla luce del pesante impatto delle malattie cardiovascolari nel diabete, per fornire un'interpretazione quantitativa accurata ed un concreto contributo al miglioramento della pratica clinica quotidiana per la cura delle persone con diabete, AMD ha realizzato quest'ultima Monografia che ha permesso di quantificare l'impatto nel mondo reale dei principali trials e l'applicabilità dei loro risultati a una vasta popolazione in condizioni di normale pratica clinica. L'analisi è stata operata tramite l'utilizzo del database Annali 2018, che ha incluso i pazienti attivi nell'anno 2016 in 222 servizi di diabetologia italiani potenzialmente eleggibili per ciascuna sperimentazione, nell'obiettivo di valutare la trasferibilità dei risultati dei CVOT EMPA-REG OUTCOME e LEADER alla pratica clinica quotidiana.

Per il raggiungimento di tale scopo la ricerca ha valutato l'uso corrente dei farmaci innovativi tra i pazienti che soddisfano i criteri di eleggibilità per i due studi, valutando le differenze nelle caratteristiche socio-demografiche e cliniche tra i soggetti eleggibili trattati e non trattati con SGLT2i e GLP-1 RA, stimando il potenziale impatto derivante dall'utilizzo di questi farmaci sugli esiti se utilizzati in modo sistematico nei pazienti con DM2 ad alto rischio cardiovascolare, con l'obiettivo di rendere i diabetologi sempre maggiormente consapevoli ed abili nell'utilizzo appropriato di queste nuove classi di farmaci.

**Domenico Mannino**  
Presidente AMD



## Razionale

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

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

Non va trascurato, inoltre, l'incremento della prevalenza dell'obesità, anche in età pediatrica, e lo stretto rapporto tra obesità e rischio di insorgenza di diabete di tipo 2, in particolare tra obesità viscerale e rischio cardiometabolico.

Riguardo all'impatto delle complicanze cardiovascolari nel diabete di tipo 2 in Italia, l'infarto del miocardio ha la più alta prevalenza, seguito dalla rivascolarizzazione coronarica, rivascolarizzazione carotidea, ictus e rivascolarizzazione periferica. La prevalenza delle complicanze cardiovascolari aumenta in maniera esponenziale con l'aumentare della durata della malattia diabetica: in soggetti con durata di malattia fino a 2 anni è del 13,5%, arriva al 25,6% in soggetti diabetici tra 10 e 20 anni, e addirittura al 34,1% in soggetti con oltre 20 anni di malattia.

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

Nonostante i dati epidemiologici fin qui descritti, l'armamentario terapeutico che oggi il diabetologo ha a disposizione ci fa sentire ragionevolmente ottimisti. Infatti, i risultati dei principali

Trials Clinici di Outcome Cardiovascolare (CVOTs) su inibitori del co-trasportatore di sodio glucosio 2 (SGLT2i) e agonisti recettoriali del glucagon-like peptide (GLP-1 RA) sono estremamente incoraggianti: essi documentano infatti per alcune molecole non solo una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori ma anche della mortalità cardiovascolare (LEADER, EmpaReg Outcome).

Questi risultati sono stati recepiti dai nuovi standard di cura italiani e internazionali che raccomandano di utilizzare, in soggetti diabetici con nota aterosclerosi e coronaropatia, in terapia duplice in associazione alla metformina, principi attivi che riducano il rischio di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare.

Data l'entità dei benefici cardiovascolari osservati in questi trials, esiste una concreta possibilità di ridurre l'incidenza di eventi maggiori nei pazienti con DM2 ad elevato rischio cardiovascolare. Tuttavia, non è noto quale sia, nel contesto italiano, la proporzione di pazienti potenzialmente eleggibili per questi studi e quale siano i profili di utilizzo di questi farmaci nei soggetti potenzialmente eleggibili. L'iniziativa Annali AMD può fornire importanti informazioni a questo riguardo, grazie alla disponibilità di un grande database clinico ampiamente rappresentativo della pratica clinica specialistica nel nostro Paese. Tali dati sono stati utilizzati per quantificare la proporzione di pazienti della normale pratica clinica potenzialmente eleggibili per gli studi EMPAREG e LEADER, le percentuali di pazienti attualmente in terapia con farmaci appartenenti alle classi degli SGLT2 inibitori e dei GLP1 RA, ed il potenziale impatto derivante dall'utilizzo di questi trattamenti in tutti i pazienti eleggibili.

## Obiettivi

Questa analisi mira a valutare la trasferibilità dei risultati dei CVOT EMPA-REG OUTCOME e LEADER alla normale pratica clinica.

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

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



## Metodi

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

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



## Selezione dei centri

Per poter partecipare all'iniziativa, i centri dovevano essere dotati di sistemi informativi (cartella clinica informatizzata) in grado di garantire, oltre alla normale gestione dei pazienti in carico, l'estrazione standardizzata delle informazioni necessarie alla costituzione del File Dati AMD. Quest'ultimo rappresenta lo strumento conoscitivo di base, poiché fornisce tutte le informazioni necessarie per la descrizione delle caratteristiche socio-demografiche e cliniche considerate.

Una premessa fondamentale riguarda l'inevitabile sovrapposizione fra qualità dell'assistenza e qualità dei dati raccolti. In altre parole, una valutazione attendibile della qualità dell'assistenza non può prescindere da un uso corretto e completo della cartella informatizzata.

## Selezione della popolazione

Questa analisi riguarda i pazienti con diabete di tipo 2 (DM2) "attivi" nell'anno indice 2016, vale a dire tutti i pazienti con almeno una prescrizione di farmaci per il diabete nell'anno 2016 e almeno un altro tra i seguenti parametri: peso e/o pressione arteriosa. Rispetto alle edizioni precedenti il criterio di paziente attivo è cambiato per adeguarsi alla nuova pratica clinica in cui avere valori di laboratorio sul controllo metabolico nella cartella clinica elettronica non implica necessariamente, in molte realtà, l'esecuzione di una visita specialistica (trasferimento automatico dei dati di laboratorio sulla cartella clinica). Il nuovo criterio è stato quindi concordato con i diabetologi per catturare il numero di pazienti che hanno effettivamente eseguito almeno una visita in ambulatorio.

## Descrizione delle variabili utilizzate

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

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

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

Il filtrato glomerulare (GFR) è stato calcolato con la formula CKD-Epi.

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

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

Per tutti questi indicatori il denominatore è costituito dai pazienti con almeno una rilevazione di questi parametri durante l'anno indice. In caso uno stesso paziente abbia eseguito più visite nel corso dell'anno indice, sono state valutate le rilevazioni più prossime all'inizio della terapia con SGLT2i o GLP1 RA.

## Classificazione delle complicanze

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

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

## Sintesi del disegno degli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER

### 1. EMPA-REG OUTCOME

Nello studio EMPA-REG OUTCOME (N Engl J Med 2015; 373: 2117–2128), 7020 pazienti con DM2 e malattia cardiovascolare arruolati in 590 centri sono stati randomizzati a empagliflozin o placebo tra il 2010 e il 2013.

I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 3,1 anni.

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

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

- diagnosi di DM2
- età  $\geq 18$  anni
- HbA1c 7-10%
- malattia cardiovascolare accertata (intesa come diagnosi pregressa di infarto del miocardio, cardiopatia ischemica, rivascolarizzazione coronarica, angina stabile, ictus o arteriopatia arti inferiori).
- $\text{GFR} \geq 30 \text{ ml / min} * 1,73 \text{ m}^2$

### 2. LEADER

Nello studio LEADER (N Engl J Med 2016; 375: 311–322), 9340 pazienti con DM2 e malattia cardiovascolare arruolati in 410 centri sono stati randomizzati a liraglutide o placebo tra il 2010 e il 2012.

I pazienti sono stati seguiti per una mediana di 3,8 anni.

Anche in questo caso, l'endpoint primario era il major adverse cardiovascular event (MACE) composito, che includeva il tempo al primo evento (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale), mentre la morte per tutte le cause e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco erano tra gli endpoint secondari prespecificati.

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

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

Oppure:

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

## Analisi statistica

### 1. Analisi primaria

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

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

Le riduzioni del rischio assoluto di morte per tutte le cause, morte cardiovascolare e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco associate all'uso dei farmaci in studio sono state stimate sulla base dei tassi evidenziati nei trial EMPAREG OUTCOME e LEADER.

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

### 2. Sensitivity analysis

Poiché una eventuale qualità subottimale della registrazione dei dati, soprattutto sulle complicanze cardiovascolari, poteva inficiare i risultati dell'analisi, come sensitivity analysis e validazione dell'approccio è stata riprodotta la stessa analisi sulla selezione dei centri che, all'estrazione dei dati eseguita per la produzione degli Annali 2018, soddisfaceva i criteri del Full Data Circle (vedere Appendice 1).

# **Risultati Analisi primaria**

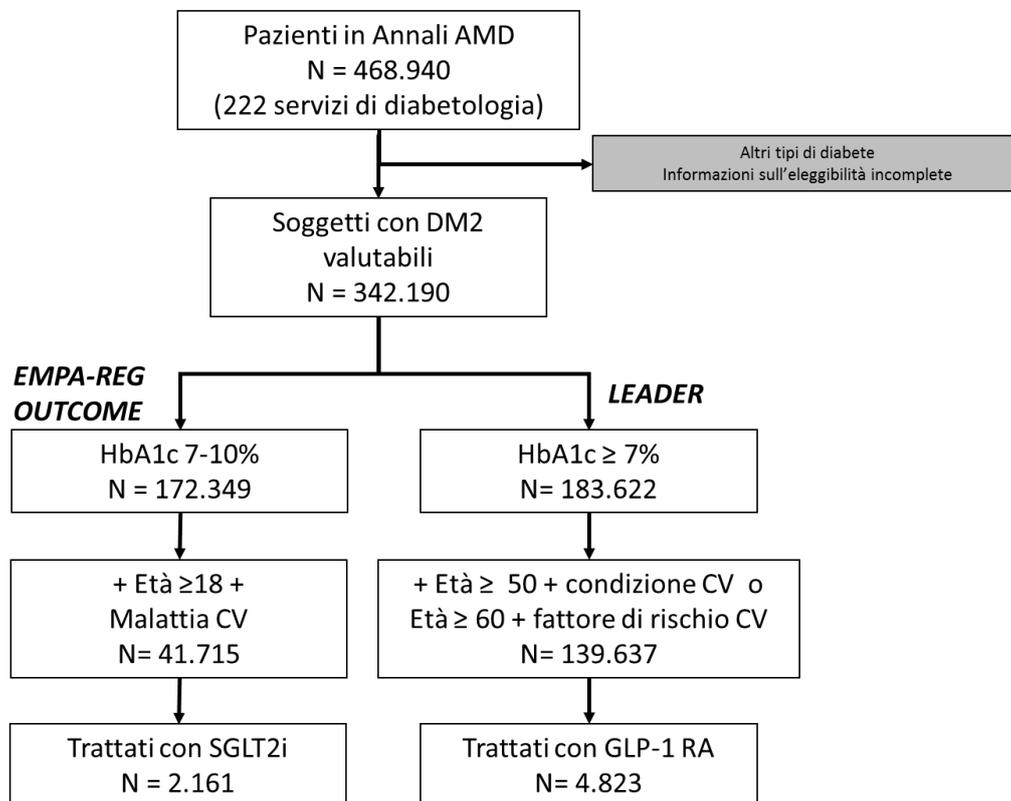


## Selezione del campione

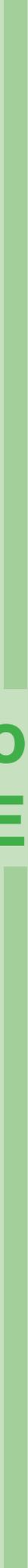
Da un totale di 468.940 pazienti registrati nel database Annali AMD, 342.190 (73.0%) possedevano tutte le informazioni necessarie per la valutazione della potenziale eleggibilità per gli studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER.

Di questi, 41.715 sono risultati eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME, e di questi 2.161 erano trattati con SGLT1i nell'anno 2016.

Per quanto riguarda lo studio LEADER, 139.637 soggetti degli Annali AMD sono risultati potenzialmente eleggibili per lo studio, e di questi 4.823 risultavano trattati con GLP-1 RA nell'anno 2016.



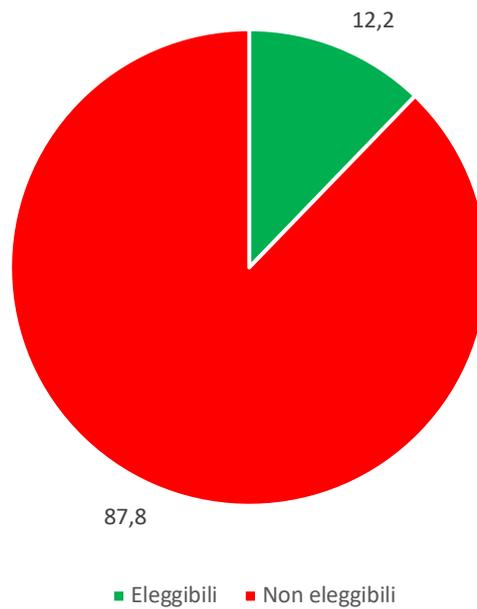




**Studio**  
**EMPA-REG OUTCOME**

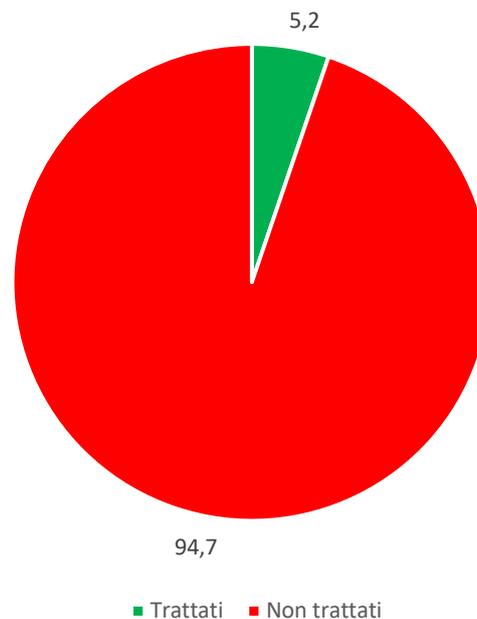


### Soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME



All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, il 12.2% soddisfa i criteri di eleggibilità dello studio EMPAREG OUTCOME.

### Soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i



All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio EMPAREG OUTCOME, solo il 5.2% risulta trattato con SGLT2i.

## Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con SGLT2i

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche

		No SGLT2i	SGLT2i	p-value
<b>N</b>		39554	2161	
<b>Sesso (%)</b>	Donne	32.3	27.8	<0.0001
	Uomini	67.7	72.2	
<b>Età (anni)</b>		73.2±8.9	64.7±7.8	<0.0001

I soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano una età media significativamente più bassa e sono più spesso di sesso maschile.

## Controllo glicemico e trattamento ipoglicemizzante

	No SGLT2i	SGLT2i	p-value
<b>HbA1c (%)</b>	7.9±0.7	8.2±0.8	<0.0001
<b>Metformina (%)</b>	53.6	57.1	0.002
<b>Sulfaniluree (%)</b>	21.7	5.6	<0.0001
<b>Glinidi (%)</b>	7.6	1.1	<0.0001
<b>Glitazonici (%)</b>	3.3	1.8	0.0001
<b>Acarbose (%)</b>	3.8	1.3	<0.0001
<b>DPPIV-Inibitori (%)</b>	21.1	1.3	<0.0001
<b>GLP-1 RA (%)</b>	3.6	0.4	<0.0001
<b>Insulina (%)</b>	56.0	68.7	<0.0001
<b>Insulina basale (%)</b>	50.8	66.5	<0.0001
<b>Insulina rapida (%)</b>	40.3	45.7	<0.0001

I soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano livelli medi di HbA1c significativamente più elevati (8.2% vs. 7.9%) e presentano differenze rilevanti negli schemi di trattamento ipoglicemizzante. In particolare, è molto più bassa la percentuale di soggetti trattati con secretagoghi e più elevata la quota trattata con insulina.

## Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare

		No SGLT2i	SGLT2i	p-value
<b>Fumatori (%)</b>		16.6	20.9	<0.0001
<b>Body mass index (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		29.3±5.0	32.0±5.5	<0.0001
<b>Profilo lipidico (mg/dl)</b>	Colesterolo totale	157.9±37.4	158.8±37.8	0.33
	Colesterolo HDL	45.8±12.7	44.2±11.8	<0.0001
	Colesterolo LDL	84.4±30.8	83.3±31.2	0.15
	Trigliceridi	145.0±85.6	165.1±102.5	<0.0001
<b>Pressione arteriosa (mmHg)</b>	Sistolica	135.8±18.5	136.7±17.9	0.04
	Diastolica	75.3±9.4	77.0±9.2	<0.0001

I soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano differenze clinicamente rilevanti in termini di profilo di rischio cardiovascolare. Sono, infatti, più spesso soggetti fumatori, con livelli di BMI e trigliceridi più elevati. Emergono invece differenze lievi in termini di pressione arteriosa, che risulta comunque più elevata nei trattati con SGLT2i.

## Presenza di complicanze

		No SGLT2i	SGLT2i	p-value
<b>Ipertensione (%)</b>		91.9	92.6	0.25
<b>Funzionalità renale</b>	Micro/macroalbuminuria (%)	55.8	52.2	0.009
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m <sup>2</sup> )	68.0±20.1	81.2±17.0	<0.0001
<b>Cardiopatía ischemica (%)</b>		43.9	45.0	0.32
<b>Scompenso cardiaco (%)</b>		5.7	4.3	0.01
<b>Angina (%)</b>		7.8	8.3	0.34
<b>Infarto del miocardio (%)</b>		17.5	21.3	<0.0001
<b>Rivascolarizzazione coronarica (%)</b>		24.9	26.7	0.07
<b>By-pass coronarico (%)</b>		12.9	11.9	0.17
<b>Attacco ischemico transitorio (%)</b>		3.1	1.9	0.001
<b>Ictus (%)</b>		15.7	13.1	0.001
<b>Arteriopatia arti inferiori (%)</b>		39.9	34.3	<0.0001
<b>Rivascolarizzazione periferica (%)</b>		0.1	0.0	0.26
<b>By-pass periferico (%)</b>		1.6	0.9	0.01

I soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, presentano un profilo di funzionalità renale migliore, sia in termini di albuminuria che di filtrato glomerulare.

Inoltre si evidenzia tra i trattati rispetto ai non trattati una proporzione significativamente maggiore di soggetti con infarto del miocardio pregresso (21.3% vs. 17.5%), ma una prevalenza significativamente minore delle altre patologie (scompenso cardiaco, ictus, TIA, arteriopatia arti inferiori e by-pass periferico).

### Terapie concomitanti

		No SGLT2i	SGLT2i	p-value
<b>Ipolipemizzanti (%):</b>		94.3	92.4	0.0008
	Statine (%)	76.1	81.8	<0.0001
	Fibrati (%)	3.4	5.5	<0.0001
	Omega-3 (%)	15.1	21.8	<0.0001
	Ezetimibe (%)	5.7	7.7	0.0004
<b>Antiipertensivi (%):</b>		86.7	86.6	0.86
	Diuretici (%)	55.7	40.0	<0.0001
	Beta-bloccanti (%)	62.3	69.4	<0.0001
	Calcio-antagonisti (%)	31.4	29.6	0.10
	ACE-Inibitori (%)	47.1	49.3	0.06
	Sartani (%)	34.9	34.2	0.53
	ACE-Inibitori e/o sartani (%)	79.7	81.6	0.06
<b>Antiaggreganti (%):</b>		85.3	89.1	<0.0001
	Aspirina (%)	72.9	77.8	<0.0001

I soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME trattati con SGLT2i, rispetto ai non trattati, sono più frequentemente trattati con ipolipemizzanti, beta-bloccanti ed antiaggreganti e meno spesso con diuretici.

### COMMENTO

La prima osservazione che appare evidente, confrontando la numerosità della popolazione “eleggibile” all’interno del database Annali AMD per il trattamento con SGLT2i vs. GLP1 RA (12.2% vs. 40.8% del campione) è che i criteri di selezione per EMPA-REG OUTCOME (studio di prevenzione secondaria) individuano una quota “ristretta” della nostra popolazione ambulatoriale, più gravata da eventi CV e verosimilmente più complessa (anche se non disponiamo delle caratteristiche di distribuzione delle complicanze microvascolari sulle casistiche analizzate, per supportare con più precisione questa ipotesi).

La possibilità di ampliare la “platea” teorica dei candidabili ad EMPA-REG Outcome (soggetti oltre i 18 anni) interessa in realtà, dai dati Annali 2018, verosimilmente poco più del 10% dei pazienti totali; ma è anche evidente che la possibile mancata registrazione di eventi cardiovascolari resa

evidente dal confronto tra i dati degli Annali 2018 e quelli del Full Data Circle, potrebbe ampliare la popolazione che potrebbe beneficiare dell'utilizzo di questi farmaci

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

Anche considerando comunque il dato al ribasso, gli "eleggibili" ad impiego di SGLT2i (12.2% del campione), sono ancora molto pochi i pazienti effettivamente trattati (5.2%) con questi farmaci, e questo evidenzia come ci sia ancora un'ampia quota di soggetti (oltre il 57%), che potrebbero beneficiare della terapia con glifozine, che non riceve questo trattamento. Questa apparentemente ampia discrepanza, potrebbe in parte essere giustificata dall'anno indice 2016 su cui è effettuata l'analisi degli Annali 2018: la disponibilità per trattamento con SGLT2i è infatti iniziata dal 2015, e in alcune regioni la disponibilità è arrivata dopo, concedendo "poco tempo" ai diabetologi italiani per vincere la naturale inerzia nell'accostarsi alle "nuove" terapie.

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

La quota più rilevante di pazienti con peggior controllo metabolico fra gli eleggibili per trattamento con SGLT2i, potrebbe confermare l'ipotesi che si tratti di una popolazione più complessa, come fa presumere anche la netta prevalenza di pazienti in trattamento insulinico. Va aggiunto però che gli SGLT2i sono gli unici "nuovi" farmaci che contemplino la rimborsabilità del SSN con qualsiasi schema di trattamento insulinico, includendo anche l'impiego di insulina rapida. La scelta quindi di aggiungere una glifozina al trattamento con insulina, che non preveda solo utilizzo di "basale", è abbastanza "orientata" dagli attuali criteri AIFA di rimborsabilità, che prevedono possibilità di associazione solo con insulina, con ogni tipo di schema, e metformina (farmaco per cui effettivamente non ci sono differenze di impiego significative fra eleggibili/non eleggibili a SGLT2i). Analogamente, la nettissima riduzione di pazienti che utilizzano i DPPiV e secretagoghi (sulfaniluree/glinidi) nei trattati con inibitori SGLT2, può essere letta come applicazione della normativa AIFA, più che come criterio di scelta clinica (l'associazione di DPPiV alle glifozine sarebbe, ad esempio, concettualmente logica e clinicamente efficace). Ma potrebbe anche questa scelta riflettere la maggiore complessità di questi pazienti e la necessità quindi di scegliere i SGLT2 e insulina, per avere una terapia più potente.

La maggior prevalenza di obesità, abitudine al fumo, peggior controllo lipidico e modesto incremento dei valori pressori tra i candidabili a SGLT2i, conferma la caratterizzazione di peggiore profilo di rischio CV della casistica esaminata, che merita il trattamento con questa classe di farmaci.

L'analisi della presenza di complicanze identifica la popolazione suscettibile di trattamento con SGLT2i come maggiormente affetta da cardiopatia ischemica "pura" (IMA, angina, rivascolarizzazione coronarica), mentre nei "non SGLT2i" prevale la malattia cerebro-vascolare (TIA/ictus/AOAI). I 2 gruppi non si differenziano per la presenza di albuminuria, mentre il filtrato renale è migliore nei candidabili a SGLT2i, verosimilmente anche per le indicazioni di impiego in scheda

tecnica, che evidenziano necessità di  $\text{GFR} > 45$  ml/min (anche se la media del filtrato in entrambi i gruppi è  $> 60$  ml/min), e soprattutto perché la raccolta dati (2016) precede gli studi sulla protezione renale.

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

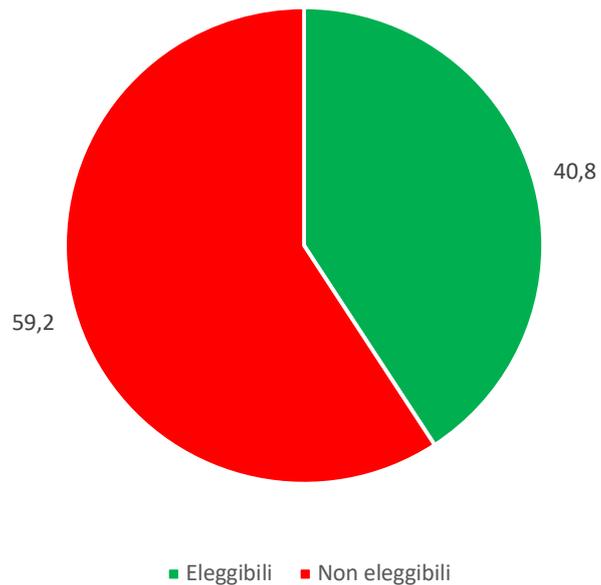
Certamente c'è ancora ampio spazio per una prescrivibilità maggiore di questa classe di farmaci nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, ma non solo, nei prossimi anni – e forse già in atto ora – sia per la protezione cardiaca che renale dimostrata, sia per la riduzione della mortalità totale che dei ricoveri per scompenso cardiaco.

**A cura di Valeria Manicardi e Alberto Rocca**

**Studio LEADER**



## Soggetti eleggibili per lo studio LEADER



All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, il 40.8% soddisfa i criteri di eleggibilità dello studio LEADER.

## Soggetti eleggibili per lo studio LEADER trattati con GLP-1 RA



All'interno della popolazione Annali AMD con DM2, tra i soggetti che soddisfano i criteri di eleggibilità dello studio LEADER, solo il 3.5% risulta trattato con GLP-1 RA.

## Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con GLP-1 RA

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche

		No GLP-1 RA	GLP-1 RA	p-value
<b>N</b>		134814	4823	
<b>Sesso (%)</b>	Donne	46.3	45.2	0.11
	Uomini	53.7	54.8	
<b>Età (anni)</b>		73.4±8.1	67.0±6.0	<0.0001

I soggetti eleggibili per lo studio LEADER trattati con GLP-1 RA, rispetto ai non trattati, presentano una età media significativamente più bassa. Non emergono differenze nella distribuzione per sesso tra i due gruppi.

## Controllo glicemico e trattamento ipoglicemizzante

		No GLP-1 RA	GLP-1 RA	p-value
<b>HbA1c (%)</b>		8.0±1.1	7.9±0.8	<0.0001
<b>Metformina (%)</b>		54.6	83.1	<0.0001
<b>Sulfaniluree (%)</b>		22.5	34.1	<0.0001
<b>Glinidi (%)</b>		7.7	4.2	<0.0001
<b>Glitazonici (%)</b>		3.9	6.9	<0.0001
<b>Acarbose (%)</b>		3.6	3.3	0.23
<b>DPPIV-Inibitori (%)</b>		21.5	0.1	<0.0001
<b>SGLT2i (%)</b>		4.8	0.7	<0.0001
<b>Insulina (%)</b>		51.8	25.3	<0.0001
<b>Insulina basale (%)</b>		47.0	24.9	<0.0001
<b>Insulina rapida (%)</b>		36.6	1.9	<0.0001

I soggetti eleggibili per lo studio LEADER trattati con GLP-1 RA, rispetto ai non trattati, presentano differenze nei livelli medi di HbA1c statisticamente significativi ma non clinicamente rilevanti (7.9% vs. 8.0%) e presentano differenze sostanziali negli schemi di trattamento ipoglicemizzante. In particolare, tra i trattati con GLP-1 RA è significativamente più elevata la percentuale di soggetti trattati con metformina, secretagoghi e glitazonici e più bassa la quota trattata con insulina.

## Controllo dei fattori di rischio cardiovascolare

		No GLP-1 RA	GLP-1 RA	p-value
<b>Fumatori (%)</b>		13.9	15.3	0.009
<b>Body mass index (Kg/m<sup>2</sup>)</b>		29.7±5.3	34.1±5.8	<0.0001
<b>Profilo lipidico (mg/dl)</b>	Colesterolo totale	169.1±39.2	164.8±37.1	<0.0001
	Colesterolo HDL	48.3±13.4	45.4±11.4	<0.0001
	Colesterolo LDL	92.6±32.6	87.5±31.1	<0.0001
	Trigliceridi	146.7±87.8	164.0±86.3	<0.0001
<b>Pressione arteriosa (mmHg)</b>	Sistolica	138.8±18.8	138.6±17.6	0.57
	Diastolica	76.6±9.6	78.5±9.4	<0.0001

I soggetti eleggibili per lo studio LEADER trattati con GLP-1 RA, rispetto ai non trattati, presentano differenze clinicamente rilevanti in termini di profilo di rischio cardiovascolare, soprattutto per quanto riguarda il BMI (34.1 vs. 29.7 Kg/m<sup>2</sup>). Inoltre, i trattati sono più spesso fumatori, presentano livelli di trigliceridi e di colesterolo HDL meno soddisfacenti, mentre risultano lievemente migliori i livelli medi di colesterolo totale e LDL. Emergono invece differenze lievi in termini di pressione arteriosa diastolica, più elevata nei trattati con GLP-1 RA.

## Presenza di complicanze

		No GLP-1 RA	GLP-1 RA	p-value
<b>Ipertensione (%)</b>		94.7	96.5	<0.0001
<b>Funzionalità renale</b>	Micro/macroalbuminuria (%)	49.7	45.0	<0.0001
	Filtrato glomerulare (ml/min*1.73 m <sup>2</sup> )	66.9±21.7	77.0±18.3	<0.0001
<b>Cardiopatía ischemica (%)</b>		14.9	12.2	<0.0001
<b>Scompenso cardiaco (%)</b>		3.6	2.2	<0.0001
<b>Angina (%)</b>		2.6	2.2	0.07
<b>Infarto del miocardio (%)</b>		5.9	5.5	0.16
<b>Rivascolarizzazione coronarica (%)</b>		8.4	6.8	<0.0001
<b>By-pass coronarico (%)</b>		4.4	3.2	<0.0001
<b>Attacco ischemico transitorio (%)</b>		2.2	1.6	0.004
<b>Ictus (%)</b>		5.3	4.4	0.01
<b>Arteriopatia arti inferiori (%)</b>		13.5	11.2	<0.0001
<b>Rivascolarizzazione periferica (%)</b>		0.0	0.0	0.33
<b>By-pass periferico (%)</b>		0.5	0.4	0.17

I soggetti eleggibili per lo studio LEADER trattati con GLP-1 RA, rispetto ai non trattati, presentano un profilo di funzionalità renale migliore, sia in termini di albuminuria che di filtrato glomerulare.

Inoltre si evidenzia tra i trattati rispetto ai non trattati una proporzione lievemente ma sistematicamente minore di complicanze cardiovascolari.

### Terapie concomitanti

	No GLP-1 RA	GLP-1 RA	p-value
<b>Ipolipemizzanti (%):</b>	94.3	92.4	0.0008
Statine (%)	76.1	81.8	<0.0001
Fibrati (%)	3.4	5.5	<0.0001
Omega-3 (%)	15.1	21.8	<0.0001
Ezetimibe (%)	5.7	7.7	0.0004
<b>Antiipertensivi (%):</b>	86.7	86.6	0.86
Diuretici (%)	55.7	40.0	<0.0001
Beta-bloccanti (%)	62.3	69.4	<0.0001
Calcio-antagonisti (%)	31.4	29.6	0.10
ACE-Inibitori (%)	47.1	49.3	0.06
Sartani (%)	34.9	34.2	0.53
ACE-Inibitori e/o sartani (%)	79.7	81.6	0.06
<b>Antiaggreganti (%):</b>	85.3	89.1	<0.0001
Aspirina (%)	72.9	77.8	<0.0001

I soggetti eleggibili per lo studio LEADER trattati con GLP-1 RA, rispetto ai non trattati, sono trattati più spesso con statine e omega-3, beta-bloccanti ed antiaggreganti e meno spesso con diuretici.

**Eventi evitabili in base  
al tasso di eventi degli studi**



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

Questa tabella mostra i risultati principali di questa analisi.

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

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

- 918 morti per tutte le cause
- 776 morti per cause cardiovascolari
- 508 ospedalizzazioni per scempenso

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

- 400 morti per tutte le cause
- 400 morti per cause cardiovascolari
- 300 ospedalizzazioni per scempenso

Mentre il numero di eventi evitati per 100,000 risulta più elevato con gli SGLT2i, il numero complessivo di eventi evitati all'interno della popolazione degli Annali AMD sarebbe maggiore con i GLP1 RA, in virtù della maggiore generalizzabilità delle caratteristiche dei pazienti arruolati dell'EM-PAREG e quindi del numero sostanzialmente più elevato di soggetti candidati al trattamento.

## COMMENTO

Dall'analisi dei pazienti seguiti dai 222 centri degli Annali in trattamento con GLP-1 RA nell'anno 2016 emerge con chiarezza come alcuni vantaggi di questa classe di farmaci e, in specifico, di

Liraglutide non siano stati compresi appieno dai diabetologi. Da questa analisi si evince infatti come la prescrizione dei GLP-1 RA sia guidata dai potenziali effetti benefici sulla riduzione ponderale (BMI significativamente maggiore nella popolazione trattata rispetto a quella non trattata) e come il loro posizionamento sia piuttosto tardivo nell'ordine di introduzione in terapia delle singole classi di farmaci. Infatti la presenza di un maggior uso di SU, glitazonici, metformina e meno di insulina suggerisce come i diabetologi abbiano collocato questa classe di farmaci nello *step* subito antecedente al passaggio all'insulina. La popolazione trattata con GLP1 agonisti, inoltre, è tendenzialmente più giovane rispetto a quella dei soggetti non trattati (più anziani e più trattati con insulina), con una situazione renale meno compromessa, probabilmente indice di uno stato di malattia meno avanzato.

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

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

Una riflessione a parte merita la funzione renale che, se ridotta, è stata percepita come una limitazione all'uso di questa classe di farmaci. A tale riguardo, va ricordato che la possibilità di prescrivere alcuni GLP-1 RA, inclusa Liraglutide, in pazienti con insufficienza renale fino a valori di filtrato >30 ml/min, è stata inserita recentemente nella scheda tecnica di alcune di queste molecole; inoltre i vantaggi di questa classe di farmaci, seppur con delle importate differenze rispetto agli SGLT2 inibitori, riguardano proprio la funzione renale ed in particolare la microalbuminuria. Nell'analisi prespecificata dell'end-point composito renale nello studio LAEDER, lo studio LEADER RENAL Liraglutide si associava ad una riduzione del 22% degli eventi renali, trascinata dalla riduzione del 26% della nuova insorgenza di macroalbuminuria; infine, è importante sottolineare come la riduzione degli eventi cardiovascolari possa anche passare dal miglioramento della nefropatia diabetica e soprattutto della micro/macroalbuminuria, fattori di rischio indipendenti per la macroangiopatia diabetica.

Tuttavia, la diabetologia moderna, così come consigliato dalle linee guida AMD-SID, Standard di cura 2018 e dal recentissimo position statement ADA-EASD, deve porsi obiettivi ancora più ambiziosi, quali la prevenzione degli eventi cardiovascolari e renali e, da ultimo, il miglioramento della "quantità" e della "qualità" della vita dei pazienti.

I GLP1 agonisti hanno dimostrato di rispondere a tutte queste nuove esigenze. In particolare, nello studio LEADER, Liraglutide ha ridotto del 13% dell'*end-point* composito primario (MACE), con una riduzione del 22% della morte cardiovascolare.

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

**A cura di Riccardo Fornengo e di Giuseppina Russo**



## Appendice - sensitivity analysis

### Obiettivi e metodi

Per validare i risultati dell'analisi primaria, lo stesso approccio statistico è stato applicato ai soli centri che, sulla base dei dati degli Annali 2018, soddisfano i criteri di qualità di registrazione dei dati del Full Data Circle.

Il Full Data Circle è un sotto-progetto degli Annali AMD attivo dal 2012. Si tratta di un "circolo" di centri che, all'interno dei partecipanti agli Annali AMD, viene periodicamente selezionato e che si distingue per la capacità di garantire la completezza e la qualità delle informazioni registrate sulla cartella clinica informatizzata.

Come criteri di valutazione della qualità dei dati vengono misurati 4 indicatori ritenuti storicamente "critici" in termini di completezza della registrazione, ovvero il monitoraggio della albuminuria e del fundus oculi (indicatori di processo) e la prevalenza di infarto del miocardio e ictus (indicatori di esito finale).

Nello specifico, sono eleggibili per il Full Data Circle i centri che soddisfano i seguenti criteri minimi di completezza:

- % pz con infarto del miocardio ≥ 5%
- % pz con ictus ≥ 2%
- % pz con monitoraggio microalbuminuria ≥ 50%
- % pz con monitoraggio fundus oculi ≥ 30%

Dall'applicazione dei criteri di selezione dei centri sulla estrazione effettuata per la produzione degli Annali 2018, sono risultati eleggibili per il Full Data Circle 30 centri.

La stessa analisi condotta sulla popolazione totale è stata quindi replicata sui soli pazienti con DM2 seguiti dai centri selezionati per il Full Data Circle.

Il confronto tra Annali AMD e Full Data Circle in termini di:

- percentuale di soggetti potenzialmente eleggibili per i due studi EMPA-REG OUTCOME e LEADER
  - percentuale di utilizzo di SGLT2i e GLP-1 RA nei soggetti potenzialmente eleggibili
  - confronto tra le caratteristiche della popolazione trattata rispetto a quella non trattata
  - confronto nel numero di eventi evitati
- intende rappresentare un processo di validazione dell'analisi primaria.

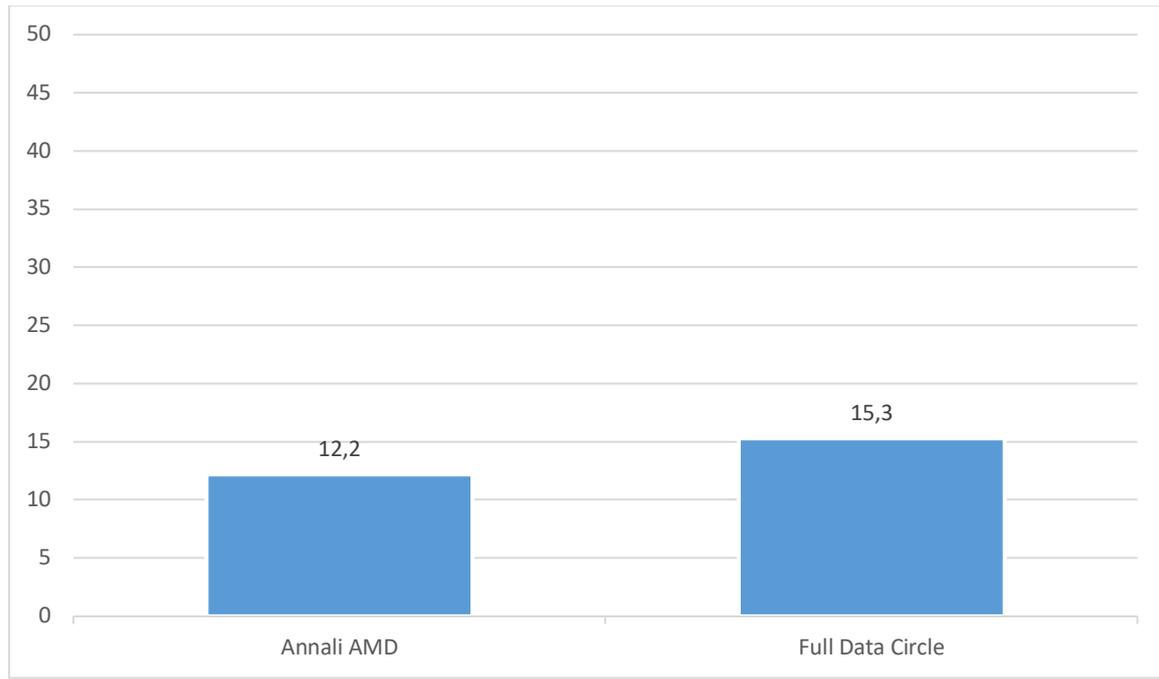
### Selezione del campione

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

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

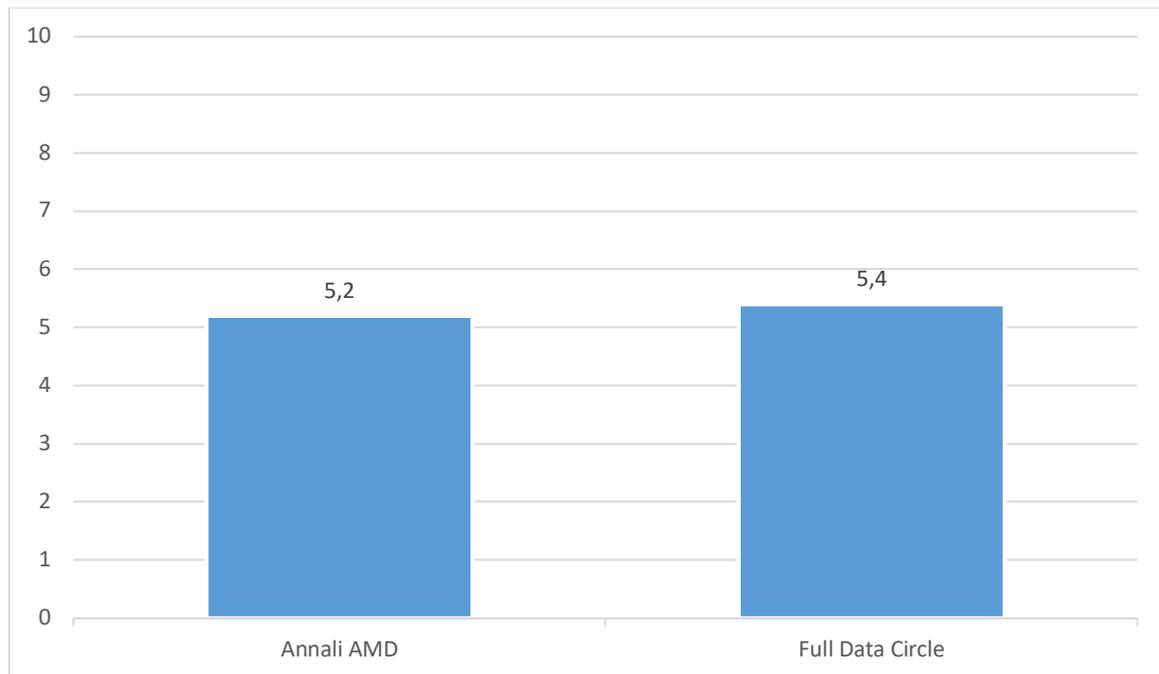
Per quanto riguarda lo studio LEADER, 25.871 soggetti sono risultati potenzialmente eleggibili per lo studio, e di questi 961 risultavano trattati con GLP-1 RA nell'anno 2016.

## Soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME: confronto Annali AMD e Full Data Circle (%)



Nel confronto tra le due popolazioni è emersa solo una lieve differenza in termini di soggetti eleggibili per il trial.

### Soggetti eleggibili per lo studio EMPA-REG OUTCOME e trattati con SGLT2i: confronto Annali AMD e Full Data Circle (%)



Nel confronto tra le due popolazioni è emersa solo una lieve differenza in termini di soggetti eleggibili effettivamente trattati con SGLT2i.

## EMPA-REG OUTCOME - Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con SGLT2i – Confronto tra popolazione Annali AMD e popolazione Full Data Circle

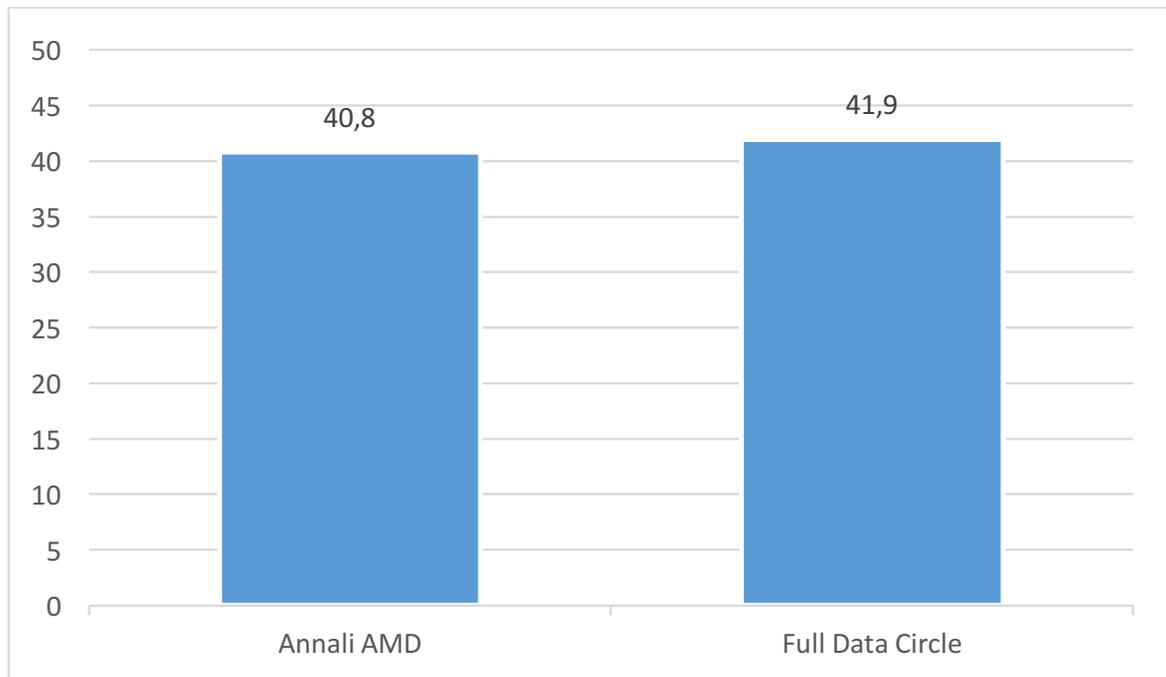
VARIABILE		ANNALI AMD			FULL DATA CIRCLE		
		No SGLT2i	SGLT2i	p-value	No SGLT2i	SGLT2i	p-value
N		39554	2161		8952	507	
Sesso (%)	Donne	32.3	27.8	<0.0001	32.7	29.2	0.10
	Uomini	67.7	72.2		67.3	70.8	
Età (anni)		73.2±8.9	64.7±7.8	<0.0001	73.6±8.8	63.8±7.6	<0.0001
HbA1c (%)		7.9±0.7	8.2±0.8	<0.0001	7.8±0.7	8.2±0.8	<0.0001
Metformina (%)		53.6	57.1	0.002	53.5	50.3	0.15
Sulfaniluree (%)		21.7	5.6	<0.0001	23.3	3.7	<0.0001
Glinidi (%)		7.6	1.1	<0.0001	5.9	0.2	<0.0001
Glitazonici (%)		3.3	1.8	0.0001	4.0	0.8	0.0002
Acarbose (%)		3.8	1.3	<0.0001	4.7	1.2	0.0002
DPPIV-Inibitori (%)		21.1	1.3	<0.0001	21.7	0	<0.0001
GLP-1 RA (%)		3.6	0.4	<0.0001	3.5	0	<0.0001
Insulina (%)		56.0	68.7	<0.0001	52.5	73.6	<0.0001
Insulina basale (%)		50.8	66.5	<0.0001	48.5	71.4	<0.0001
Insulina rapida (%)		40.3	45.7	<0.0001	37.0	49.5	<0.0001
Fumatori (%)		16.6	20.9	<0.0001	15.2	21.7	0.0003
Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> )		29.3±5.0	32.0±5.5	<0.0001	29.2±5.0	32.2±5.4	<0.0001
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	157.9±37.4	158.8±37.8	0.33	157.2±36.7	160.0±36.3	0.11
	Colesterolo HDL	45.8±12.7	44.2±11.8	<0.0001	46.6±13.1	45.0±11.7	0.01
	Colesterolo LDL	84.4±30.8	83.3±31.2	0.15	83.4±30.4	83.6±30.0	0.90
	Trigliceridi	145.0±85.6	165.1±102.5	<0.0001	142.1±86.3	165.2±105.4	<0.0001
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	135.8±18.5	136.7±17.9	0.04	136.3±18.4	138.7±19.7	0.006
	Diastolica	75.3±9.4	77.0±9.2	<0.0001	76.0±9.1	77.6±9.6	0.0002
Ipolipemizzanti (%)		94.3	92.4	0.0008	94.2	93.6	0.59
	Statine (%)	76.1	81.8	<0.0001	77.3	82.6	0.005
	Fibrati (%)	3.4	5.5	<0.0001	2.9	7.6	<0.0001
	Omega-3 (%)	15.1	21.8	<0.0001	14.3	24.1	<0.0001
	Ezetimibe	5.7	7.7	0.0004	6.1	8.4	0.07

<b>Antiipertensivi (%)</b>		86.7	86.6	0.86	88.2	89.0	0.60
	Diuretici (%)	55.7	40.0	<0.0001	55.5	36.1	<0.0001
	Beta-bloc-canti (%)	62.3	69.4	<0.0001	61.9	69.4	0.001
	Calcio-an- tagonisti (%)	31.4	29.6	0.10	31.3	28.2	0.16
	ACE-Ini- bitori (%)	47.1	49.3	0.06	44.0	47.7	0.12
	Sartani (%)	34.9	34.2	0.53	37.9	38.4	0.86
	ACE-Ini- bitori e/o sartani (%)	79.7	81.6	0.06	79.4	83.6	0.03
<b>Antiaggreganti (%)</b>		85.3	89.1	<0.0001	85.1	88.6	0.05
	Aspirina (%)	72.9	77.8	<0.0001	85.1	88.6	0.05
<b>Iipertensione (%)</b>		91.9	92.6	0.25	93.0	93.0	0.78
<b>Funzionalità renale</b>	Micro/ macroal- buminuria (%)	55.8	52.2	0.009	56.9	49.8	0.005
	Filtrato glomerulare (ml/min* 1.73 m <sup>2</sup> )	68.0±20.1	81.2±17.0	<0.0001	68.0±20.0	83.7±15.5	<0.0001
<b>Cardiopatia ischemica (%)</b>		43.9	45.0	0.32	44.6	45.8	0.62
<b>Scopenso cardiaco (%)</b>		5.7	4.3	0.01	6.7	4.7	0.08
<b>Angina (%)</b>		7.8	8.3	0.34	9.6	10.5	0.50
<b>Infarto del miocardio (%)</b>		17.5	21.3	<0.0001	26.7	31.8	0.01
<b>Rivascolarizzazione coronarica (%)</b>		24.9	26.7	0.07	24.4	26.8	0.22
<b>By-pass coronarico (%)</b>		12.9	11.9	0.17	11.8	9.9	0.19
<b>Attacco ischemico transitorio (%)</b>		3.1	1.9	0.001	3.8	2.0	0.04
<b>Ictus (%)</b>		15.7	13.1	0.001	16.8	13.0	0.02
<b>Arteriopatia arti inferiori (%)</b>		39.9	34.3	<0.0001	46.3	37.7	0.0002
<b>Rivascolarizzazio- ne periferica (%)</b>		0.1	0.0	0.26	0.2	0.0	0.26
<b>By-pass periferico (%)</b>		1.6	0.9	0.01	1.2	0.4	0.09

Dal confronto tra le popolazioni dei trattati e non trattati degli Annali AMD e Full Data Circle non emergono sostanziali differenze nelle caratteristiche socio-demografiche e cliniche.

Le complicanze risultano più prevalenti sia tra i trattati che i non trattati nella popolazione del Full Data Circle rispetto alla popolazione degli Annali AMD, come diretta conseguenza della maggiore attitudine dei centri a registrare le complicanze in formato standardizzato. Si confermano in ogni caso anche nel Full Data Circle le lievi differenze tra trattati e non trattati che emergono dalla popolazione Annali AMD.

### Soggetti eleggibili per lo studio LEADER: confronto Annali AMD e Full Data Circle (%)



Nel confronto tra le due popolazioni è emersa solo una lieve differenza in termini di soggetti eleggibili per il trial.

### Soggetti eleggibili per lo studio LEADER e trattati con GLP-1 RA: confronto Annali AMD e Full Data Circle (%)



Nel confronto tra le due popolazioni è emersa solo una lieve differenza in termini di soggetti eleggibili effettivamente trattati con GLP1 RA.

## LEADER - Caratteristiche dei pazienti eleggibili in base alla presenza di trattamento con GLP-1 RA – Confronto tra popolazione Annali AMD e popolazione Full Data Circle

VARIABILE		ANNALI AMD			FULL DATA CIRCLE		
		No GLP-1 RA	GLP1-RA	p-value	No GLP-1 RA	GLP1-RA	p-value
N		134814	4823		24866	961	
Sesso (%)	Donne	46.3	45.2	0.11	45.2	43.8	0.39
	Uomini	53.7	54.8		54.8	56.2	
Età (anni)		73.4±8.1	67.0±6.0	<0.0001	73.4±8.2	66.8±5.8	<0.0001
HbA1c (%)		8.0±1.1	7.9±0.8	<0.0001	8.0±1.0	7.9±0.7	0.004
Metformina (%)		54.6	83.1	<0.0001	55.0	83.5	<0.0001
Sulfaniluree (%)		22.5	34.1	<0.0001	2.7	36.2	<0.0001
Glinidi (%)		7.7	4.2	<0.0001	5.6	2.2	<0.0001
Glitazonici (%)		3.9	6.9	<0.0001	4.4	7.9	<0.0001
Acarbose (%)		3.6	3.3	0.23	4.1	3.0	0.09
DPPIV-Inibitori (%)		21.5	0.1	<0.0001	23.0	0.0	<0.0001
GLP-1 RA (%)		4.8	0.7	<0.0001	5.3	0.2	<0.0001
Insulina (%)		51.8	25.3	<0.0001	50.7	23.8	<0.0001
Insulina basale (%)		47.0	24.9	<0.0001	47.0	23.6	<0.0001
Insulina rapida (%)		36.6	1.9	<0.0001	34.9	1.2	<0.0001
Fumatori (%)		13.9	15.3	0.009	13.1	16.3	0.008
Body mass index (Kg/m <sup>2</sup> )		29.7±5.3	34.1±5.8	<0.0001	29.6±5.3	33.8±5.7	<0.0001
Profilo lipidico (mg/dl)	Colesterolo totale	169.1±39.2	164.8±37.1	<0.0001	167.0±38.3	163.4±36.9	0.006
	Colesterolo HDL	48.3±13.4	45.4±11.4	<0.0001	48.6±13.6	44.8±11.0	<0.0001
	Colesterolo LDL	92.6±32.6	87.5±31.1	<0.0001	90.5±31.9	87.8±31.6	0.02
	Trigliceridi	146.7±87.8	164.0±86.3	<0.0001	144.0±85.3	162.5±79.8	<0.0001
Pressione arteriosa (mmHg)	Sistolica	76.6±9.6	78.5±9.4	<0.0001	77.2±9.3	78.8±9.1	<0.0001
	Diastolica	138.8±18.8	138.6±17.6	0.57	138.5±18.8	139.4±18.2	0.19
Ipolipemizzanti (%):		92.6	90.2	<0.0001	92.7	90.3	0.01
	Statine (%)	64.1	69.9	<0.0001	68.0	72.6	0.002
	Fibrati (%)	4.8	7.5	<0.0001	4.3	6.3	0.01
	Omega-3 (%)	11.5	13.5	0.0002	11.3	13.6	0.06
	Ezetimibe	4.8	6.8	<0.0001	5.3	9.2	<0.0001

<b>Antiipertensivi (%):</b>		83.5	87.0	<0.0001	86.7	89.2	0.02
	Diuretici (%)	55.9	55.6	0.71	56.0	56.1	0.92
	Beta-bloc- canti (%)	47.0	47.4	0.65	48.4	49.7	0.44
	Calcio-anta- gonisti (%)	30.5	29.5	0.18	30.6	30.1	0.76
	ACE-Inibi- tori (%)	44.1	42.3	0.02	42.1	43.6	0.36
	Sartani (%)	38.7	46.5	<0.0001	40.8	44.3	0.04
	ACE-Ini- bitori e/o sartani (%)	80.8	86.6	<0.0001	80.5	85.6	0.0002
<b>Antiaggreganti (%):</b>		87.0	90.9	<0.0001	87.2	90.5	0.02
	Aspirina (%)	52.8	52.8	0.98	57.1	57.9	0.63
<b>Ipertensione (%)</b>		94.7	96.5	<0.0001	95.6	97.0	0.03
<b>Funzionalità renale</b>	Micro/ma- croalbumi- nuria (%)	49.7	45	<0.0001	51.4	47.0	0.02
	Filtrato glomerulare (ml/min *1.73 m <sup>2</sup> )	66.9±21.7	77.0±18.3	<0.0001	67.6±21.8	78.3±17.8	<0.0001
<b>Cardiopatìa ischemica (%)</b>		14.9	12.2	<0.0001	18.5	13.9	0.0004
<b>Scompenso cardiaco (%)</b>		3.6	2.2	<0.0001	5.0	2.9	0.004
<b>Angina (%)</b>		2.6	2.2	0.07	4.0	2.0	0.002
<b>Infarto del miocardio (%)</b>		5.9	5.5	0.16	11.1	9.2	0.06
<b>Rivascolarizzazione coronarica (%)</b>		8.4	6.8	<0.0001	10.1	7.4	0.006
<b>By-pass coronarico (%)</b>		4.4	3.2	<0.0001	5.0	2.3	0.0001
<b>Attacco ischemico transitorio (%)</b>		2.2	1.6	0.004	2.8	1.8	0.06
<b>Ictus (%)</b>		5.3	4.4	0.01	6.9	6.0	0.32
<b>Arteriopatia arti inferiori (%)</b>		13.5	11.2	<0.0001	19.1	12.5	<0.0001
<b>Rivascolarizzazione periferica (%)</b>		0.0	0.0	0.33	0.1	0.0	0.33
<b>By-pass periferico (%)</b>		0.5	0.4	0.17	0.5	0.4	0.72

Dal confronto tra le popolazioni dei trattati e non trattati degli Annali AMD e Full Data Circle non emergono sostanziali differenze nelle caratteristiche socio-demografiche e cliniche.

Le complicanze risultano più prevalenti sia tra i trattati che i non trattati nella popolazione del Full Data Circle rispetto alla popolazione degli Annali AMD, come diretta conseguenza della maggiore attitudine dei centri a registrare le complicanze in formato standardizzato. Si confermano in ogni caso anche nel Full Data Circle le lievi differenze tra trattati e non trattati che emergono dalla popolazione Annali AMD.

### Eventi evitabili in base al tasso di eventi degli studi – Full Data Circle

	Tasso di eventi (annualizzato)		Numero di pazienti eleggibili Full Data Circle e non trattati	Numero di eventi evitati	
	Tasso nel braccio trattato	Tasso nel braccio di controllo		Per anno in tutti i pazienti Full Data Circle	Per 100,000 pazienti eleggibili
<b>EMPA-REG OUTCOME</b>			8.952		
<b>Morte per tutte le cause</b>	1.94%	2.86%		82	917
<b>Morte cardiovascolare</b>	1.24%	2.02%		70	781
<b>Ospedalizzazione per scoppio</b>	0.94%	1.45%		46	513
<b>LEADER</b>			24.866		
<b>Morte per tutte le cause</b>	2.10%	2.50%		99	398
<b>Morte cardiovascolare</b>	1.20%	1.60%		99	398
<b>Ospedalizzazione per scoppio</b>	1.60%	1.90%		75	301

Applicando lo stesso approccio utilizzato sulla popolazione Annali AMD ai soli pazienti del Full Data Circle, il numero di eventi evitabili trattando i pazienti eleggibili con SGLT2i e GLP-1 RA è del tutto sovrapponibile all'analisi primaria.

### COMMENTO

Il riscontro nei dati derivanti dal gruppo FDC rispetto all'analisi primaria, di una maggiore prevalenza delle complicanze sia nel gruppo trattati, sia nel gruppo non trattati, è da attribuire alla maggiore attitudine alla registrazione del dato nel gruppo FDC.

In questo senso i dati di confronto fra i pazienti FDC e i soggetti inclusi nell'analisi primaria, confermano come il FDC possa essere considerato osservatorio, o perché no standard di riferimento, sul quale improntare le attività di miglioramento per la rete assistenziale Annali AMD nella sua totalità ed anche per i singoli centri che periodicamente, analizzando gli indicatori Annali AMD per valutare la "locale" qualità della cura, devono poi programmare progetti di miglioramento. L'attitudine alla registrazione del dato, come già evidenziato nella monografia FDC, trascina una migliore qualità assistenziale e può essere, probabilmente, considerata un indicatore proxy di appropriatezza organizzativa (*Le Monografie Degli Annali AMD 2017. Focus su: Full Data Circle*).

I dati FDC confermano quanto osservato nell'analisi primaria su tutta la popolazione Annali AMD, le caratteristiche della popolazione avviate alla terapia con gli inibitori SGLT2i descrivono

pazienti più frequentemente già complicati e più intensivamente trattati per il controllo del rischio cardio-vascolare.

Merita un approfondimento il dato relativo alla migliore funzione renale dei soggetti avviati alla terapia con inibitori SGLT2i rispetto al gruppo dei non trattati. Dobbiamo ricordare come non solo lo studio EMPAREG-Outcome, ma tutti gli altri grandi RCT sulla classe abbiano evidenziato effetti di protezione sullo sviluppo e progressione della malattia renale (*Zelniker TA et Al. Lancet 2018*), ma tali dati sono stati pubblicati per la prima volta nell'estate 2016 (*Wanner Ch, N Engl J Med 2016*), e sia nell'analisi primaria (osservazione fino al 31 Dicembre 2016), sia nel FDC (osservazione fino al 31 Dicembre 2015), ancora non potevano aver trascinato un documentabile cambiamento delle abitudini prescrittive nella rete assistenziale Annali AMD.

Opportuno, inoltre, sottolineare come ancora oggi tale classe terapeutica non sia prescrivibile ai soggetti con filtrato renale al di sotto dei 60 ml/min, condizione di non eleggibilità al trattamento questa, che spiega la differenza rilevata nell'analisi primaria e nel gruppo FDC sul grado di funzione renale, ma che pare in contraddizione rispetto ai dati della letteratura disponibili (*Zelniker TA et Al. Lancet 2018*).

Le considerazioni in parte si ripetono, in tema di differenze fra le due popolazioni sulla funzione renale, nel gruppo pazienti arruolabili nello studio LEADER. I dati evidenziati mostrano, infatti, sia nell'analisi primaria, sia nel gruppo FDC, una migliore funzione renale nei soggetti arruolati nella terapia con agonisti recettore GLP1. Questo dato appare in contraddizione rispetto alle informazioni disponibili oggi sulla classe in letteratura, che evidenziano un elevato profilo non solo di safety, nei soggetti con funzione renale compromessa, ma anche di efficacia in termini di riduzione della progressione della malattia renale stessa.

**A cura di Alberto Aglialoro e Paolo Di Bartolo**

## Discussione e conclusioni

Alla luce dell'elevato impatto delle malattie cardiovascolari nel DM2, i risultati dei trials di safety cardiovascolare riguardanti gli SGLT2i e i GLP1 RA sono particolarmente importanti e suggeriscono un cambio di paradigma nella gestione del diabete nei soggetti con malattia cardiovascolare, passando dalla riduzione della sola HbA1c ad un focus più ampio sulla riduzione del rischio cardiovascolare. Nella presente analisi, abbiamo esaminato quale potrebbe essere l'impatto nel mondo reale di questi trial e l'applicabilità dei loro risultati ad una vasta popolazione in condizioni di normale pratica clinica.

Dall'analisi dei dati provenienti dagli Annali AMD emerge come gli studi EMPAREG e LEADER presentino un diverso livello di trasferibilità nella normale pratica clinica. Infatti, solo il 12,2% dei pazienti seguiti presso le diabetologie italiane sarebbe eleggibile per lo studio EMPAREG, mentre la percentuale sale al 40,8% nel caso dello studio LEADER. È importante sottolineare che una quota sostanziale di pazienti non risulterebbe eleggibile per i due trial per la presenza di valori di HbA1c inferiori al 7,0%. Poiché gli effetti cardiovascolari positivi di queste classi di farmaci sono largamente indipendenti dalla riduzione dei livelli di HbA1c, è possibile ipotizzare che il loro utilizzo potrebbe essere di grande importanza anche in pazienti con malattia cardiovascolare accertata e con livelli di HbA1c nella norma. La maggiore generalizzabilità dello studio LEADER è una diretta conseguenza dei criteri di inclusione più ampi, che consentivano la partecipazione allo studio anche di pazienti anziani con fattori di rischio cardiovascolari ma senza pregressi eventi cardiovascolari maggiori.

I dati di utilizzo reale mostrano come sia gli SGLT2i che i GLP1 RA sono ancora poco utilizzati nella pratica clinica. Essendo i dati relativi al 2016, è verosimile che né i risultati dell'EMPAREG, pubblicati nel 2015, né quelli del LEADER, apparsi nel 2016, abbiano avuto il tempo di impattare sulla pratica clinica, ed è quindi auspicabile che l'utilizzo di questi farmaci cresca negli anni. Quando utilizzati, gli SGLT2i sono stati impiegati in soggetti più giovani, con valori di HbA1c e BMI più elevati, raramente in associazione con farmaci secretagoghi e spesso in associazione con insulina. Inoltre, i pazienti trattati presentavano più spesso cardiopatia ischemica e meno spesso vasculopatia cerebrale rispetto a quelli non trattati.

Per quanto riguarda i GLP1 RA, i soggetti trattati erano più giovani, con BMI marcatamente più elevato ma con valori di HbA1c analoghi rispetto ai non trattati. I GLP1 RA sono stati spesso utilizzati in associazione con farmaci secretagoghi e in un quarto dei casi con insulina. Fra i soggetti trattati, la quota di quelli con pregresso evento cardio-cerebrovascolare era bassa, e generalmente inferiore rispetto ai soggetti non trattati.

Una analisi analoga alla nostra è stata condotta negli Stati Uniti a partire dai dati del Diabetes Collaborative Registry (DCR), un ampio registro ambulatoriale proveniente da 313 centri di cardiologia, endocrinologia e medicina generale. Sono stati valutati 182.525 pazienti con diabete di tipo 2 (*European Journal of Preventive Cardiology* 2017;24:1637-1645).

Tra questi pazienti, il 26,2% soddisfaceva i principali criteri di eleggibilità per lo studio EMPAREG OUTCOME (contro il 12,2% degli Annali AMD) e il 48,0% per lo studio LEADER (contro il 40,8% negli Annali AMD).

Tra gli eleggibili per i due studi, rispettivamente il 5,2% era trattato con SGLT2i e il 6,0% con GLP-1 RA (contro il 5,2% ed il 3,5% degli Annali AMD).

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

Il calcolo degli eventi evitati trattando gli eleggibili con i farmaci in studio è risultato pari a:

	Tasso di eventi (annualizzato)		Numero di pazienti eleggibili nel DCR e non trattati	Numero di eventi evitati	
	Tasso nel braccio trattato	Tasso nel braccio di controllo		Per anno in tutti i pazienti DCR	Per 100,000 pazienti eleggibili
<b>EMPA-REG OUTCOME</b>			45.375		
Morte per tutte le cause	1.94%	2.86%		417	920
Morte cardiovascolare	1.24%	2.02%		354	789
Ospedalizzazione per scompenso	0.94%	1.45%		231	510
<b>LEADER</b>			82.352		
Morte per tutte le cause	2.10%	2.50%		329	400
Morte cardiovascolare	1.20%	1.60%		329	400
Ospedalizzazione per scompenso	1.60%	1.90%		247	300

I decessi e le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco evitati per 100.000 persone trattate sono del tutto sovrapponibili nel contesto italiano e in quello americano. In termini assoluti, nella realtà americana, caratterizzata da una prevalenza notevolmente maggiore di soggetti con pregresso evento cardiovascolare maggiore (soggetti reclutati soprattutto nelle cardiologie), il numero di eventi evitati trattando con SGLT2i tutti i soggetti potenzialmente eleggibili sarebbe maggiore di quelli evitati trattando con GLP1 RA tutti i soggetti potenzialmente eleggibili. Di converso, nella realtà italiana, rappresentativa dell'assistenza erogata dai servizi di diabetologia, il numero assoluto di decessi e ospedalizzazioni per scompenso evitati sarebbe doppio con i GLP1 RA rispetto agli SGLT2i (in relazione alla più ampia platea di pazienti candidabili a trattamento con GLP1 RA).

**Ricadute Cliniche:** la trasferibilità dei dati di Empa-Reg outcome nella realtà italiana, fotografata dagli Annali 2018, mette in evidenza il gap ancora esistente tra i pazienti eleggibili e i pazienti realmente in trattamento con questi farmaci. Il periodo di riferimento dei dati degli annali (2016) ha rappresentato però il primo anno di utilizzo dei farmaci, arrivati alla prescrivibilità in tempi diversi nelle regioni italiane. È prevedibile un incremento netto e rapido dell'uso delle Gliflozine, almeno nei pazienti diabetici ad alto rischio cardiovascolare in prevenzione secondaria, dopo le evidenze aggiuntive sulla protezione renale, oltre che cardiaca, e sulla dimostrazione di un effetto di classe ottenuto dalla uscita di Canvas e Declare almeno sulla mortalità totale e sui ricoveri per scompenso cardiaco. Ottenere una riduzione anche solo del 10% dei ricoveri per scompenso cardiaco nelle persone con Diabete Tipo 2, porterebbe ad un guadagno in qualità di vita ed in costi di ospedalizzazione certamente di rilievo.

Dall'analisi dei dati relativi ai pazienti candidabili al trattamento con Liraglutide, o altro GLP1-RA, emerge come per ora la sua prescrivibilità sia stata relegata ai pazienti obesi/sovrappeso, senza tenere conto dei molteplici effetti benefici cardiovascolari e renali, che sembrano non essere stati colti dai medici prescrittori.

La funzione renale inoltre, se ridotta, è stata percepita come una limitazione all'uso di questa classe di farmaci. D'altra parte va ricordato che la possibilità di prescrivere alcuni GLP-1 RA, inclusa Liraglutide, in pazienti con insufficienza renale fino a valori di filtrato >30 ml/min, è stata inserita

recentemente in scheda tecnica. I risultati che si otterrebbero sulla mortalità per tutte le cause e per mortalità cardiovascolare con l'uso dei GLP-1RA dovrebbero dunque far riflettere i diabetologi sulla propria inerzia terapeutica e la lentezza a cambiare gli schemi terapeutici, nonostante la mole di evidenze a favore.

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

La diabetologia moderna, così come consigliato dalle linee guida AMD-SID, Standard di cura 2018, e dal recentissimo position statement ADA-EASD, deve porsi obiettivi ancora più ambiziosi della sola riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari, quali la prevenzione degli eventi cardiovascolari e renali e, da ultimo, il miglioramento della "quantità" e della "qualità" della vita dei pazienti: i GLP1 agonisti, così come gli i SGLT2i, hanno dimostrato di rispondere a tutte queste nuove esigenze ed è tempo che la diabetologia italiana vinca l'inerzia terapeutica e scelga il farmaco giusto per il paziente giusto.

**In conclusione**, molti soggetti con diabete di tipo 2 afferenti alle strutture specialistiche diabetologiche potrebbero beneficiare di trattamenti che nei trial clinici hanno documentato effetti positivi sugli eventi cardiovascolari. Solo una minima quota di tali pazienti risulta effettivamente in trattamento, mentre un uso diffuso di queste molecole porterebbe ad evitare ogni anno un numero sostanziale di decessi e di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. È auspicabile che nel prossimo futuro l'uso appropriato di SGLT2i e GLP1 RA, in accordo con le più recenti linee guida italiane ed internazionali, possa allargarsi a tutti i pazienti che possono beneficiarne, contribuendo in tal modo a ridurre l'impatto clinico, sociale ed economico delle malattie cardiovascolari fra le persone con diabete di tipo 2.

**A cura di Maria Chiara Rossi, Alberto Aglialoro, Paolo Di Bartolo, Riccardo Fornengo, Valeria Manicardi, Antonio Nicolucci, Alberto Rocca e Giuseppina Russo**

## Riferimenti bibliografici

- Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-841.
- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless LE, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Diabetes Care* 1999;22:1077-83.
- Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332(7533):73-8.
- International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. [www.idf.org/cvd](http://www.idf.org/cvd)
- WHO - Global Atlas on Cardiovascular Diseases Prevention and Control. [http://www.who.int/cardiovascular\\_diseases/publications/atlas\\_cvd/en/](http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/)
- Danaei G, Lawes CM, Vander Hoorn S, Murray CJ, Ezzati M. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. *Lancet*. 2006;368:1651-9.
- GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:2287-323.
- Penno G, Solini A, Bonora E, Fondelli C, et al; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) study, group. Gender differences in cardiovascular disease risk factors, treatments and complications in patients with type 2 diabetes: the RIACE Italian multicentre study. *J Intern Med*. 2013;274:176-91.
- ISTAT cause di morte. <https://www.istat.it/it/files//2017/05/Report-cause-di-morte-2003-14.pdf>
- Rossi MC, Candido R, Ceriello A, et al. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetol*. 2015;52:557-71.
- American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40(suppl1):S1-135.
- Pagano E, De Rosa M, Rossi E, et al. The relative burden of diabetes complications on healthcare costs: The population-based CINECA-SID ARNO Diabetes Observatory. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2016;26:944-50.
- ARNO Diabete, rapporto 2015. [http://www.siditalia.it/images/Documenti/NEWS/Rapporto\\_Arno\\_Diabete\\_2015.pdf](http://www.siditalia.it/images/Documenti/NEWS/Rapporto_Arno_Diabete_2015.pdf)
- De Berardis G, D'Ettore A, Graziano G, et al; DADA (Diabetes Administrative Data Analysis) Study Group. The burden of hospitalization related to diabetes mellitus: a population-based study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2012;22:605-12.
- Scalone L, Cesana G, Furneri G, et al. Burden of diabetes mellitus estimated with a longitudinal population-based study using administrative databases. *PLoS One*. 2014;9:e113741.
- Schnell O, Rydén L, Standl E, Ceriello A; D&CVD EASD Study Group. Updates on cardiovascular outcome trials in diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16:128.

- International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. Executive summary. <https://www.idf.org/our-activities/care-prevention/cardiovascular-disease/cvd-report/9-diabetes-and-cardiovascular-disease-executive-summary.html>
- Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for industry: diabetes mellitus – Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf> (2008, accessed 8 August 2016).
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–2128.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644-657.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247–2257.
- Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, et al. SGLT2i inhibitors and cardiovascular risk: Lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care* 2016; 39: 717–725.
- Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: The CVD-REAL study. *Circulation* 2017;136:249-259.
- Arnold SV, Inzucchi SE, Tang F, McGuire DK, Mehta SN, Maddox TM, Goyal A, Sperling LS, Einhorn D, Wong ND, Khunti K, Lam CS, Kosiborod M. Real-world use and modeled impact of glucose-lowering therapies evaluated in recent cardiovascular outcomes trials: An NCDR® Research to Practice project. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:1637-1645.
- Lapolla A, Berra C, Boemi M, Bossi AC, Candido R, Di Cianni G, Frontoni S, Genovese S, Ponzani P, Provenzano V, Russo GT, Sciangula L, Simioni N, Bette C, Nicolucci A; NN2211-4118 Study Group. Long-Term Effectiveness of Liraglutide for Treatment of Type 2 Diabetes in a Real-Life Setting: A 24-Month, Multicenter, Non-interventional, Retrospective Study. *Adv Ther.* 2018 Feb;35(2):243-253.
- Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, Tornøe K, Zinman B, Buse JB; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):839-848.
- Le Monografie Degli Annali AMD 2017. Focus su: Full Data Circle. [http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/06/Monografia\\_AMD-x-stampa\\_9\\_2018-prot.pdf](http://aemmedi.it/wp-content/uploads/2018/06/Monografia_AMD-x-stampa_9_2018-prot.pdf)
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenson O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2018 [Epub ahead of print]

- Wanner Ch, Inzucchi SE, Zinman B Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375:1801-2
- Marso, S. P. et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 375, 311–322 (2016)
- Marcel H. A. Muskiet, Lennart Tonneijck, Mark M. Smits, Michaël J.B. van Baar, Mark H. H. Kramer, Ewout J. Hoorn, Jaap A. Joles and Daniël H. van Raalte. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat Rev Nephrol.* 2017;13:605-628.

FINITO DI STAMPARE NEL MESE DI GENNAIO MMXIX  
DA OFFICINE GRAFICHE FRANCESCO GIANNINI & FIGLI S.P.A. - NAPOLI



PER CONTO DELLE EDIZIONI IDELSON-GNOCCHI 1908 S.R.L.



