

farmacología Cardiovascular 59

Publicación independiente de Farmacología y Fisiopatología cardiovascular aplicada | AÑO 20 | N° 59 | SEGUNDA ETAPA | FEBRERO DE 2024

ISSN 2344-9799

Gliflozinas en añosos: una revisión narrativa

Ezequiel J Zaidel, Silvina L Cacia

Tratamiento farmacológico combinado entre inhibidores SGLT2 y análogos del receptor de GLP1. Interacciones, beneficios

Sol C. Song, Ezequiel J Zaidel



Farmacología Cardiovascular

Publicación independiente de Farmacología
y Fisiopatología cardiovascular aplicada.

Editorial Sciens

Av. García del Río 2585 - Piso 12 - Dto. A - CABA (C1429DEB)
Tel/Fax. (54 11) 2092 1646
www.sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

Director

Luis María Zieher (†)

Director Asociado

Pablo Terrens

Editores

Pedro Forcada
Héctor Alejandro Serra
Ernesto Miguel Ylarri
Ezequiel José Zaidel

Sumario

Artículos y revisiones

4 | Gliflozinas en añosos: una revisión narrativa

Ezequiel J Zaidel, Silvina L Cacia

Las enfermedades cardio-reno-metabólicas continúan siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad. Las gliflozinas se establecieron como fármacos de primera línea para el tratamiento de la diabetes tipo 2, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, con fracción de eyección preservada, así como la insuficiencia renal crónica. Se estima que hasta dos tercios de los sujetos añosos presentan alguna de estas condiciones. En la revisión de la literatura, tanto en sujetos mayores de 50 o de 65 años, el beneficio de las gliflozinas en comparación con placebo, no tratamiento, u otros fármacos (según el diseño de cada estudio), se mantuvo, o incluso fue más beneficioso para las gliflozinas. Si bien la participación de sujetos “muy añosos” es limitada en los ensayos clínicos aleatorizados, el beneficio de las gliflozinas parece mantenerse.

10 | Tratamiento farmacológico combinado entre inhibidores SGLT2 y análogos del receptor de GLP1. Interacciones, beneficios

Sol C. Song*, Ezequiel J Zaidel

En la última década se han introducido dos grupos de fármacos que modificaron drásticamente el pronóstico de las enfermedades cardio-reno-metabólicas, los agonistas del receptor de del péptido glucagón simil tipo 1 (ArGLP-1), y los inhibidores del cotransporte sodio glucosa tipo 2 (SGLT2i). A lo largo de esta revisión, se describen los beneficios de cada uno, y los escenarios de posible sinergismo entre ambos grupos de fármacos, tanto hipotéticamente como demostrados en ensayos clínicos aleatorizados o estudios del mundo real. Por otro lado, se describen potenciales interacciones de relevancia.

Esta publicación es realizada por docentes, investigadores y médicos asistenciales especializados en Farmacología, Fisiopatología y Clínica Cardiovascular, quienes publican sus trabajos de revisión o investigación en carácter individual e independiente.

El material publicado (trabajos, cartas al lector, comentarios) en la revista **Farmacología Cardiovascular**, representan la opinión de sus autores; y no reflejan necesariamente la opinión de la Dirección o de la Editorial de la revista.

La mención de determinadas entidades comerciales, productos o servicios en esta publicación no implica que el Director o la Editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto y sobre los contenidos de los anuncios de productos y servicios.

Registro de propiedad intelectual N° 5236446. Impreso en Artes Gráficas del Sur, Av. Australia 2924 - CABA - Argentina.

Diseño de tapa e interior DCV Leandro Otero. La revista **Farmacología Cardiovascular** es propiedad de Sciens SRL. ISSN 2344-9799.

Gliflozinas en añosos: una revisión narrativa

Ezequiel J Zaidel, Silvina L Cacia

Grupo de investigación en farmacología cardiovascular.
1ª Cátedra de farmacología, FMED UBA.

Resumen

Las enfermedades cardio-reno-metabólicas continúan siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad. Las gliflozinas se establecieron como fármacos de primera línea para el tratamiento de la diabetes tipo 2, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, con fracción de eyección preservada, así como la insuficiencia renal crónica. Se estima que hasta dos tercios de los sujetos añosos presentan alguna de estas condiciones. En la revisión de la literatura, tanto en sujetos mayores de 50 o de 65 años, el beneficio de las gliflozinas en comparación con placebo, no tratamiento, u otros fármacos (según el diseño de cada estudio), se mantuvo, o incluso fue más beneficioso para las gliflozinas. Si bien la participación de sujetos "muy añosos" es limitada en los ensayos clínicos aleatorizados, el beneficio de las gliflozinas parece mantenerse.

Palabras clave

Gliflozinas – SGLT2i – Diabetes – Insuficiencia cardíaca – Insuficiencia renal.

Introducción

Las enfermedades cardio - reno - metabólicas continúan siendo la principal causa de mortalidad y de morbilidad a nivel global. Dado que la prevalencia de diabetes y obesidad se encuentran en incremento, es esperable que el escenario sea similar en las próximas décadas. Es por ello por lo que, además de la prevención, el tratamiento óptimo de estas enfermedades pasa a jugar un rol fundamental, priorizando fármacos seguros y eficaces.

Por otro lado, la transición demo-epidemiológica enfrenta a la comunidad médica a la situación en que sujetos añosos o muy añosos presenten enfermedades donde los tratamientos fueron evaluados en sujetos más jóvenes, y en los que los efectos de la edad en el metabolismo y eliminación de fármacos, así como las interacciones dadas por la polimedicación a esta edad, puedan ser un desafío.

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2-i), llamados gliflozinas, se han establecido como fármacos de primera línea para el tratamiento de la diabetes tipo 2, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, con fracción de eyección preservada, así como la insuficiencia renal crónica. Entre otras cosas, reducen la mortalidad, mortalidad cardiovascular (CV), hospitalizaciones por

insuficiencia cardíaca (IC), y retrasan - enlentecen la caída usual de la tasa de filtrado glomerular (TFG) y la aparición de insuficiencia renal crónica (IRC) grave.

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión amplia en la literatura acerca de la seguridad y eficacia de la gliflozinas en sujetos mayores.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa, no sistemática, y exhaustiva de la evidencia publicada en revistas indizadas de publicaciones hasta octubre 2023, y una selección de literatura gris que incluye resúmenes de congresos, directrices - consensos, y documentos de regulaciones de entidades de salud. Se utilizaron listas de referencias para completar la búsqueda. Se clasificó la información en tres categorías: Seguridad y eficacia de las gliflozinas en sujetos mayores al ser evaluada en diabetes, insuficiencia cardíaca, e insuficiencia renal. Además, se separó a la evidencia de acuerdo con si esta provenía de ensayos clínicos aleatorizados, estudios de *real world data*, metanálisis, y estratificación por grupo etario.

Resultados

Gliflozinas en el tratamiento de enfermedades cardiometabólicas

Las estimaciones más recientes del IHME sugieren que más de un tercio de los mayores de 50 años, y la mayoría de los sujetos de más de 65 años presenta al menos una indicación clase 1 para el uso de gliflozinas.

En el metaanálisis de Nuffield y col. (Lancet 2022) se reunieron datos de más de 90.000 sujetos de los ensayos clínicos pivotaes de gliflozinas vs placebo en sujetos con DM2, ICC, o IRC. Se observó un 37% de reducción del riesgo de la progresión de IRC, similar en todas las etiologías y en sujetos con o sin DM2, con una reducción promedio del 23% del riesgo de aparición de insuficiencia renal aguda, un desenlace nunca alcanzado por otro grupo de fármacos. Por otro lado, se observó un 23% de reducción de muerte u hospitalización por ICC, beneficio homogéneo en todas las etiologías y subgrupos, alcanzando un 11% de reducción del riesgo de muerte por cualquier causa.

Diversos grupos de investigación evaluaron los motivos del tan marcado beneficio, y se consideraron efectos directos, efectos pleiotrópicos, *off-target*, y entre otros argumentos, también se refleja la presencia de ICC e IRC subclínicas tan prevalentes.

Con respecto a los efectos vasculares, el grado de certeza acerca de sus efectos indirectos es elevado en cuanto a los efectos vasodilatadores, antiinflamatorios, reducción de radicales libres, y rigidez vascular. La inhibición del SGLT2 a nivel

renal, con la consecuente natriuresis y glucosuria, provocaría activación de diferentes vías relacionadas a la protección celular, y uno de los mediadores potenciales es el intercambiador sodio-protón (NHE). Los beneficios se observaron en diferentes lechos (periférico, renal, coronario, aorta, y pulmonar), y parece observarse efecto de clase. En los últimos años se incrementó la evidencia proveniente de estudios preclínicos, donde parecen haber también efectos directos en las células endoteliales y del músculo liso vascular de diferentes órganos. Se comprobó la expresión del SGLT2 en diferentes células vasculares, en modelos murinos, porcinos, y humanos.

Diabetes

En el año 2021, la OMS incorporó a las gliflozinas en el listado de medicamentos esenciales. La documentación remitida por la federación internacional de diabetes indica en dicha publicación que “el uso de inhibidores de SGLT-2 en esta subpoblación de personas con diabetes tipo 2 reducirá la mortalidad prematura, la incidencia de infarto de miocardio, hospitalización por insuficiencia cardíaca y progresión de la nefropatía a etapa terminal. La reducción de las complicaciones tendrá un impacto significativo en el bienestar de los sujetos. Además, los inhibidores de SGLT-2 mejorarán otros parámetros clínicos importantes, incluido el control de la diabetes y el peso sin aumentar el riesgo de hipoglucemia.

Dapagliflozina par DM2 en mayores

En el estudio DECLARE -TIMI 58, de los 17.160 pacientes, 9.253 tenían <65 años, 6.811 ≥65 a <75 años y 1.096 ≥75 años. Dapagliflozina redujo consistentemente el criterio de valoración compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, con un índice de riesgo (HR) de 0,88 (IC del 95 %: 0,72; 1,07), 0,77 (0,63; 0,94) y 0,94 (0,65; 1,36) en los grupos de edad. <65, ≥65 a <75 y ≥75 años, respectivamente (valor de p de interacción 0,5277). En general, dapagliflozina no disminuyó significativamente las tasas de eventos cardiovasculares adversos mayores, con HR 0,93 (IC del 95 %: 0,81, 1,08), 0,97 (0,83, 1,13) y 0,84 (0,61, 1,15) en los grupos de edad <65, ≥65 a <75 y ≥75 años, respectivamente (valor de p de interacción 0,7352).

La reducción del riesgo relativo para el desenlace compuesto cardiorrenal secundario preespecificado osciló entre el 18% y el 28% en los diferentes grupos de edad, en forma significativa, sin heterogeneidad.

Perfil de seguridad evaluado en este ensayo clínico: La hipoglucemia grave fue menos frecuente con dapagliflozina versus placebo, con HR 0,97 (IC del 95 %: 0,58; 1,64), 0,50 (0,29; 0,84) y 0,68 (0,29; 1,57) en los grupos de edad <65, ≥65 a <75 y ≥75 años, respectivamente (valor de p de interacción 0,2107). Otros resultados de seguridad, incluidas las fracturas, depleción de volumen, cáncer, infecciones del tracto urinario y amputaciones, fueron similares entre dapagliflozina

y placebo, y se redujo la IR aguda, todo ello independientemente de la edad. Las infecciones genitales que fueron graves o llevaron a la interrupción del fármaco del estudio y la cetoacidosis diabética fueron poco comunes, pero más frecuentes con dapagliflozina versus placebo, sin heterogeneidad (valores de p de interacción 0,1058 y 0,8433, respectivamente).

Empagliflozina para DM2 en añosos

El subestudio del EMPA-REG Outcomes trial indicó que el efecto de empagliflozina en todos los desenlaces evaluados fue consistente en todas las categorías de edad ($P \geq 0,05$ para interacciones), excepto 3P-MACE. Los índices de riesgo (HR) del compuesto de muerte CV, ACV no fatal, o IAM no fatal (3P-MACE) fueron 1,04 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,84, 1,29), 0,74 (0,58, 0,93) y 0,68 (0,46, 1,00) en pacientes de <65 años, 65 a <75 años y ≥ 75 años, respectivamente ($P = 0,047$ para la interacción tratamiento por grupo de edad). Esto refleja que, a mayor edad, ¡más beneficio! Los HR de muerte CV correspondientes fueron 0,72 (IC del 95 %: 0,52; 1,01), 0,54 (0,37; 0,79) y 0,55 (0,32; 0,94), respectivamente.

Perfil de seguridad evaluado en este ensayo clínico: Las tasas de fracturas óseas, eventos adversos (EA) renales y cetoacidosis diabética fueron similares entre empagliflozina y placebo en todas las categorías de edad.

Estudios de vida real

En un análisis de toda la población de Corea del Sur, con más de 400.000 sujetos >65 años, se halló que los tratados con SGLT2i tenían menor riesgo de todos los desenlaces cardio-reno-metabólicos a dos años de seguimiento en comparación con el uso de inhibidores DPP4. El beneficio, en dicho estudio, disminuyó en el subgrupo de mayores de 75 años, y los autores propusieron a la polifarmacia y la farmacocinética como posibles motivos. El perfil de seguridad fue bueno y similar, pero se observaron más infecciones genitales, como es esperado por el mecanismo de acción de las gliflozinas.

Metaanálisis

En el metaanálisis de Karagiannis, sumando la información de estos ensayos clínicos y otros, dicotomizó el análisis en más o menos de 75 años. El autor plantea la preocupación inversa, no si es riesgoso usar gliflozinas en ancianos, sino por qué no son tan efectivos en sujetos más jóvenes.

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

En todo el espectro de insuficiencia cardíaca, en la población occidental se observa una edad de aparición que oscila entre los 65 y los 80 años. Ello hace que el análisis de fármacos estratificados por grupo etario cobre una gran importancia. Por otro lado, sólo la terapéutica usual de la IC requiere al

menos 4 a 5 fármacos, y luego los fármacos de las patologías comórbidas, creando el ambiente propicio para la aparición de interacciones adversas o incluso falta de eficacia de alguna de las terapéuticas.

Dapagliflozina

El estudio DAPA-HF fue el primer ensayo clínico en demostrar reducción de mortalidad con el uso de gliflozinas en IC.

Se aleatorizó a un total de 4.744 pacientes de 22 a 94 años (edad media, 66,3 [DE 10,9] años): 636 pacientes (13,4%) tenían <55 años, 1.242 (26,2%) tenían entre 55 y 64 años, 1.717 (36,2%) tenían entre 65 y 74 años y 1.149 (24,2%) tenían ≥ 75 años.

La reducción del desenlace primario de muerte u hospitalización por IC en cada grupo de edad fue de 13%, 29%, 24%, y 32% (P de interacción = 0,76). Se observaron beneficios consistentes para los componentes del resultado primario, mortalidad por todas las causas y síntomas. No se observó mayor tasa de EA.

Empagliflozina

El estudio EMPEROR-Reduced evaluó empagliflozina 10 mg vs placebo en pacientes sintomáticos con ICfEr con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$ y en el subestudio se realizó un análisis estratificado por edad (<65, 65-74, ≥ 75 años). El criterio de valoración principal fue una combinación de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca. De 3730 pacientes, el 38% tenía <65 años, el 35% tenía entre 65 y 74 años y el 27% tenía ≥ 75 años. En comparación con el placebo, la empagliflozina redujo consistentemente el criterio de valoración principal en los tres grupos de edad (cociente de riesgo 0,71 [intervalo de confianza del 95%: 0,57-0,89] para <65 años, 0,72 [0,57-0,93] para 65-74 años, 0,86 [0,67-1,10] para ≥ 75 años).

Los efectos de la empagliflozina también fueron consistentes en todos los grupos de edad para los criterios de valoración secundarios clave de la primera y recurrente hospitalización por IC (p -tendencia = 0,30), la tasa de disminución de la TFGe (p -tendencia = 0,78) y el compuesto renal (p -tendencia = 0,94). No se observó mayor tasa de EA.

Gliflozinas en IC y FEVI >40%

En la IC con fracción de eyección del VI mayor de 40% se encuentran la IC con fracción de eyección “realmente conservada” que suele definirse con FEVI >50%, IC con FE levemente reducida, de acuerdo con las normativas actuales entre 40 y 50%, y la IC con FE “recuperada” en sujetos que tenían menos de 40 y subieron a más de 40 y más de 10 puntos en total. En ese contexto con definiciones nuevas, sujetos con características basales muy dispersas, ha sido siempre difícil lograr demostrar que un fármaco o grupo de fármacos sea

capaz de reducir la tasa de desenlaces clínicos.

Sin embargo, los dos recientes estudios con gliflozinas, EM-PEROR-PRESERVED y DELIVER, sí lo lograron, hallando por primera vez un grupo de fármacos capaz de reducir eventos mayores. Por ello, recientemente, fueron incorporados a las normativas internacionales europeas y americanas con nivel de recomendación I-A (de acuerdo con el metaanálisis).

Estudio DELIVER, estratificado por edad

Entre 6263 pacientes aleatorizados (de 40 a 99 años, edad media $71,7 \pm 9,6$ años), 338 (5,4%) tenían <55 años, 1007 (16,1%) tenían entre 55 y 64 años, 2326 (37,1%) tenían entre 65 y 74 años, y 2.592 (41,4%) tenían ≥ 75 años. Dapagliflozina redujo el riesgo del desenlace combinado primario en comparación con placebo en todas las categorías de edad (P interacción = 0,95). Los eventos adversos ocurrieron con mayor frecuencia a medida que aumentaba la edad, pero no hubo diferencias significativas en los resultados de seguridad predefinidos entre los pacientes asignados al azar a dapagliflozina y placebo en todas las categorías de edad.

Pero, además, los investigadores del estudio DELIVER fueron más allá de la edad, y evaluaron la fragilidad en forma predeterminada. Utilizaron el puntaje de Rockwood para estratificar en clases 1 a 3 la fragilidad, y pudieron demostrar que los sujetos frágiles tienen peor pronóstico, independientemente de la edad, pero el beneficio de la dapagliflozina se mantuvo en todo el espectro de fragilidad.

EMPEROR-Preserved, estratificado por edad

En dicho estudio con casi 6000 pacientes, se agruparon según la edad inicial (<65 años [n = 1199], 65-74 años [n = 2214], 75-79 años [n = 1276], ≥ 80 años [n = 1299]). Las tasas de eventos aumentaron con la edad. La empagliflozina redujo el criterio de valoración provincial en forma similar en todos los grupos etarios (p de tendencia = 0,33), así como la primera hospitalización por IC (p de tendencia = 0,22) y la primera y recurrente hospitalización por IC (p de tendencia = 0,11). Los investigadores de este estudio exploraron aún más el espectro de edad y comprobaron similares beneficios en 1299 sujetos con ≥ 80 años (p para interacción = 0,51).

Gliflozinas en insuficiencia renal crónica en todo el espectro de edad

La prevalencia de IRC es muy elevada, estimándose un 40% de prevalencia en mayores de 65 años. Lo peor es que aproximadamente el 90% de los sujetos que tienen IRC no saben que la tienen.

En la nefropatía diabética, hipertensiva, o por IgA, que son las tres etiologías más frecuentes, existe pérdida de nefronas, y presentan hiperfiltrado glomerular en las nefronas remanen-

tes, al aumentar la presión intraglomerular y el flujo transcapilar, por activación del SRAA. Hay incremento en la presión sistémica y vasoconstricción eferente. Luego, la hiperglucemia crónica provoca up-regulation de SGLT2 y GLUT2, se reabsorbe más glucosa y sodio en el TCProximal y entonces llega menos sodio a la mácula densa, que reactiva la liberación de renina y reduce la de adenosina, lo que lleva a la dilatación aferente. En resumen: presión arterial aumentada, aferente vasodilatada, eferente vasocontraída, presión intraglomerular elevada, hiperfiltrado.

Los beneficios a nivel renal de las gliflozinas se podrían resumir de esta manera:

- Efectos directos positivos: Activan el feedback túbulo-glomerular, al incrementar la llegada de sodio a la mácula densa, que liberará adenosina para vasoconstricción aferente.
- Efectos directos positivos *off-target*: reducción de la actividad del intercambiador sodio-hidrógeno NH_3 en el túbulo proximal.
- Efectos indirectos positivos: Reducción de la glucemia, la presión arterial, el peso corporal.
- Efectos sinérgicos con los inhibidores del SRAA: El efecto de los inhibidores del SRAA es sobre la arteriola eferente y las gliflozinas sobre la aferente, asociado al descenso de presión arterial sistémica, y la reducción del riesgo de hiperkalemia.

Estudio DAPA-CKD

Se incluyeron 4300 sujetos con TFG entre 25 y 75, con un cociente albúmina-creatinina entre 200 y 5000 mg/g, y se los aleatorizó a recibir dapagliflozina o placebo. La edad promedio fue 61 años (33% mujeres), y prácticamente todos recibieron inhibidores SRAA.

Se decidió suspenderlo precozmente por beneficio, tras seguimiento promedio de 2.4 años: El desenlace principal (diálisis, trasplante, TFG <50%, o muerte por causas renales o cardiovasculares) tuvo una reducción del riesgo relativo del 40% (9.2% vs 14.5%, $P < 0.001$). Se destaca que también se redujeron significativamente todos los desenlaces renales y cardiovasculares. La reducción de eventos en <65 años fue de 34% mientras que en > 65 años fue de 42%, aunque la p de interacción fue no significativa.

Estudio EMPA-Kidney

El EMPA-Kidney fue más allá, se reclutaron sujetos con filtrado glomerular desde 20 en adelante, y se podía incluir a sujetos con depuración mucho más elevada (45 a 90) pero que tengan albuminuria concomitante (más de 200). Se aleatorizó a 6600 pacientes a recibir empagliflozina o placebo y, similar al DAPA-CKD, el comité de seguridad decidió interrumpir el estudio a los 2 años de seguimiento por beneficios significativos: El criterio de valoración principal compuesto fue la progresión de la enfermedad renal (definida como enfermedad renal en etapa terminal, disminución sostenida de la TFG a <10, disminución sostenida de la TFG ≥ 40 % desde

el inicio, o muerte por causas renales) o muerte por causas cardiovasculares. Este compuesto se observó en 13.1% de los asignados a empagliflozina y 16.9% en los que recibieron placebo, reflejando una reducción de 28% del riesgo relativo de eventos.

En el análisis de subgrupos, el beneficio se mantuvo en los diferentes subgrupos de edad (reducción de 28% en menores de 60 años, 19% en sujetos entre 60-70 años, y 35% en mayores de 70 años (p de interacción= no significativa).

Conclusiones

Pudimos observar que las gliflozinas fueron seguras y efectivas en todo el espectro de etiologías, de comorbilidades de cada una, y en todo el rango de FEY, de función renal, de fragilidad, y de edad. La mayor carga de enfermedad y hospitalizaciones se observa en mayores de 65 años en estas pato-

logías, y el uso de gliflozinas parece ser una herramienta no sólo segura y efectiva, sino imprescindible si se desea reducir la carga global de enfermedad.

Tabla 1
Uso de gliflozinas en añosos
Definición de acuerdo con cada ensayo clínico, en general >65 años y >75 años.

Etiología	Estudio	Seguros	Efectivos
Diabetes	DECLARE	SÍ	SÍ
	EMPAREG	SÍ	SÍ
IC Fey reducida	DAPA-HF	SÍ	SÍ
	EMPEROR-R	SÍ	SÍ
IC Fey preservada	DELIVER	SÍ	SÍ
	EMPEROR-P	SÍ	SÍ
IRC	DAPA-CKD	SÍ	SÍ
	EMPA-KIDNEY	SÍ	SÍ

Bibliografía sugerida

- Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, Vandvik PO, Li S, Hao Q, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2021;372:m4573.
- Cahn A, Mosenzon O, Wiviott SD, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in the Elderly: Analysis From the DECLARE-TIMI 58 Study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):468-475. doi:10.2337/dc19-1476.
- Monteiro P, Bergenstal RM, Tournal E, et al. Efficacy and safety of empagliflozin in older patients in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Age Ageing*. 2019;48(6):859-866. doi:10.1093/ageing/afz096.
- Han SJ, Ha KH, Lee N, Kim DJ. Effectiveness and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors compared with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: A nationwide population-based study. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(3):682-691. doi:10.1111/dom.14261.
- Karagiannis, Thomas et al. "GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors for older people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis." *Diabetes research and clinical practice* vol. 174 (2021): 108737. doi:10.1016/j.diabres.2021.108737.
- Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 2020;141(2):100-111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044133.
- Filippatos G, Anker SD, Butler J, et al. Effects of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in heart failure with reduced ejection fraction according to age: a secondary analysis of EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(12):2297-2304. doi:10.1002/ejhf.2707.
- Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail*. 2022;15(10):e010080. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.122.010080.
- Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation*. 2022;146(16):1210-1224. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061754.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
- Böhm M, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin Improves Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Irrespective of Age. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(1):1-18. doi:10.1016/j.jacc.2022.04.040.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816.
- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233.
- Berliner D, Bauersachs J. Drug treatment of heart failure in the elderly. *Pharmakologische Therapie der Herzinsuffizienz beim alten Patienten*. *Herz*. 2018;43(3):207-213. doi:10.1007/s00059-017-4668-9.

Fecha de recepción: 6 de noviembre de 2023 // Fecha de aceptación: 12 de diciembre de 2023

Tratamiento farmacológico combinado entre inhibidores SGLT2 y análogos del receptor de GLP1. Interacciones, beneficios

Sol C. Song*, Ezequiel J Zaidel

Grupo de investigación en farmacología cardiovascular, Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

*Autor para correspondencia

Dra Sol C. Song. Departamento de Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Paraguay 2110 15th floor, Zip Code: C1121A6B.

Tel +54-11-5285-3550

e-mail: sssong@gmail.com

Resumen

En la última década se han introducido dos grupos de fármacos que modificaron drásticamente el pronóstico de las enfermedades cardio-reno-metabólicas, los agonistas del receptor de del péptido glucagón similar tipo 1 (ArGLP-1), y los inhibidores del cotransporte sodio glucosa tipo 2 (SGLT2i). A lo largo de esta revisión, se describen los beneficios de cada uno, y los escenarios de posible sinergismo entre ambos grupos de fármacos, tanto hipotéticamente como demostrados en ensayos clínicos aleatorizados o estudios del mundo real. Por otro lado, se describen potenciales interacciones de relevancia.

Palabras clave

Agonistas del receptor de del péptido glucagón similar tipo 1 – Inhibidores del cotransporte sodio glucosa tipo 2 – Diabetes mellitus – Insuficiencia cardíaca – Insuficiencia renal.

Introducción

Las enfermedades cardio-reno-metabólicas se encuentran en constante incremento. La obesidad y la diabetes tipo 2, con sus consecuencias en diferentes órganos y sistemas, hacen imperioso el uso de fármacos seguros y efectivos en diversos aspectos. Entre ellos, se destaca la aparición en los últimos años de los SGLT2i y los ArGLP1, los cuales deberían utilizarse en conjunto por su demostrada evidencia científica beneficiosa en diferentes escenarios clínicos. A continuación, se describe el mecanismo de acción, interacciones, y eficacia de estos fármacos.

Desarrollo

Los GLP-1RAs potencian la secreción de insulina e inhiben la liberación de glucagón, disminuyendo la glucemia de forma dependiente de la glucosa. Controlan los niveles de glucosa posprandial mediante la inhibición de la producción hepática de glucosa y el retraso en el vaciamiento gástrico. Por otro lado, los SGLT2i disminuyen los niveles de glucosa plasmática mediante la inhibición de la reabsorción renal de glucosa en el túbulo proximal, lo que resulta en un aumento de la excreción de glucosa renal. Estas reducciones en la glucosa

plasmática generan aumento de la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta. Más recientemente se halló que los SGLT2i presentan efectos en diferentes órganos por acciones sobre SGLT2 o por efectos *off-target* (1).

Cuando se los combinan generan pérdida de peso al actuar a través de un mecanismo dependiente de la glucosa. Además de retrasar el vaciamiento gástrico, los GLP-1RAs ejercen efectos directos en el sistema nervioso central al suprimir el apetito. Los SGLT2is disminuyen el agua corporal debido a la diuresis osmótica y al aumentar la excreción de calorías en la orina.

En cuanto a sus beneficios cardiovasculares y renales, los SGLT2is mejoran la precarga ventricular (secundaria a la natriuresis y la diuresis osmótica), la poscarga (mediante la reducción de la presión arterial), el metabolismo cardíaco (mediante el cambio de la utilización de glucosa a cetonas), la inhibición del intercambiador Na⁺/H⁺ miocárdico, la reducción de la fibrosis cardíaca y la necrosis, la reducción de adipocinas proinflamatorias y la estimulación de la eritropoyesis (que puede facilitar la liberación de oxígeno a los tejidos isquémicos). Los GLP-1RAs presentan propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anti-ateroscleróticas.

Estos fármacos generalmente son bien tolerados cuando se utilizan de forma individual, con un riesgo mínimo de hipoglu-

cemia, a menos que se combinen con insulina o secretagogos de insulina.

Los efectos adversos más comunes de los GLP-1RAs son trastornos gastrointestinales, como náuseas, vómitos, estreñimiento y diarrea. Sin embargo, estos efectos suelen ser de intensidad leve a moderada y se resuelven espontáneamente dentro de las primeras semanas de tratamiento. Se encuentra descrito un riesgo levemente incrementado de presentar enfermedades de la vesícula biliar o biliares atribuido al efecto sobre la pérdida de peso que producen. Se debe tener precaución en individuos con antecedente de pancreatitis y cáncer medular de tiroides al utilizar esta terapia. Se ha vinculado el cáncer medular de tiroides a los GLP-1RAs en estudios con roedores. Sin embargo, no aumentaron el riesgo de cáncer de tiroides, hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis, nódulos y bocio en ninguno de los estudios realizados en humanos hasta el momento.

Por su parte, los efectos adversos más comunes de los SGLT2is son infecciones micóticas genitales. También se ha observado diuresis osmótica y la hipotensión relacionada con la depleción de volumen, siendo esta última más común en adultos mayores, personas con un eGFR de 30-60 mL/min/1.73 m² y aquellos que toman diuréticos de asa. La cetoadicidosis diabética euglucémica durante la terapia con SGL-

Tabla 1

Evidencias de beneficio de cada grupo en diferentes situaciones clínicas. Entre paréntesis los datos provenientes de estudios observacionales o mecanísticos aún no demostrados en ensayos clínicos a gran escala.

	ArGLP1	SGLT2i
Diabetes tipo 2	✓	✓
Obesidad	✓ (semaglutida, liraglutida, tirzepatida)	✓
Insuficiencia cardíaca y fracción de eyección >40%	✓ (sólo semaglutida)	✓ (sólo dapagliflozina y empagliflozina)
Insuficiencia cardíaca y fracción de eyección <40%	✓	✓ (sólo dapagliflozina y empagliflozina)
Insuficiencia renal	✓	✓
Enfermedad CV aterosclerótica en obesidad	✓ (sólo semaglutida)	✓
Enfermedad CV aterosclerótica en DM2	✓ (semaglutida, liraglutida, dulaglutida)	✓
MAFLD	✓	✓

T2is es muy poco frecuente.

Ambos grupos de fármacos se usan para pacientes con diabetes tipo II como terapias para disminuir la glucemia, pero además se han demostrado otros beneficios adicionales como la pérdida de peso y la reducción de la presión sanguínea. Según la evidencia científica actual, estos fármacos confieren protección contra la enfermedad cardiovascular en pacientes con aterosclerosis, disminuyen el riesgo de admisión al hospital por insuficiencia cardíaca y reducen la mortalidad (2).

Las SGLT2i deberían evitarse en pacientes con riesgo de cetoacidosis diabética. Los agonistas de GLP1 están contraindicados en aquellos pacientes con antecedente de cáncer medular de tiroides y deben ser utilizados con precaución en pacientes con antecedente de pancreatitis.

Los agonistas de GLP1 deberían considerarse en pacientes con alto riesgo o con enfermedad cardiovascular establecida y los inhibidores de SGLT2 deberían utilizarse en pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica con o sin enfermedad cardiovascular establecida.

Además, se puede utilizar agonistas de GLP1 para pacientes con obesidad y sobrepeso y comorbilidades asociadas a la misma.

La mejor estrategia para alcanzar los objetivos de tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 es la combinación de ambos fármacos. El mismo produce control de la glucemia y cardio renoprotección (3). Además, se ha demostrado una reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 y alto riesgo CV. Por otro lado, los SGLT2i también reducen el riesgo de admisión en el hospital por insuficiencia cardíaca. Reducen la progresión de la enfermedad renal diabética. El mecanismo cardioprotector de los SGLT2i es principalmente hemodinámico y muestra un inicio temprano. Mientras tanto, con GLP1 es antiaterosclerótico con progresión lenta (4).

Son seguras y mejoran el perfil glucémico comparadas al placebo. En particular, los inhibidores de SGLT-2 han demostrado resultados impresionantes tanto en los resultados cardíacos como renales (5). Los GLP-1RAs, especialmente liraglutida y semaglutida, ofrecen mayores beneficios metabólicos al promover la pérdida de peso (con reducciones en

Tabla 2
Potenciales interacciones

Escenario	Tipo de interacción	Desenlaces
DM2	FD: eventos CV	Reducción de eventos CV
	FD: hipoglucemia	No se observa riesgo de hipoglucemias con la combinación.
	Farmacocinética	No hay interacciones descritas en absorción, distribución, metabolismo, eliminación. Posible enlentecimiento de la absorción de los SGLT2i por el efecto de los GLP1RA.
IC	FD: síntomas	Mejoría de síntomas y calidad de vida en sujetos tratados con los dos fármacos en sujetos con IC y FEY >40%.
	FD: desenlaces mayores	Potencial reducción de desenlaces mayores con la combinación.
IR	FD: desenlaces renales	Beneficio de los GLP1RA en desenlaces renales independiente del uso o no de SGLT2i.

tejido adiposo visceral y truncal), haciéndolos medicamentos adecuados en personas con obesidad. Al considerar grandes ensayos del mundo real, como CVD-REAL y CVD-REAL 2, que confirman los resultados positivos de los CVOT discutidos aquí y la magnitud de los eventos adversos.

Los agonistas de GLP-1 de acción prolongada mostraron superioridad en la reducción de los niveles de HbA1c, el peso corporal y la circunferencia de la cintura. Los SGLT-2i mostraron reducciones en los niveles de presión arterial (6).

Ensayos clínicos

Según los resultados del estudio EMPA-REG OUTCOME, la mortalidad cardiovascular disminuye en un 38% cuando la empagliflozina es el tratamiento elegido para los pacientes con diabetes tipo II con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Debido a esta razón se sugiere la empagliflozina como el tratamiento adecuado, sobre cualquier otro inhibidor de SGLT2. Se ha demostrado que la empagliflozina es responsable de la reducción del riesgo de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en pacientes con diabetes tipo 2. La empagliflozina mejoró sistemáticamente los resultados de insuficiencia cardíaca tanto en pacientes con bajo como alto riesgo de IC (7).

Es un ensayo controlado prospectivo aleatorizado en pa-

cientes con diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, se han demostrado resultados en un corto período de seguimiento. Los mecanismos de estos beneficios aún no están claros, aunque no fueron atribuibles a la reducción de glucosa, dada la diferencia muy pequeña en los niveles de HbA1C entre los pacientes tratados con empagliflozina y placebo (8).

Por otro lado, el estudio CVD-REAL representa datos del mundo real y muestra un efecto de clase de los inhibidores de SGLT2 en las enfermedades cardiovasculares. Demostró que los inhibidores de SGLT2 muestran mejores efectos en la prevención de enfermedades cardiovasculares, en comparación con otros medicamentos para reducir la glucosa, y especialmente la ertugliflozina y la combinación de empagliflozina y linagliptina son beneficiosas para los pacientes. Según sus hallazgos, los inhibidores de SGLT-2 no se caracterizan como un efecto de clase porque la empagliflozina parece mostrar significativamente más efectos positivos que los demás inhibidores de SGLT-2.

Según el ensayo VERTIS, el tratamiento con ertugliflozina de 5 y 15 mg durante 26 semanas muestra efectos positivos en el control glucémico y la reducción del peso corporal, factores que afectan las enfermedades cardiovasculares. En comparación con otros ensayos recientes de resultados cardiovasculares con inhibidores de SGLT2 en pacientes con

Figura 1

Uso combinado



diabetes tipo II, la población de VERTIS CV incluyó la mayor proporción de pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, un 23.7% del total de la población del ensayo, similar a la proporción encontrada en la práctica clínica típica de la diabetes (20%-30%). VERTIS CV también tuvo el conjunto más grande de datos sobre la FE pre-ensayo disponible, para el 60.7% de los pacientes en el ensayo, facilitando análisis adicionales de los resultados cardiovasculares basados en la presencia o ausencia de antecedentes de insuficiencia cardíaca, y los valores de la FE, también.

El grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca y FE reducida ($FE \leq 45\%$) tenía una proporción más alta de hombres y una proporción más alta de pacientes con estado funcional de la clase III de la *New York Heart Association*. Hasta la fecha, aunque los ensayos de resultados cardiovasculares con inhibidores de SGLT2 en pacientes con T2DM han mostrado resultados heterogéneos en cuanto a los efectos sobre la muerte cardiovascular (HR que varían de 0.62 a 0.98), ha habido una notable consistencia en la reducción observada del riesgo para el primer evento de HHF en estos ensayos, con HR que varían de 0.61 a 0.73 (9).

Ertugliflozina redujo el riesgo del primer evento de insuficiencia cardíaca hospitalaria, de eventos totales de IC hospitalaria, y de eventos totales de IC hospitalaria/muerte cardiovascular en pacientes con T2DM en el ensayo VERTIS CV, hallazgos consistentes con los informados para otros miembros de la clase de inhibidores de SGLT2, y proporcionan evidencia adicional para el uso de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con T2DM para prevenir patologías relacionadas con la insuficiencia cardíaca.

Beneficios clínicos

Ambos grupos mejoran el control glucémico, la presión arterial sistólica (PAS), el peso corporal y la dislipidemia. En comparación con los GLP-1RAs, los SGLT2is están asociados con una pérdida de peso media global de 2–3 kg, mientras algunos GLP1RAs logran reducciones mucho mayores, incluso de hasta el 10 al 20 % del peso corporal con Semaglutida en dosis altas. Los GLP-1RAs también brindan un control glucémico superior que los SGLT2is, con una reducción de HbA1c de hasta 1.4% para los GLP-1RAs y hasta 0.9% para los SGLT2is (9).

Los SGLT2i producen un pequeño incremento en el colesterol LDL (~3.5%, pero reducción de los niveles de LDL pequeñas y densas pro-aterogénicas) y leves disminuciones en los triglicéridos plasmáticos (5-10%). Los GLP-1 RAs por su parte reducen la síntesis y la secreción de quilomicrones intestinales y se asocian con una disminución de los triglicéridos posprandiales y apo B48, así como con niveles reducidos de triglicéridos plasmáticos en ayunas. No se observaron

diferencias significativas con el tratamiento combinado (10).

En pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida, el tratamiento conjunto con ambas clases de fármacos redujo el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular de un 10% a un 14%.

Los metaanálisis de los ensayos clínicos con resultados cardiovasculares de GLP-1RAs y SGLT2is también encontraron que los GLP-1RAs reducen el riesgo de accidente cerebrovascular en hasta un 17%, mientras que los SGLT2is no tienen un efecto apreciable. Por otro lado, tanto los GLP-1RAs como los SGLT2is reducen significativamente la macroalbuminuria, el deterioro de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) o creatinina sérica, y la progresión de la enfermedad renal en etapa terminal en hasta un 21% y un 38%, respectivamente.

En un metaanálisis de 5 ensayos clínicos que incluyeron a 21,947 participantes, los SGLT2is redujeron significativamente el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (HHF) (HR, 0.72; IC del 95%, 0.67–0.78; $p < 0.0001$) en pacientes con insuficiencia cardíaca. Además, los SGLT2is tienen un efecto más marcado en la prevención de HHF y la progresión de la enfermedad renal crónica, mientras que los GLP-1RAs pueden reducir el riesgo de accidente cerebrovascular y eventos coronarios en mayor medida.

Se recomienda la adopción de la terapia combinada GLP-1RA más SGLT2i en pacientes con T2DM y ASCVD establecida (enfermedad arterial coronaria, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) o múltiples factores de riesgo para ASCVD (es decir, edad ≥ 55 años, obesidad, dislipidemia, hipertensión, tabaquismo actual, hipertrofia ventricular izquierda y/o proteinuria) cuyo valor de HbA1c permanezca subóptimo a pesar del tratamiento inicial con solo uno de estos agentes o con otros antidiabéticos como metformina o sulfonilureas o insulinas.

En pacientes con enfermedad renal crónica y $eGFR \geq 20$ mL/min/1.73 m², se prefiere el uso de SGLT2is para detener la progresión de la enfermedad renal, aunque la asociación con ArGLP1 es segura y potencialmente beneficiosa para desenlaces renales.

En el contexto de la insuficiencia cardíaca, los SGLT2is redujeron el riesgo de HHF, independientemente de la fracción de eyección o el estado de la diabetes. Por lo tanto, en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca, se recomienda la administración de SGLT2is. Más recientemente se presentaron resultados del agregado de ArGLP1 a pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y obesidad, y se demostró un beneficio clínico marcado asociado a la reducción del peso corporal, en un escenario de

uso basal de SGLT2i (estudio STEP-HF).

Existen otros escenarios de potencial beneficio con esta asociación de fármacos, como el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño, y la enfermedad de hígado graso no alcohólico metabólica (MAFLD), donde diversos ensayos clínicos brindarán datos exactos del beneficio clínico.

Conclusión

Hemos comprobado que la asociación de estos dos grupos de fármacos es segura y potencialmente puede asociarse con un beneficio clínico incremental. En la mayoría de los escenarios, esta combinación es eficaz y debería implementarse para reducir la carga de enfermedad cardiovascular global.

Bibliografía sugerida

- 1. Gourdy P, Darmon P, Dievart F, Halimi JM, Guerci B. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2is) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovascular Diabetology*. 2023 Dec;22(1):1-4.
- 2. Brown E, Heerspink HJ, Cuthbertson DJ, Wilding JP. SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications. *The Lancet*. 2021 Jul 17;398(10296):262-76.
- 3. Gómez-Huelgas R, Sanz-Cánovas J, Cobos-Palacios L, López-Sampalo A, Pérez-Belmonte LM. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for cardiovascular and renal protection: A treatment approach far beyond their glucose-lowering effect. *European Journal of Internal Medicine*. 2022 Feb 1;96:26-33.
- 4. Gorgojo-Martínez JJ. New glucose-lowering drugs for reducing cardiovascular risk in patients with type2 diabetes mellitus. *Hipertension y Riesgo Vascular*. 2019 May 10;36(3):145-61.
- 5. Bonaventura A, Carbone S, Dixon DL, Abbate A, Montecucco F. Pharmacologic strategies to reduce cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: focus on SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Journal of Internal Medicine*. 2019 Jul;286(1):16-31.
- 6. Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, Kloecker DE, Ioannidou E, Gray LJ. Efficacy and tolerability of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020 Jul;22(7):1035-46.
- 7. Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Garmpi A, Farmaki P, Kyre K, Savvanis S, Antoniou VK, Memi E. SGLT2 inhibitors and cardiovascular outcomes: do they differ or there is a class effect? New insights from the EMPA-REG OUTCOME trial and the CVD-REAL study. *Current Cardiology Reviews*. 2020 Nov 1;16(4):258-65.
- 8. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuesen M, Arya N. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors). *Circulation*. 2017 Jul 18;136(3):249-59.
- 9. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZ, Masiukiewicz U, Pratley R, Dagogo-Jack S, Frederich R, Charbonnel B, Mancuso J, Shih WJ, Terra SG. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV Trial. *Circulation*. 2020 Dec 8;142(23):2205-15.
- 10. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017 Oct;19(10):1353-62.