

Le terapie del diabete tipo 2 sono tutte uguali ai fini della riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare?

Vincenzo Provenzano

UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, P.O. "Civico" di Partinico (PA), ASP Palermo, Italia

Controllo glicemico e riduzione del rischio cardiovascolare

Il diabete mellito tipo 2 è una patologia in crescente prevalenza; nel mondo 387 milioni di persone ne sono affette e tale popolazione aumenterà a 592 milioni nel 2025. Più del 68% delle persone con età superiore a 65 anni affette da diabete muore per cause cardiovascolari. L'eccesso di mortalità per malattie cardiovascolari nel diabete è pari al 20-40% rispetto alla popolazione non affetta; tale rischio può essere equiparato ai soggetti non diabetici con pregresso IMA. I numerosi trials clinici hanno dimostrato che la riduzione dell'emoglobina glicata ha solo un modesto effetto di riduzione del rischio cardiovascolare, pertanto l'approccio terapeutico alla persona con diabete, non può che essere multifattoriale e focalizzato tanto alla correzione dell'iperglicemia quanto a quella dei fattori di rischio attraverso il controllo della pressione arteriosa, del peso corporeo, il raggiungimento del target di LDL-col, la cessazione del fumo di sigaretta e l'utilizzo di antiaggreganti piastrinici, quando necessario. Se l'iperglicemia infatti è un fattore di danno per la parete vascolare, ridurre l'iperglicemia e riportare i soggetti diabetici ad una condizione di quasi normoglicemia dovrebbe risultare in una significativa ed importante riduzione delle complicanze macrovascolari. Tuttavia, i tre studi clinici ACCORD, ADVANCE e VADT, condotti su ampia popolazione,

disegnati proprio per dimostrare l'efficacia del controllo glicemico intensivo sulla riduzione degli eventi vascolari, non solo non sono riusciti ad ottenere tale dimostrazione ma hanno addirittura generato il sospetto che il controllo glicemico intensivo possa essere pericoloso e le metanalisi dei 3 studi hanno evidenziato un eccesso di mortalità cardiovascolare nella popolazione trattata in maniera intensiva rispetto al gruppo trattato in modo standard. Dal 2008 l'agenzia americana del farmaco (FDA) impone a tutti i nuovi farmaci per il controllo dell'iperglicemia la realizzazione di studi di sicurezza cardiovascolare. Nello studio PRO-Active condotto in 5238 soggetti con pregressa malattia cardiovascolare per un periodo mediano di 34,5 mesi, il pioglitazone ha mostrato una riduzione dell'end point secondario (morte per tutte le cause, stroke e IMA non fatale) indipendentemente dalla sua azione ipoglicemizzante. Il pioglitazone infatti, migliora l'insulino-sensibilità ed i molteplici componenti dell'insulino-resistenza quali l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e la disfunzione endoteliale. A conferma del ruolo eziologico dell'insulino-resistenza nel determinismo delle complicanze macrovascolari, lo studio IRIS ha dimostrato come trattando con pioglitazone soggetti non diabetici ma insulinoresistenti con recente TIA o ictus si osservava una riduzione del 24% dei casi di stroke fatale e non ed IMA.¹⁻¹⁸

Le lezioni dei grandi trials

Gli studi con DPP-IV inibitori, condotti in pazienti diabetici con malattia cardiovascolare stabile, ai quali veniva aggiunta alla terapia background, sitagliptin (TECOS Study) o saxagliptin (SAVOR-TIMI), non hanno mostrato di modificare gli endpoint cardiovascolari evidenziando altresì un incremento del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti trattati con saxagliptin vs placebo.

Nell'ambito dell'attuale farmacopea del diabete, arricchitasi negli ultimi anni di nuove classi di farmaci, pietra miliare nel trattamento delle persone affette da

Corrispondente: Vincenzo Provenzano, UOC Medicina Interna, Centro Regionale di Riferimento per la Diabetologia e l'Impianto dei Microinfusori, P.O. "Civico" di Partinico (PA), ASP Palermo, Italia.
E-mail: vincenzoprovenzano@virgilio.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright V. Provenzano, 2018

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2018; 6(2):44-48

diabete ad elevato rischio cardiovascolare è stato l'utilizzo delle glifozine, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio.

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) agiscono inibendo il riassorbimento del glucosio renale riducendo, conseguentemente, i livelli di glucosio ematico. Il glucosio è una molecola polarizzata, per tale ragione la sua solubilità e la sua trasportabilità dipendono da sistemi specializzati quali i trasportatori di glucosio facilitato (GLUT) e i cotrasportatori sodio-glucosio (SGLT). Mentre i primi agiscono mediante trasporto passivo attraverso membrane i secondi agiscono con un meccanismo attivo. Gli SGLT2 che rappresentano la maggioranza di essi (SGLT1 i rimanenti) riassorbono più del 90% del glucosio renale, la loro inibizione è quindi un meccanismo prevalentemente renale. Gli SGLT1 sono invece ubiquitari e la loro inibizione (Canaglifozin è l'unico inibitore che inibisce sia gli SGLT2 che gli SGLT1) può avere, conseguenze più ampie e, allo stato attuale, non ampiamente note. Il meccanismo metabolico di azione più innovativo per le molecole attualmente disponibili, empaglifozin, canaglifozin e dapaglifozin, è quello di ridurre l'insulino-resistenza e ridurre i livelli di HbA1c. È il principio di base che ha condotto allo sviluppo di quest'ultime molecole. La sede di azione è tuttavia quasi esclusivamente renale e i dati che sono emersi dagli studi pre-registrazione hanno evidenziato come il loro effetto andasse comunque al di là della semplice riduzione dei livelli di glucosio ematico, dato che la riduzione di peso e quella dei valori pressori appariva indipendente dalla semplice inibizione del suo riassorbimento renale.

Nei modelli sperimentali di diabete non trattato si assiste ad un incremento del riassorbimento del sodio a livello tubulare con minore disponibilità di sodio alla parte distale del nefrone e all'apparato juxtaglomerulare. Si attiva così un segnale di trasduzione che equivale a una riduzione del volume plasmatico, incremento della pressione intraglomerulare ed iperfiltrazione finale con incremento della pressione sanguigna. Gli SGLT2 agiscono riducendo il riassorbimento di sodio riportando indietro i meccanismi a cascata invertendoli. Gli inibitori degli SGLT2 sono in grado di modificare il rischio cardiovascolare (MACE e mortalità CV) nei soggetti diabetici ad alto rischio cardiovascolare.

Lo studio *EMPA-REG OUTCOME* è stato condotto su 7020 diabetici (durata media superiore a 10 anni di cui circa il 33% erano microalbuminurici, un 10% macroalbuminurici, 80% in terapia ipolipemizzanti e il 95% in terapia antipertensiva) con pregressa malattia cardiovascolare (circa la metà dei soggetti inclusi aveva avuto un infarto del miocardio, circa il 75% aveva una coronaropatia nota, il 25% un pregresso ictus e il 20% arteriopatia periferica) ed ha evi-

denziato come l'aggiunta di empaglifozin alla terapia standard determini una riduzione del 14% dei MACE, una riduzione del 35% del tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco, del 32% di mortalità per tutte le cause e del 38 % del tasso di morte da cause CV. Empaglifozin sembrerebbe in grado di modulare una serie di fattori correlati al rischio cardiovascolare quali pressione arteriosa *arterial stiffness*, acido urico, albuminuria, attività del sistema nervoso simpatico, stress ossidativo, riduzione della glicemia e dell'insulinemia, del peso corporeo e del tessuto adiposo viscerale, con modesti incrementi di LDLc e HDLc e modeste riduzioni dei trigliceridi plasmatici.

Nell'*EMPA-REG OUTCOME* trial il beneficio derivato per quanto concerne l'outcome primario (morte cardiovascolare, infarto del miocardio ed ictus) è apparso al limite della significatività clinica con un hazard ratio di 0,86 (95% IC, 0,74 to 0,99; P=0,04). Tale dato, tuttavia, derivava da una consistente riduzione del tasso di mortalità cardiovascolare (hazard ratio, 0,62; 95% IC, 0,49 to 0,77; P<0,001) ed ulteriormente supportato dal riscontro di un simile risultato per quanto concerneva la mortalità per tutte le cause (HR: 0,62; 95% CI: 0,49 to 0,77; P<0,001; ARR: 2,2%) e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR: 0,65; 95% CI: 0,50 to 0,85; P=0,002; ARR 1,4%). L'effetto fu quindi osservato principalmente per gli outcome secondari con la conseguenza statistica che seppur non apparentemente eclatante, il raggiungimento dell'obiettivo primario era fondato su basi forti. L'analisi dei dati aveva inoltre mostrato che un NNT di 39 per tre anni era in grado di produrre un beneficio significativo per i soggetti diabetici di tipo 2 in prevenzione secondaria o ad alto rischio cardiovascolare.

I dati pubblicati dal recente CANVAS (*Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes*) hanno dimostrato una riduzione simile della mortalità cardiovascolare. Gli studi *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS) e *CANVAS Renal-end-points trial* (CANVAS-R) sono stati concepiti per valutare la sicurezza e l'efficacia (soprattutto in ambito cardiovascolare) del Canaglifozin.

Nel gruppo in trattamento con Canaglifozin, diabetici di tipo 2 con evento cardiovascolare già noto e a rischio alto di evento cardiovascolare, si è osservata una riduzione significativa (-14%) dell'end-point primario composito (eventi cardiovascolari fatali + infarto miocardico non fatale + stroke non con una tendenza positiva, ma non statisticamente significativa per i ricoveri per scompenso cardiaco (-33%) e per eventi renali (-40%) compositi quale progressione dell'albuminuria + riduzione del filtrato glomerulare + terapia dialitica + morte per cause renali. LA mortalità totale non è apparsa tuttavia significativamente ridotta (-13%). i termini, ogni 1000 pazienti/anno, il trattamento con canaglifozin (per 1000 pazienti /anno) ri-

petto al placebo ha determinato 4,6 eventi cardiovascolari fatali e non fatali in meno, 3,2 ricoveri per scompenso cardiaco in meno e 42,8 eventi renali in meno, ma ha determinato anche 2,9 amputazioni in più.

In un altro studio, avente obiettivo quello di determinare il tasso di scompenso cardiaco e morte cardiovascolare, di tipo retrospettivo, multicentrico (*Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs*) denominato *The CVD REAL Study* sono stati studiati 309.056 soggetti con diabete mellito di tipo 2 che avevano iniziato per la prima volta una terapia con glifozina o altro farmaco ipoglicemizzante (154.528 soggetti per gruppo di trattamento). I dati provenivano da sei nazioni (USA, Norvegia, Danimarca, Svezia, Germania e Regno Unito) Al fine di ridurre i biases di selezione e assegnazione del trattamento presenti in uno studio osservazionale fu impiegata la tecnica statistica del *propensity score matching* (PSM). I dati provenivano da questionari rivolti ai medici, cartelle dei MMG od ospedaliere, registri nazionali stimandone il tasso di rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HHF) o morte cardiovascolare o entrambi. Nei soggetti diabetici esaminati il 53% era in terapia con Canagliflozin, il 42% con dapagliflozin, e il 5% con empagliflozin.

Sono stati riscontrati 961 di HHF su 190,164 persone-anno in follow up (tasso incidenza [IR] 0.51/100 persona/anno). Dei 215,622 soggetti diabetici negli USA, Norvegia, Svezia, Danimarca e Regno Unito il numero di morti per causa cardiovascolare era pari a 1334 (IR 0.87/100 persona/anno), il numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e quello dei soggetti deceduti per causa cardiovascolare 1983 (IR 1.38/100 persona/anno). L'impiego del inibito SGLT2 vs altri ipoglicemizzanti orali era associato a un minor tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR 0,61; 95% CI 0,51-0,73; P<0,001) morte (HR 0,49; 95% CI 0,41-0,57; P<0,001) o entrambi (HR 0,54; 95% CI 0,48-0,60, P<0,001) in assenza di un test di eterogeneità significativa per nazione.

Clinical Trial Registration-URL: ClinicalTrials.gov; Unique Identifier: NCT02993614.

I recenti trial LEADER (*Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results*) e SUSTAIN-6 (*Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes*) condotti su liraglutide e semaglutide in pazienti con MCV stabile, hanno evidenziato il ruolo dei GLP1-RA (incretino mimetici) nella riduzione del rischio cardiovascolare oltre agli effetti ipoglicemizzante e di miglioramento degli altri fattori di rischio cardiovascolari. Gli incretino mimetici sono associati, a supporto del loro meccanismo di azione protettivo sul cuore, ad un incremento delle difese endogene antiossidanti, alla inibizione della apoptosi del miocardiocita e alla attenuazione della in-

fiammazione e disfunzione endoteliale. Gli agonisti del recettore del GLP-1 incrementano la frequenza cardiaca, la contrattilità cardiaca e riducono la pressione arteriosa senza che vi sia un maggiore consumo di AMP ciclico (cAMP) con maggiore risparmio energetico da parte della cellula. La liraglutide incrementa la fosforilazione dell'ossido nitrico (NO) sintetasi endoteliale e la produzione di NO attraverso la via della protein-chinasi 5-AMP attivata (cAMP/PKA). La attivazione dei sistemi di segnale a cascata che ne deriva conduce alla crescita del miocardiocita e all'attivazione del metabolismo del glucosio (entrata facilitata del glucosio all'interno del miocardiocita attraverso i GLUT1). Nello studio LEADER l'end-point primario (MACE), fu ridotto del 13% (HR: 0,87; 95% CI: 0,78 to 0,97; ARR 1,9%; P per superiorità 0,01). Tutte le componenti dell'end-point primario erano a favore della liraglutide ma solo la mortalità cardiovascolare era significativamente ridotta (HR: 0,78; 95% CI: 0,66 to 0,93; P 0,007; ARR 1,3%) così come quella per tutte le cause (HR: 0,85; 95% CI: 0,74 to 0,97). L'analisi per sottogruppi ha poi evidenziato come il beneficio maggiore è stato ottenuto nei soggetti con malattia cardiovascolare nota piuttosto che in color in cui non era nota. Lo sviluppo della nefropatia era inoltre ridotta (1,5 vs 1,9 per 100 pazienti-anno) nel braccio di trattamento con liraglutide ma, a differenza di quanto osservato nello studio EMPAREG, era confinato ai soggetti con sola macroalbuminuria persistente di nuova comparsa. Nel *SUSTAIN-6* i criteri di inclusione sono simili a quelli del LEADER e il trattamento con semaglutide si è dimostrato in grado di ridurre l'end-point primario (MACE 3 punti) del 2,3% (HR: 0,74; 95% CI: 0,58 to 0,95; P<0,001 for non inferiorità; P 0,01 per superiorità). A differenza del LEADER la mortalità cardiovascolare non era modificata dalla semaglutide mentre lo era l'ictus non fatale (ARR: 1,1%; HR: 0,61; 95% CI: 0,38 to 0,99) così come un trend migliore verso lo sviluppo di IMA. Il disegno dei due studi è comunque diverso e quello del *SUSTAIN-6* meno idoneo alla valutazione di non inferiorità. Quale sia il meccanismo esatto con il quale i GLP-1RA riducono il rischio cardiovascolare non è chiaro. Nello studio LEADER il beneficio, in termini di mortalità cardiovascolare derivante dalla liraglutide, è apparso più tardivamente, dopo la randomizzazione, rispetto ai trials con SGLT2 inibitori come se a prevalere fossero più gli effetti anti-aterogeni che emodinamici immediati. Nel braccio con liraglutide, tuttavia, il tasso di riduzione di IMA e ictus era numericamente più basso ma non statisticamente significativo rispetto al placebo. La riduzione della pressione arteriosa e della *arterial stiffness*, il calo ponderale e gli effetti renali positivi possono rendere conto della riduzione in termini di mortalità cardiovascolare osservata. A differenza di altri trials su outcome cardiovascolari il miglioramento del controllo glicemico nel LEADER era molto più evi-

dente sin dai primi anni. In seguito a tale osservazione non si può pertanto escludere che la minor esposizione all'iperglicemia possa aver contribuito a determinare l'effetto benefico della liraglutide sulla mortalità cardiovascolare. I soggetti randomizzati a liraglutide erano trattati in minor numero con molecole quali insulina o sulfaniluree potenzialmente aterogene o gravate da effetti negativi sul miocardio rispettivamente così come il minore tasso di ipoglicemia legata a una maggiore probabilità di mortalità cardiovascolare. Globalmente non si può concludere alla pari degli inibitori degli SGLT2 che l'effetto degli incretino-mimetici sulla mortalità cardiovascolare sia un effetto di classe dato che benefici ed effetti potenzialmente dannosi sono differenti per agonista recettoriale del GLP-1. In attesa dei dati sulla exenatide settimanale sulla mortalità cardiovascolare (EXSCEL *Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering Trial*), va riportato come nello studio ELIXA (*Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome*) la stessa lixisenatide non fu in grado, nei soggetti post sindrome coronarica acuta, di modificare il tasso di MACE nei soggetti con DM 2 dimostrandosi non inferiore agli altri trattamenti ma non superiore.

Nuove molecole per la cura del diabete e rischio cardiovascolare

Nell'*EMPA-REG OUTCOME* nonostante il tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco fosse un obiettivo dichiarato sin dall'inizio quest'ultimo non era quello primario ed è possibile che, i pazienti fossero reclutati sulla base della valutazione clinica dello sperimentatore, dato che non furono effettuati test ematochimici (biomarkers) e strutturali (imaging) sui pazienti arruolati. Ne consegue che non è stato possibile stratificare i gruppi di trattamento per la presenza di disfunzione ventricolare sinistra ed è possibile che circa il 75% dei soggetti selezionati con coronaropatia nota potesse averla. È possibile che in alcuni casi la terapia con empaglifozin sia stata capace di prevenire lo scompenso cardiaco ma anche che in altri casi i soggetti trattati avessero già una disfunzione ventricolare sinistra. Va inoltre considerato che il trattamento con empaglifozin si è dimostrato in grado di ridurre l'incidenza o il peggioramento della nefropatia o la comparsa di microalbuminuria. Non è noto se tali *effetti renali* siano dovuti al miglioramento della perfusione cardiaca e principalmente alle modifiche dell'emodinamica renale di cui sopra.

Prospettive future

I trials sulla mortalità cardiovascolare più recenti hanno evidenziato come nei soggetti con diabete mellito di tipo 2 ad altro rischio cardiovascolare con

evento cardiovascolare già noto molecole come gli inibitori degli SGLT2 o gli incretino-mimetici rappresentino una terapia non più strettamente diabetologica ma parallelamente *cardiologica* il cui effetto, non sempre di classe, è in grado di influenzare positivamente sia la mortalità globale che quella per eventi singoli quali IMA o ictus. Non è del tutto chiaro, ed è differente per classe di farmaco e all'interno della stessa per tipo di farmaco, quali siano i meccanismi che stanno alla base di tale diversità di azione. Dall'analisi dei dati emerge come i risultati degli studi siano applicabili ai soggetti con DM 2 con malattia cardiovascolare e come tale anche il ruolo sulla riduzione della mortalità cardiovascolare rispetto ad altri farmaci vada ulteriormente chiarito. I dati non possono inoltre, sebbene alcuni studi in corso ne chiariranno il ruolo (DECLARE-TIMI58, NCT01730534), essere applicati ai soggetti diabetici di tipo 2 senza malattia cardiovascolare nota.

Bibliografia

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229–234, 1998.
2. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
3. Rury R, Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul, Ph.D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil, F.R.C.P. *N Engl J Med* 2008; 359:1577-1589
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
5. Calles-Escandon J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al. Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:721-727
6. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-2572.
7. William Duckworth, M.D., Carlos Abraira, M.D., Thomas Moritz, M.S., Domenic Reda, Ph.D., Nicholas Emanuele, M.D., Peter D. Reaven, M.D., Franklin J. Zieve, M.D., Ph.D., Jennifer Marks, M.D., Stephen N. Davis, M.D., Rodney Hayward, M.D., Stuart R. Warren, J.D., Pharm.D., Steven Goldman, M.D., Madeline McCarren, Ph.D., M.P.H., Mary Ellen Vitek, William G. Henderson, Ph.D., and Grant D. Huang, M.P.H., Ph.D., for the VADT Investigators* Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129-139
8. Peter Gæde, M.D.,D.M.Sc., Henrik Lund-Andersen, M.D., D.M.Sc., Hans-Henrik Parving, M.D., D.M.Sc.,

- and Oluf Pedersen, M.D., D.M.Sc. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2008; 358:580-591.
9. Bernard Charbonnel, John Dormandy, Erland Erdmann, Massimo Massi-Benedetti, Allan Skene The Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events (PROactive). *Diabetes Care* Jul 2004, 27 (7) 1647-1653; DOI: 10.2337/diacare.27.7.1647
 10. Jennifer B. Green, M.D., M. Angelyn Bethel, M.D., Paul W. Armstrong, M.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., Samuel S. Engel, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Robert Josse, M.B., B.S., Keith D. Kaufman, M.D., Joerg Koglin, M.D., Scott Korn, M.D., John M. Lachin, Sc.D., Darren K. McGuire, M.D., M.H.Sc., Michael J. Pencina, Ph.D., Eberhard Standl, M.D., Ph.D., Peter P. Stein, M.D., Shailaja Suryawanshi, Ph.D., Frans Van de Werf, M.D., Ph.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., and Rury R. Holman, M.B., Ch.B., for the TECOS Study Group* Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:232-242
 11. Benjamin M. Scirica, Eugene Braunwald, Itamar Raz, Matthew A. Cavender, David A. Morrow, Petr Jarolim, Jacob A. Udell, Ofri Mosenzon, KyungAh Im, Amarachi A. Umez-Eronini, Pia S. Pollack, Boaz Hirshberg, Robert Frederich, Basil S. Lewis, Darren K. McGuire, Jaime Davidson, Ph. Gabriel Steg, Deepak L. Bhatt and for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators* Heart Failure, Saxagliptin, and Diabetes Mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial *Circulation*. 2014;130:1579-1588
 12. Walter N. Kernan, M.D., Catherine M. Viscoli, Ph.D., Karen L. Furie, M.D., M.P.H., Lawrence H. Young, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., Mark Gorman, M.D., Peter D. Guarino, Ph.D., Anne M. Lovejoy, P.A.-C., Peter N. Peduzzi, Ph.D., Robin Conwit, M.D., Lawrence M. Brass, M.D., Gregory G. Schwartz, M.D., Ph.D., Harold P. Adams, Jr., M.D., Leo Berger, M.D., Antonio Carolei, M.D., Wayne Clark, M.D., Bruce Coull, M.D., Gary A. Ford, M.B., B.Chir., Dawn Kleindorfer, M.D., John R. O'Leary, M.A., Mark W. Parsons, M.D., Peter Ringleb, M.D., Souvik Sen, M.D., J. David Spence, M.D., David Tanne, M.D., David Wang, M.D., and Toni R. Winder, M.D., for the IRIS Trial Investigators† Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016; 374:1321-1331.
 13. Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., and John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322.
 14. Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Brian Claggett, Ph.D., Rafael Diaz, M.D., Kenneth Dickstein, M.D., Ph.D., Hertz C. Gerstein, M.D., Lars V. Køber, M.D., Francesca C. Lawson, M.D., Lin Ping, M.D., Xiaodan Wei, Ph.D., Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H., Aldo P. Maggioni, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Ph.D., Jeffrey L. Probstfield, M.D., Matthew C. Riddle, M.D., Scott D. Solomon, M.D., and Jean-Claude Tardif, M.D., for the ELIXA Investigators* Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373:2247-2257.
 15. Bernard Zinman, M.D., Christoph Wanner, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Erich Bluhmki, Ph.D., Stefan Hantel, Ph.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Theresa Devins, Dr.P.H., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Silvio E. Inzucchi, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128.
 16. Christoph Wanner, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., John M. Lachin, Sc.D., David Fitchett, M.D., Maximilian von Eynatten, M.D., Michaela Mattheus, Dipl. Biomath., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J. Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., and Bernard Zinman, M.D., for the EMPA-REG OUTCOME Investigators* Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375:323-334.
 17. Bruce Neal, M.B., Ch.B., Ph.D., Vlado Perkovic, M.B., B.S., Ph.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Greg Fulcher, M.D., Ngozi Erondu, M.D., Ph.D., Wayne Shaw, D.S.L., Gordon Law, Ph.D., Mehul Desai, M.D., and David R. Matthews, D.Phil., B.M., B.Ch., for the CANVAS Program Collaborative Group* Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes June 12, 2017 DOI: 10.1056/NEJM oa1611925.
 18. Kosiborod et al Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on SGLT-Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029190