



Area tematica: Valutazione dell'impatto di interventi orientati a migliorare sicurezza e qualità delle cure.

La gestione del paziente con insufficienza cardiaca e diabete: l'insulina può essere un problema?

Responsabile del Progetto: Dott.ssa Lidia Staszewsky, Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano.

Ricercatori coinvolti nel Progetto e Centro Coordinatore: Dott. Roberto Latini, Capo Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare; Serge Masson, PhD, Capo Unità di Endocrinologia Cardiovascolare; Enrico Nicolis, MSci, Gestione dati; Michela Magnoli, MSci, Statistica; Antonella Vasamì, Segreteria Organizzativa

Milano, 28 aprile, 2017

IRCCS – Decreto Ministeriale 18 gennaio 2013 (Gazzetta Uff. N. 34 del 9/2/2013)

*I CONTRIBUTI PER LA RICERCA VERSATI ALL'ISTITUTO SONO FISCALMENTE DEDUCIBILI DAL REDDITO (Gazzetta Uff. N. 79 del 4/4/2015)
FONDAZIONE PER RICERCHE ERETTA IN ENTE MORALE, D.P.R. 361 DEL 5/4/1961 - REGISTRO PERSONE GIURIDICHE PREFETTURA MILANO N.227
CONTO CORRENTE POST. N.58337205 - COD. FISC. E PARTITA IVA 03254210150 - ANAGRAFE NAZIONALE RICERCHE COD.G1690099*

Istituto con sistema di gestione qualità UNI EN ISO 9001:2008 certificato da Certiquality

(Il dettaglio delle attività oggetto del certificato N. 6121 è disponibile sul sito <http://www.marionegri.it/mn/it/sezioni/formazione/index.html>)

ABSTRACT

Importanza del progetto: L'insufficienza cardiaca (IC) e il diabete mellito (DM) sono due malattie con un significativo impatto sulla salute della popolazione del nostro Paese. I soggetti più compromessi sono gli anziani, un sottogruppo di popolazione in cui la frequenza del DM è aumentata significativamente in Italia e in tutti i Paesi occidentali. La coesistenza di IC e DM è molto frequente; causando un aumento del rischio di morte e di eventi cardiovascolari (CV). Nonostante i pazienti diabetici con IC rispondano alla terapia raccomandata per la IC, il controllo efficace e sicuro della glicemia è un problema clinico spesso di difficile soluzione e con un probabile aumento di eventi CV da parte della terapia ipoglicemizzante. Recentemente studi clinici hanno dimostrato che gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2), l'empaglifozin, e due farmaci analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1), liraglutide e semaglutide, potrebbero non solo permettere un adeguato controllo della glicemia, ma anche diminuire il rischio di ospedalizzazione per IC e di mortalità CV nei pazienti diabetici. Diventa in questo modo necessario confrontare in questi pazienti gli effetti di queste nuove terapie con le terapie ipoglicemizzanti tradizionali con particolare attenzione all'insulina. Questo farmaco, utilizzato in un terzo dei pazienti diabetici con IC, presenta tra i suoi effetti indesiderati, aumento di peso/congestione e ipoglicemia, che possono complicare la funzione cardiaca già compromessa dalla IC con cali di contrattilità miocardica e aritmie maligne. Recentemente si sommano gli studi i cui risultati suggeriscono un'associazione, tra insulina e un aumentato rischio di eventi CV, indipendentemente della gravità dei pazienti.

Obiettivi e disegno: Nonostante la sua importanza, il rapporto beneficio/rischio dell'insulina rimane non ben definito, in particolare in pazienti fragili come gli anziani con IC. La disponibilità di farmaci ipoglicemizzanti, che per la prima volta sembrano non aumentare il rischio di eventi cardiovascolari, ma addirittura di ridurre la mortalità e i ricoveri per IC, offre la opportunità di valutare gli effetti dell'insulina rispetto agli ipoglicemizzanti vecchi e nuovi su

- a. frequenza di episodi ipoglicemici gravi, variabilità glicemica e aumento del peso corporeo (Triade) (obiettivo primario);
- b. gravità dell'IC, le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e per ogni causa, la mortalità cardiovascolare e non;
- c. concentrazione plasmatica di NT-proBNP e urinaria di albumina (microalbuminuria).

Considerata la complessità del problema e la necessità di grandi numeri di pazienti per uno studio definitivo, la presente proposta presenta uno studio a carattere esplorativo su 200 pazienti, che potrà quindi, in base ai suoi risultati, orientare il disegno di studi di maggiori dimensioni.

BACKGROUND E RAZIONALE

L'insufficienza cardiaca (IC) è una malattia che ha un alto impatto sulla Salute Pubblica non solo per la sua elevata frequenza, circa 420 milioni di persone nel mondo ne soffrono, ma anche per l'aumento della sua incidenza dovuto principalmente alla crescita della popolazione anziana (Ambrosy AP, 2014). L'IC è la più frequente causa di ospedalizzazione e di disabilità nei soggetti >65 anni di età (Christiansen MN, 2017) con una mortalità a 5 anni comparabile a quella dei pazienti con diagnosi delle più frequenti neoplasie (Stewart S, 2010). La prevalenza e incidenza di alcuni fattori di rischio della malattia stanno cambiando negli ultimi anni, e uno degli esempi più significativi è il diabete mellito di tipo 2 (Mozaffarian D, 2016). In Italia circa 3 milioni di individui soffrono di diabete. La prevalenza della malattia risulta in continuo aumento, dal 3.9 nel 2001 al 5.4% nel 2012 (<http://www.istat.it/it/files/2012/09/Il-diabete-in-Italia.pdf>) in particolare dati riguardanti la regione Lombardia segnalano un aumento della prevalenza del 40% dal 2000 (3.0%) al 2007 (4.2%)(www.ibdo.it/pdf/Diabetes-Report-2014.pdf). Il DM rappresenta così un altro importante problema di Salute della popolazione, soprattutto in quella anziana; risultati a livello nazionale mostrano che il 15.2% dei soggetti tra 65 e 74 anni ed il 20.3% dei soggetti ultra75enne ne soffrono.. Il diabete è una malattia cronica progressiva associata a una elevata morbi-mortalità principalmente di tipo cardiovascolare (Roger VL 2012, Baviera et al dati Regione Lombardia). Una delle comorbidità più rilevanti è la insufficienza cardiaca, descritta come la seconda più frequente malattia cardiovascolare preceduta solo dall'arteriopatia periferica (Shah AD, 2015). Non solo, DM e prediabete sono cause di una peggiore evoluzione dell'IC con un rischio di morte due volte maggiore in confronto ai pazienti con IC senza diabete (De Groote P, 2004;, Pocock SJ, 2006; Barlera S 2013,) e nonostante i pazienti diabetici con IC rispondano alla terapia raccomandata per la insufficienza cardiaca, il controllo efficace e sicuro della glicemia è un problema clinico spesso di difficile soluzione (Gilbert and Krum, 2015). Inoltre, la relazione tra compenso glico-metabolico ed incidenza di complicanze croniche del diabete è complessa: studi osservazionali e di intervento farmacologico hanno dimostrato che il controllo della glicemia può migliorare le complicanze microvascolari, mentre quelle macrovascolari diminuiscono solo marginalmente senza che la mortalità cardiovascolare si riduca (Rossi MC, 2015). In altre parole, ad oggi non esistono evidenze solide su terapie efficaci nel minimizzare l'aumento del peso corporeo (ritenzione di liquidi), controllare la variabilità glicemica e il rischio di ipoglicemia, triade determinante nella comparsa di eventi ischemici e di insufficienza cardiaca (Stratton IM, 2000, Palmer SC, 2016).

La metformina è considerato il farmaco ipoglicemizzante d'elezione nei pazienti diabetici con IC secondo le linee guida; è controindicata in caso di severa insufficienza renale o insufficienza epatica (Eurich DT, 2013, Palmer SC, 2016). Recentemente studi clinici hanno dimostrato che gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2), l'empaglifozin, e due farmaci analoghi del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) di lunga-durata d'azione, liraglutide e semaglutide, sono farmaci sicuri rispetto alla comparsa di eventi cardiovascolari e addirittura potrebbero diminuire il rischio di ospedalizzazione per IC e di mortalità

cardiovascolare nei pazienti con diabete e IC (Zinman B, 2015; Marso SP, 2016; Marso SP 2016; Fitchett D, 2016].

E' necessario valutare gli effetti cardiovascolari delle terapie ipoglicemizzanti nei pazienti diabetici con IC alla luce di questi nuovi farmaci e con particolare attenzione all' insulina (Eurich DT, 2008; Gilbert RE and Krum H, 2015; Hippiseley-Cox J & Coupland C, 2016) un farmaco utilizzato da decenni in almeno un terzo di tutti i diabetici (Inzucchi SE, 2015; Garber AJ, 2016), ma che possiede, come tutti i farmaci, effetti indesiderati, come aumentare la ritenzione di sodio e fluidi, con conseguente aumento del peso corporeo, provocare episodi di grave ipoglicemia, che possono complicare la funzione cardiaca già compromessa dalla IC con cali di contrattilità miocardica (Fisher BM, 1990) e aritmie maligne (Hanefeld M, 2016). I risultati degli studi suggeriscono, anche se non in modo concorde, che l'aumentato rischio associato alla terapia insulinica, per la comparsa o peggioramento dell'IC e per il conseguente aumento di morbi-mortalità, potrebbe non essere più considerato solamente la conseguenza di un bias di prescrizione (l'insulina viene data ai pazienti più gravi e con diabete di maggiore durata) (Gilbert RE and Krum H, 2015; Hippiseley-Cox J & Coupland C, 2016; Hippiseley-Cox J & Coupland C, 2016), ma un fattore di rischio indipendente.

Un particolare interesse presentano i risultati degli studi su semaglutide e liraglutide, sopracitati. La percentuale di pazienti trattati con insulina al basale era simile nel gruppo placebo e in quello trattato con i nuovi composti, mentre nel corso dello studio le nuove prescrizioni di insulina erano due volte più numerose nel gruppo placebo in confronto al gruppo con trattamento attivo (tabella) (Cosmi F, 2017). Questo fa supporre che liraglutide e semaglutide ridurranno la necessità di prescrivere insulina.

Frequenza di prescrizioni d'insulina (% di pazienti) all'ingresso e iniziata durante lo studio per gruppo di trattamento negli studi SUSTAIN-6 e LEADER.				
	All'ingresso		Iniziata durante lo studio	
	Trattamento attivo	Placebo	Trattamento attivo	Placebo
LIRAGLUTIDE	43,7	45,6	28,8	43,2
SEMAGLUTIDE 0.5 mg/die	58,0	58,0	10,3	24,8
SEMAGLUTIDE 1.0 mg/die	58,0	58,1	8,5	23,2

Nonostante la sua importanza il rapporto beneficio/rischio dell'insulina rimane non ben definito, in particolare in pazienti fragili come gli anziani con IC. Infatti, non è mai stato valutato da uno studio

prospettico, anche a causa delle difficoltà intrinseche: non sarebbe eticamente accettabile randomizzare pazienti a insulina o placebo.

Per questo l'obiettivo di questa ricerca sarà valutare in pazienti anziani con IC cronica e diabete

- a) La frequenza di episodi ipoglicemici severi, variabilità glicemica e aumento del peso corporeo (Triade) in pazienti trattati solo con ipoglicemizzanti orali, con insulina da sola o in associazione ad ipoglicemizzanti orali e in quelli trattati con empaglifozin/liraglutide (*obiettivo primario*)
- b) La gravità dell'IC, le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, e per ogni causa e la mortalità cardiovascolare e non nei diversi gruppi.
- c) La concentrazione plasmatica di NT-proBNP e urinaria di albumina (microalbuminuria) nei diversi gruppi in studio.

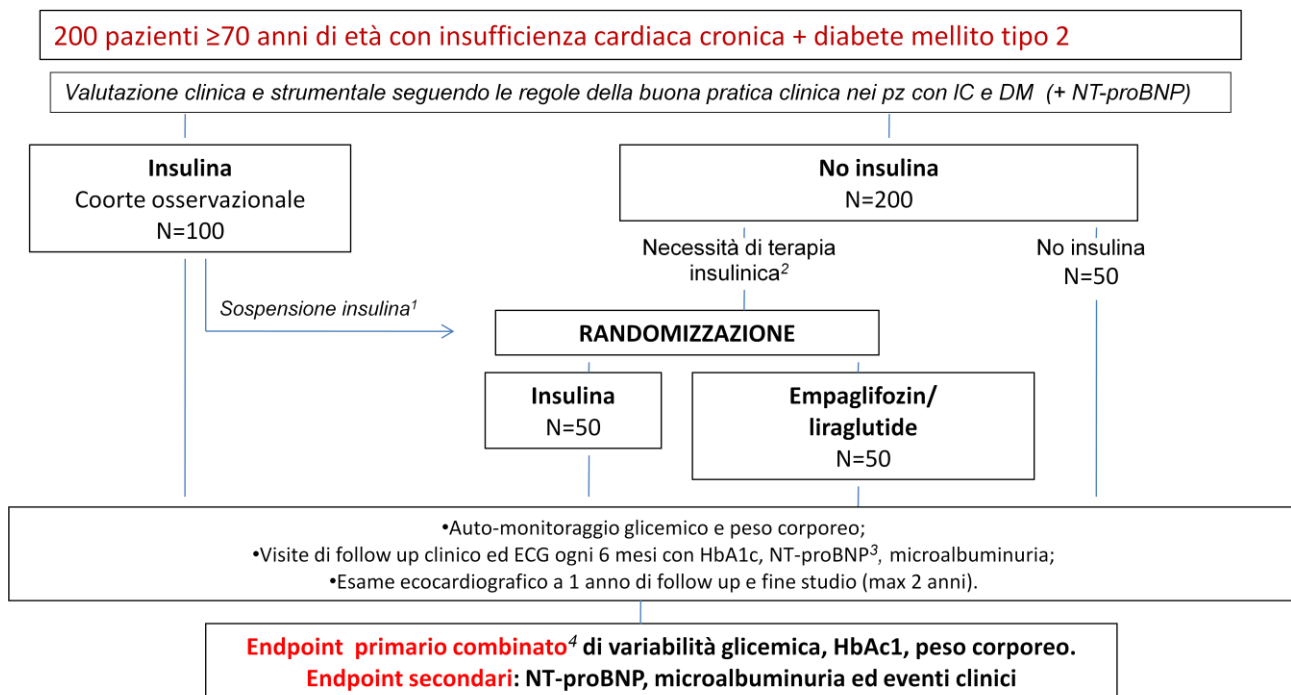
Considerata la complessità del problema e la necessità di grandi numeri di pazienti per uno studio definitivo, la presente proposta presenta uno studio a carattere esplorativo, che potrà quindi, in base ai suoi risultati, orientare il disegno di studi di maggiori dimensioni.

PAZIENTI E METODI

Pazienti diabetici con IC cronica di qualunque causa, almeno 70 anni di età (N=200), identificati negli ambulatori o reparti di 3 Servizi di Cardiologia della Regione Lombardia (Treviglio, Passirana di Rho e Desio), saranno suddivisi in tre gruppi, in base alle loro caratteristiche (vedi flow-chart dello studio):

- 1) Pazienti trattati con insulina (n=50): pazienti in terapia con insulina da sola o in associazione,
- 2) Pazienti trattati con ipoglicemizzanti orali senza insulina suddivisi in:
 - a) pazienti che non avranno mai necessità di insulina nel corso del follow-up (n=50);
 - b) pazienti che durante il follow-up richiederanno terapia con insulina saranno randomizzati a insulina (n=50) o nuovi ipoglicemizzanti (empaglifozin o liraglutide) (n=50). Considerata la impossibilità di prevedere con esattezza quanti pazienti richiederanno insulina nel corso del primo anno di studio, verrà proposta a pazienti già in insulina la sospensione dell'insulina e la randomizzazione come sopra.

Flow chart dello studio



1: il numero di pz sarà definito in base a (1) criteri clinici di possibilità di sospensione, (2) consenso del pz e (3) numerosità dei pz da randomizzare;

2: l'incidenza attesa è di 5% annuo, stimata da dati amministrativi (Regione Puglia) e degli studi SUSTAIN-6 e LEADER;

3: NT-proBNP misurato localmente;

4: dettagli sulla costruzione dell'endpoint primario verranno presentati nel protocollo dello studio clinico.

Criteria di inclusione:

- diagnosi di insufficienza cardiaca cronica, con frazione di eiezione del ventricolo sinistro preservata o non (\leq o $>40\%$),
- diabete mellito di tipo 2, in terapia con ipoglicemizzanti,
- età ≥ 70 anni,
- autosufficienza o assistenza familiare per l'autogestione del controllo della glicemia e del peso corporeo,
- firma del consenso informato a partecipare allo studio.

Criteria di esclusione

- aspettativa di vita < 2 anni
- impossibilità di eseguire visite di follow-up durante lo studio (es: residenza distante dal centro)
- partecipazione in un altro studio d'intervento e non.

All' ingresso si raccoglieranno dati relativi alla storia clinica del paziente e terapie farmacologiche in atto, saranno eseguiti visita clinica, controllo del peso corporeo, prelievo di sangue e urina, elettrocardiogramma, ecocardiogramma. Gli stessi controlli clinici, di laboratorio e strumentali saranno ripetuti ogni 6 mesi, mentre l'ecocardiogramma sarà ripetuto a 12 mesi e a fine studio (vedi sotto Tabella: **Tempistiche delle diverse procedure durante lo studio**).

Tempistiche delle diverse procedure durante lo studio				
Clinica esami di laboratorio e strumentali	All'ingresso	Follow up 6 mesi	Follow up 12 mesi	Fine Studio
Firma del Consenso Informato	√	-	-	-
Esame clinico	√	√	√	√
Endpoints	√	√	√	√
Ecocardiogramma	√	-	√	√
Esami del sangue di routine (inclusi emocromo, urea, creatinina, elettroliti, glicemia, HbA1c, colesterolo totale e HDL, LDL, enzimi epatici, NT-proBNP)	√	√	√	√
Esami dell'urina	√	√	√	√
Microalbuminuria	√	√	√	√
Pressione arteriosa*	√	√	√	√
Frequenza cardiaca*	√	√	√	√
Peso corporeo*	√	√	√	√
Eventi avversi e documenti SUSARs	√	√	√	√
*: controlli eseguiti anche dal paziente in modo autonomo e registrate in tabelle ad hoc da consegnare al medico durante le visite di follow up				

Note

- Automonitoraggio giornaliero 2h post-prandiale con i dispositivi ad hoc distribuiti dal SSN

- Automonitoraggio settimanale della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, e del peso corporeo. Controlli da aggiungere a quelli indicati dallo specialista o dal medico curante sia per il l'IC che per il DM.

- Ogni paziente sarà informato e gli sarà distribuito materiale illustrativo relativo ai segni, sintomi e situazione che richiedono una consulta telefonica con il reparto di Cardiologia di riferimento.

ENDPOINT DELLO STUDIO

End point primario

- *Ipoglicemia sintomatica e non: proporzione di pazienti con ipoglicemie sintomatiche e non (glicemia <70 mg/dL).*
- *Variabilità glicemica* : frequenza ed ampiezza o entità delle deviazioni attorno alla media dei valori glicemici di un paziente (valori di riferimento: glicemia postprandiale <160 mg/dL; deviazione standard <40 mg/dL di almeno 2 misurazioni giornaliere per 14 giorni al mese (De Micheli 2007).
- *Aumento del peso corporeo*: Incremento ponderale di ≥ 2 kg in meno di 7 giorni. Il peso dei pazienti durante tutta la durata dello studio sarà analizzato in continuo e si valuteranno le differenze del suo andamento temporale nei diversi gruppi. Saranno anche prese in considerazione le eventuali variazioni della terapia diuretica ed ipoglicemizzante.

End point secondari

- *Mortalità totale,*
- *Mortalità cardiovascolare e non cardiovascolare,*
- *Ospedalizzazioni per causa cardiovascolare,*
- *Ospedalizzazioni per scompenso cardiaco,*
- *Infarto miocardico acuto o altra sindrome coronarica acuta,*
- *Ictus,*
- *Amputazioni.*

HbA_{1c}, *NT-proBNP* saranno misurati nei laboratori di chimica clinica locali. L'albumina urinaria sarà misurata su un campione spot raccolto in occasione della visita presso un laboratorio centralizzato (*microalbuminuria*). La documentazione relativa agli eventi endpoint dello studio dovrà essere inviata alla Segreteria Scientifica ed Organizzativa dello studio, Dipartimento Cardiovascolare dell'IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano, in modo da essere validata dal Comitato di Validazione degli Eventi.

Randomizzazione

La randomizzazione avverrà via Web e il responsabile della gestione complessiva sarà il Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare dell'IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano.

Raccolta dati, database dello studio e monitoraggio dei centri

I dati saranno raccolti dai singoli ricercatori ed inseriti in una scheda elettronica (eCRF) online. I dati inseriti saranno disponibili in tempo reale per la visualizzazione e monitoraggio da parte della Segreteria Scientifica ed Organizzativa dello studio. Il responsabile della gestione dei dati dello studio sarà il Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare dell'IRCCS – Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri”, Milano. I Centri e i dati relativi allo studio saranno monitorizzati da un monitor clinico certificato.

ESPLICITAZIONE DEGLI ELEMENTI INNOVATIVI DELLA RICERCA E DELLA SUA POTENZIALE RILEVANZA

La principale originalità di questo studio è valutare in modo prospettico meccanismi che intervengono in un possibile peggioramento dello scompenso cardiaco in pazienti trattati con insulina rispetto a una terapia con (a) ipoglicemizzanti orali tradizionali e (b) con i nuovi ipoglicemizzanti empaglifozin/liraglutide. Le premesse di questo progetto risiedono nei risultati di uno studio in corso all'Istituto Mario Negri che possono essere sintetizzati come segue:

- 1) Una analisi dei dati amministrativi della regione Puglia nei 103857 soggetti diabetici identificati nell'anno 2008, 33643 (32.4%) che avevano anche IC. In questi pazienti la terapia con insulina da sola o in combinazione ad un'altra terapia ipoglicemizzante risultava associata a un significativo aumento del rischio di morte e di ri-ospedalizzazione (OR [95% IC]: 2.73 [2.56-2.92] e 1.68 [1.57-1.80] rispettivamente) a 5 anni.
- 2) Una meta-analisi di 4 grandi trial sulla insufficienza cardiaca, ha mostrato un aumento di mortalità attribuibile a insulina.

Solo uno studio prospettico permetterà di raccogliere in modo omogeneo e affidabile le caratteristiche cliniche e le terapie, così come i dati relativi alla storia e al tempo d'inizio del diabete e dell'IC. Si potranno valutare nello stesso gruppo di pazienti tutti i fattori di rischio di morbi-mortalità e i fattori intercorrenti che gli studi retrospettivi prima segnalati hanno valutato, ma in modi, tempi di osservazione e pazienti diversi. Considerata la complessità del problema, l'assenza di studi analoghi pubblicati e la necessità di grandi numeri di pazienti per effettuare uno studio clinico definitivo, lo studio avrà un carattere esplorativo, che potrà quindi, in base ai suoi risultati, orientare il disegno di studi di maggiori dimensioni.

AGENDA DEL PROGETTO

		Tempistica*
Stesura definitiva Protocollo/documenti/Approvazione Comitati Etici		01/09/2017 – 28/02/2018
Fase di reclutamento pazienti	Inizio	01/03/2018 – 28/02/2019
	Fine	
Fine follow up		28/02/2020
Chiusura dei centri, analisi e presentazione dei dati		01/03/2020 – 31/08/2020
Durata totale del progetto		3 anni
* I tempi decorrono da una ipotetica approvazione del progetto da parte della Fondazione Casiraghi il 01/09/2017		

Dopo la stesura di un protocollo di studio dettagliato e la preparazione delle schede raccolta dati, lo studio potrà essere avviato in ogni Centro partecipante a seguito dell'autorizzazione ottenuta dai rispettivi Comitati Etici.

BUDGET

	Descrizione	Costi , euro
Raccolta dati	-	2.500
Analisi statistica e data management	-	6.500
Monitoraggio durante lo studio	Numero di visite ai centri: n=3 Centri partecipanti: n=3	6.100
Incontri con i ricercatori: inizio studio, al secondo anno, fine studio-presentazione risultati	Apertura dello studio, a 1 anno e presentazione dei risultati, n=3	1.500
Altre spese	Assicurazione	10.000
Spese di pubblicazione	Pubblicazioni open Access	2.000
Personale	Ricercatore senior 10% Borsista, data manager per centri partecipanti x 3	10.500 45.000
Overhead (calcolata dopo esclusione compenso ai data manager)	-	5.865
Totale spese	-	89.965

Dettagli spesa attesa per anno di studio	1^{mo} anno	2^{do} anno	3^{zo} anno	Totale (euro)
Raccolta dati (es.:eCRF)	1500	500	500	2.500
Analisi statistica e data management	2000	1500	3000	6.500
Monitoraggio durante lo studio	2000	2000	2100	6.100
Incontri con i ricercatori	500	500	500	1.500
Altre spese -Assicurazione	3333	3333	3333	10.000
Spese di pubblicazione			2000	2.000
Personale	3.500	3.500	3.500	10.500
	15.000	15.000	15.000	45.000
Overhead (calcolata dopo esclusione compenso ai data manager)	1925	1700	2240	5.865
Totale spese	29.758	28.033	32.173	89.965

ACCORDI DI COLLABORAZIONE STIPULATI IN RELAZIONE AL PROGETTO PRESENTATO CON ALTRE ORGANIZZAZIONI PUBBLICHE ITALIANE

Verranno stipulate convenzioni con le AAST di ciascuno dei 3 Centri Clinici partecipanti finalizzate a sostenere un collaboratore di ricerca presso ciascuna unità operativa con un contributo di circa 15000 euro lordi.

- UOC Cardiologia, Ospedale di Treviglio,
- UOC Cardiologia Riabilitativa, Presidio Ospedaliero di Passirana, Rho,
- Presidio Ospedaliero di Desio, SC di Cardiologia-Utic.

I nuovi farmaci in studio verranno forniti gratuitamente ai Centri, grazie a donazioni da parte delle Aziende produttrici. Non sono previsti trattamenti/esami strumentali al di fuori della normale assistenza di questi pazienti nell'ambito del SSN.

COLLABORAZIONI CON ENTI O AZIENDE PRIVATE

Non è prevista nessuna collaborazione con aziende private.

BIBLIOGRAFIA

<http://www.istat.it/it/files/2012/09/Il-diabete-in-Italia.pdf>

<https://www.ibdo.it/pdf/Diabetes-Report-2014.pdf>

ADVANCE Collaborative Group., Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompoint S, de Galan BE, Joshi R, Travert F. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2560-72.

Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, Nodari S, Lam CS, Sato N, Shah AN, Gheorghiade M. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1123-33.

Barlera S, Tavazzi L, Franzosi MG, Marchioli R, Raimondi E, Masson S, Urso R, Lucci D, Nicolosi GL, Maggioni AP, Tognoni G; GISSI-HF Investigators.. Predictors of mortality in 6975 patients with chronic heart failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial: proposal for a nomogram. *Circ Heart Fail.* 2013 ;6:31-9.

Baviera M, Avanzini F, Marzona I, Tettamanti M, Vannini T, Cortesi L, Fortino I, Bortolotti A, Merlino L, Trevisan R, Roncaglioni MC. Cardiovascular complications and drug prescriptions in subjects with and without diabetes in a Northern region of Italy, in 2002 and 2012. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27:54-62.

Cosmi F, Bianco C, Mollaioli M, Aimi M, Corbacelli C, Ricca M. Edematogenic syndrome in diabetics treated with insulin: a little-known complication. *Minerva Med.* 1986;77:171-174.

Cosmi F, Cosmi D, Savino K, Ambrosio G. Insulin therapy may hasten congestive heart failure in cardiac patients: case series and review of the literature. *G Ital Cardiol.* 2008;9: 509-512.

Cosmi F, Latini R, Nicolucci A. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376:890.

Christiansen MN, Køber L, Weeke P, Vasan RS, Jeppesen JL, Smith JG, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Andersson C. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation.* 2017;135:1214-1223.

De Groote P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, Bauters C. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J.* 2004 ;25:656-62.

DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845–855.

De Micheli A, DiHugo E, Ceriello A. *G It Diabetol Metab* 2007;27:227-239

Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes, *N Engl J Med*, 2009, 360:129-139.

Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between bA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J.* 2006; 151: 91.

Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ.* 2007;335:497.

Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Johnson JA, Tjosvold L, Vanderloo SE, McAlister FA. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail.* 2013;6:395-402.

Felker GM, O'Connor CM, Braunwald E for the Heart Failure Clinical Research Network Investigators. Loop Diuretics in Acute Decompensated Heart Failure. A Necessary Evil? *Circ Heart Fail.* 2009;2:56-62.

Fisher BM, Gillen G, Hepburn DA, Dargie HJ, Frier BM. Cardiac responses to acute insulin-induced hypoglycemia in humans. *Am J Physiol.* 1990;258(6 Pt2):H1775-9.

Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Hantel S, Salsali A, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1526-34.

Gibson RB, Larimer RN. Generalized edema immediately following insulin control in diabetes mellitus. *JAMA.* 1925; 84: 491-492.

Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet.* 2015;385:2107-17.

Hanefeld M, Frier BM, Pistrosch F. Hypoglycemia and Cardiovascular Risk: Is There a Major Link? *Diabetes Care.* 2016;39 Suppl 2:S205-9.

Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of amputation, blindness, severe kidney failure, hyperglycaemia, and hypoglycaemia: open cohort study in primary care. *BMJ.* 2016;352:i1450.

Hippisley-Cox J, Coupland C. Diabetes treatments and risk of heart failure, cardiovascular disease, and all cause mortality: cohort study in primary care. *BMJ.* 2016;354:i3477.

Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016 Sep 15.

Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.

Writing Group Members., Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, Das SR, de Ferranti S, Després JP, Fullerton HJ, Howard VJ, Huffman MD, Isasi CR, Jiménez MC, Judd SE, Kissela BM, Lichtman JH, Lisabeth LD, Liu S, Mackey RH, Magid DJ, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Muntner P, Mussolino ME, Nasir K, Neumar RW, Nichol G, Palaniappan L, Pandey DK, Reeves MJ, Rodriguez CJ, Rosamond W, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Woo D, Yeh RW, Turner

MB; American Heart Association Statistics Committee.; Stroke Statistics Subcommittee.. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:447-54.

Nicolucci A, Pintaudi B, Rossi MC, Messina R, Dotta F, Frontoni S, Caputo S, Lauro R. The social burden of hypoglycemia in the elderly. *Acta Diabetol*. 2015;52:677-85.

Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, Johnson DW, Tonelli M, Craig JC, Maggo J, Gray V, De Berardis G, Ruospo M, Natale P, Saglimbene V, Badve SV, Cho Y, Nadeau-Fredette AC, Burke M, Faruque L, Lloyd A, Ahmad N, Liu Y, Tiv S, Wiebe N, Strippoli GF. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:313-24.

Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:65-75.

Preiss D, Zetterstrand S, McMurray JJ, Ostergren J, Michelson EL, Granger CB, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA, Gerstein HC, Sattar N; Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity Investigators. Predictors of development of diabetes in patients with chronic heart failure in the Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Diabetes Care*. 2009;32:915-20.

Reusch JE, Manson JE. Management of Type 2 Diabetes in 2017: Getting to Goal. *JAMA*. 2017 ;317:1015-1016.

Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:188-97.

Rossi MC, Candido R, Ceriello A, Cimino A, Di Bartolo P, Giorda C, Esposito K, Lucisano G, Maggini M, Mannucci E, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Scardapane M, Vespasiani G. Trends over 8 years in quality of diabetes care: results of the AMD Annals continuous quality improvement initiative. *Acta Diabetol*. 2015;52:557-71.

Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, Deanfield J, Smeeth L, Timmis A, Hemingway H. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:105-13.

Stewart S, Ekman I, Ekman T, Odén A, Rosengren A. Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1 162 309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:573-80.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.