

ARTICOLO ORIGINALE

# Marcatori fenotipici per guidare verso un equo utilizzo degli inibitori SGLT2 e degli agonisti del recettore GLP-1 nel diabete di tipo 2: evidenze real world da un ampio studio di coorte basato sul machine learning

**Real-world phenotypic markers to guide equitable use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: evidence from a large machine learning-based cohort study**



OPEN  
ACCESS



PEER-  
REVIEWED

**Citation** Tuccinardi D, Zilich R, Ponzani P, Musacchio N, Manicardi V, Rocca A, Pontremoli R, Fioretto P, Muscarà A, Di Cianni G, Candido R, De Cosmo SA, Russo G. Marcatori fenotipici per guidare verso un equo utilizzo degli inibitori SGLT2 e degli agonisti del recettore GLP-1 nel diabete di tipo 2: evidenze real world da un ampio studio di coorte basato sul machine learning. JAMD 28:337–343, 2025.

**DOI** 10.36171/jamd 25.28.4.3

**Editor** Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

**Received** December, 2025

**Accepted** December, 2025

**Published** January, 2026

**Copyright** © 2026 Tuccinardi D. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

**Data Availability Statement** All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

**Funding** The Author received no specific funding for this work.

**Competing interest** The Author declare no competing interests.

**Dario Tuccinardi**<sup>1,2</sup>, **Rita Zilich**<sup>3</sup>, **Paola Ponzani**<sup>4</sup>, **Nicoletta Musacchio**<sup>5</sup>, **Valeria Manicardi**<sup>6</sup>, **Alberto Rocca**<sup>7</sup>, **Roberto Pontremoli**<sup>8</sup>, **Paola Fioretto**<sup>9</sup>, **Andrea Muscarà**<sup>10</sup>, **Graziano Di Cianni**<sup>11</sup>, **Riccardo Candido**<sup>12</sup>, **Salvatore A. De Cosmo**<sup>13</sup>, **Giuseppina Russo**<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma. <sup>2</sup>Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico, Roma. <sup>3</sup>Mix-x Partner, Ivrea. <sup>4</sup>Diabete e Malattie metaboliche, ASL 4 Liguria, Chiavari (GE). <sup>5</sup>UOS Cure Integrate e Specialistiche, ASST Nord Milano. <sup>6</sup>Fondazione AMD, Roma. <sup>7</sup>Diabetologia e Malattie metaboliche “G. Segalini”, Ospedale E. Bassini, Cinisello Balsamo, ASST Nord, Milano. <sup>8</sup>Medicina interna, Università degli Studi e IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino, IST, Genova. <sup>9</sup>Dipartimento di medicina, Università di Padova. <sup>10</sup>Coram, Laboratorio di microbiologia e virologia, Udine. <sup>11</sup>Diabete e malattie metaboliche, Azienda USL Toscana Nord Ovest, Ospedale di Livorno. <sup>12</sup>Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Trieste. <sup>13</sup>Medicina interna, IRCCS “Casa Sollievo Della Sofferenza”, San Giovanni Rotondo (FG). <sup>14</sup>Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Messina.

Corresponding author: [d.tuccinardi@policlinicocampus.it](mailto:d.tuccinardi@policlinicocampus.it)

## Abstract

**BACKGROUND** The introduction of SGLT2 inhibitors (SGLT2i) and GLP-1 receptor agonists (GLP-1RA) has revolutionized the management of type 2 diabetes (T2D), significantly improving cardiovascular and renal outcomes. However, prescribing patterns remain inconsistent with clinical guidelines.

**METHODS** This cross-sectional study analyzed data from 142.218 individuals in the AMD Annals 2023 database, stratified into four clinical risk groups based on ADA guidelines. The Logic Learning Machine algorithm was used to identify phenotypic predictors of SGLT2i and GLP-1RA prescriptions.

**FINDINGS** SGLT2i prescriptions were more frequently associated with patients having an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 mL/min and HbA1c levels between 6.3%-7.6%, whereas GLP-1RA were pref-

erentially prescribed to younger patients with a BMI >30 kg/m<sup>2</sup> and HbA1c >9%. Predictive models for SGLT2i prescriptions demonstrated greater reliability compared to those for GLP-1RA.

**INTERPRETATION** Adherence to guideline recommendations for SGLT2i appears to be higher than for GLP-1RA, which remain underutilized in high-risk patients.

**KEY WORDS** Type 2 diabetes mellitus (T2D); sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors (SGLT2i); glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA); machine learning analysis; cardiorenal risk stratification; prescription patterns.

## Riassunto

**BACKGROUND** L'avvento degli inibitori SGLT2 (SGLT2i) e degli agonisti GLP-1RA (GLP-1RA) ha trasformato la gestione del diabete mellito di tipo 2 (T2D), migliorando gli esiti cardiovascolari e renali. Tuttavia, i modelli di prescrizione rimangono lontani dalle linee guida.

**METODI** Studio trasversale su 142.218 soggetti dal database AMD Annali 2023, stratificati in quattro gruppi clinici secondo le linee guida ADA. L'algoritmo Logic Learning Machine è stato utilizzato per identificare i marcatori fenotipici predittivi della prescrizione di SGLT2i e GLP-1RA.

**RISULTATI** Le prescrizioni di SGLT2i erano più frequenti nei pazienti con eGFR <60 mL/min e livelli di HbA1c tra 6.3%-7.6%, mentre i GLP-1RA erano preferiti nei pazienti più giovani con BMI >30 kg/m<sup>2</sup> e HbA1c >9%. I modelli predittivi per SGLT2i erano più affidabili rispetto a quelli per GLP-1RA.

**INTERPRETAZIONE** L'aderenza alle linee guida per gli SGLT2i è maggiore rispetto ai GLP-1RA, che risultano sottoutilizzati nei pazienti ad alto rischio.

**PAROLE CHIAVE** diabete di tipo 2; inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i); agonisti del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA); machine learning analysis; cardiorenal risk stratification; prescription patterns

## Introduzione e scopo dello studio

Studi precedenti e revisioni sistematiche hanno dimostrato l'efficacia degli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i) e degli agonisti

del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1RA) nel migliorare gli esiti cardiovascolari e renali nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 anche indipendentemente dall'effetto sul peso (T2D)<sup>(1,2)</sup>.

Gli SGLT2i sono stati costantemente associati alla protezione renale e alla gestione dell'insufficienza cardiaca<sup>(3)</sup>, mentre i GLP-1RA hanno dimostrato benefici nella riduzione del peso corporeo, nel controllo glicemico e in un'evidenza emergente di protezione renale<sup>(4,5)</sup>.

Tuttavia, persiste un divario significativo tra l'evidenza clinica e le pratiche prescrittive reali (*real-world data*), in particolare nella stratificazione dei pazienti in base alle loro caratteristiche fenotipiche e nell'aderenza dei trattamenti alle raccomandazioni delle linee guida<sup>(6,7)</sup>.

Lo scopo di questo studio è identificare marcatori fenotipici *real-world* che guidano la scelta tra SGLT2i e GLP-1RA, utilizzando un ampio dataset nazionale rappresentativo e tecniche avanzate di machine learning, per evidenziare le discrepanze tra le raccomandazioni basate sulle linee guida e la pratica clinica reale<sup>(8,9)</sup>.

## Disegno dello studio e materiali e metodi

Sono stati analizzati i dati di 142.218 pazienti con T2D dal dataset AMD Annali 2023. I pazienti sono stati stratificati in quattro gruppi clinici in base al rischio cardio-renale secondo le linee guida ADA<sup>(10)</sup>. Le variabili analizzate includevano caratteristiche antropometriche (BMI), parametri biochimici (HbA1c, profilo lipidico, funzione renale), comorbidità e anamnesi terapeutica. Gruppo 1: pazienti a basso rischio, ovvero con nessuna malattia cardiovascolare (CVD) o renale cronica (CKD). Gruppo 2: pazienti con malattia cardiovascolare (CVD). Gruppo 3: pazienti con malattia renale cronica (CKD) senza CVD. Gruppo 4: pazienti con insufficienza cardiaca (HF). Il modello Logic Learning Machine è stato utilizzato per identificare i fattori predittivi chiave della prescrizione di SGLT2i e GLP-1RA, evidenziando bias prescrittivi legati al genere e al BMI.

## Risultati

Lo studio ha analizzato 142.218 pazienti con T2D, suddivisi in quattro gruppi clinici in base alla funzione renale, alla storia cardiovascolare e alla presenza

di insufficienza cardiaca, secondo le linee guida ADA. La popolazione totale era composta per il 64% da uomini. Le prescrizioni di SGLT2i e GLP-1RA hanno mostrato differenze significative tra i gruppi. **Gruppo 1** (eGFR  $\geq 60$  mL/min, senza CAD né eventi precedenti, senza insufficienza cardiaca;  $n = 77.546$ , 54,54%). Gli SGLT2i prescritti al 53% mentre i GLP-1RA al 47%. Gli utilizzatori di GLP-1RA erano più giovani (63,2 vs. 66,0 anni,  $p < 0,01$ ) e presentavano livelli di HbA1c più elevati (7,99% vs. 7,77%,  $p < 0,01$ ) e una funzione renale migliore (eGFR 88 vs. 85 mL/min,  $p < 0,01$ ). È stato osservato maggiore utilizzo di metformina nei pazienti con GLP-1RA (85% vs. 56%,  $p < 0,01$ ), mentre statine e ACE-I/ARB erano più usati nel gruppo SGLT2i. Nel **gruppo 2** (eGFR  $< 60$  mL/min, senza CAD né eventi precedenti, senza insufficienza cardiaca;  $n = 26.044$ , 18,32%). Gli SGLT2i sono stati prescritti al 64%, GLP-1RA al 36%. Gli utilizzatori di GLP-1RA avevano un BMI più elevato (31,16 vs. 28,65 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) e una minore albuminuria (96,69 vs. 113,32 mg/g,  $p < 0,01$ ). L'uso di metformina era maggiore nei pazienti GLP-1RA (49,94% vs. 39,63%,  $p < 0,01$ ), mentre statine e DPP4i erano più frequenti nel gruppo SGLT2i. Nel **gruppo 3** (CAD confermata e/o eventi precedenti, senza insufficienza cardiaca;  $n = 20.821$ , 14,64%). Gli SGLT2i prescritti al 64%, GLP-1RA al 36%. Gli utilizzatori di GLP-1RA erano più giovani (71,6 vs. 72,5 anni,  $p < 0,01$ ), con BMI più elevato (29,79 vs. 27,94 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) e HbA1c superiore (7,60% vs. 7,37%,  $p < 0,01$ ). Maggiore utilizzo di metformina nei pazienti GLP-1RA (67,65% vs. 45,59%,  $p < 0,01$ ), mentre statine erano più utilizzate nel gruppo SGLT2i. Nel **gruppo 4** (pazienti con insufficienza cardiaca;  $n = 17.807$ , 12,51%). Gli SGLT2i prescritti al 70%, GLP-1RA al 30%. Gli utilizzatori di GLP-1RA avevano BMI più elevato (30,91 vs. 28,63 kg/m<sup>2</sup>,  $p < 0,01$ ) e HbA1c maggiore (7,65% vs. 7,36%,  $p < 0,01$ ). Maggiore prevalenza di malattia renale nel gruppo SGLT2i (60% vs. 54%,  $p < 0,01$ ), con utilizzo superiore di metformina nei pazienti GLP-1RA (63,22% vs. 42,06%,  $p < 0,01$ ) (Tabella 1).

### Predittori fenotipici e affidabilità del modello

L'analisi ha identificato predittori distinti di prescrizione per SGLT2i e GLP-1RA nei diversi gruppi. Nel Gruppo 1, l'età  $> 64$  anni (score 0,444) e HbA1c (6,7–8,1%) hanno influenzato maggiormente la prescrizione di SGLT2i, mentre BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> e HbA1c  $> 9\%$  erano predittori di GLP-1RA. Nel Gruppo 2, il BMI  $< 28$  kg/m<sup>2</sup> favoriva SGLT2i, mentre BMI  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> era associato ai GLP-1RA. Nei Gruppi 3 e 4, il BMI basso

e l'HbA1c  $< 7,4\%$  erano predittori di SGLT2i, mentre BMI elevato e HbA1c superiore favorivano GLP-1RA. L'affidabilità del modello predittivo era maggiore per SGLT2i rispetto a GLP-1RA in tutti i gruppi, con un'accuratezza predittiva massima dell'83,1% nel Gruppo 4 (Figura 1).

## Discussione e conclusioni

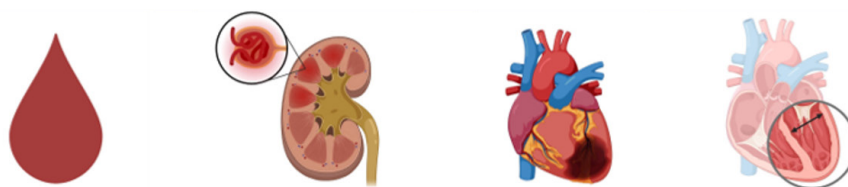
L'evidenza emersa dal presente studio suggerisce che la maggiore aderenza alle raccomandazioni per gli SGLT2i non sia soltanto un riflesso del loro posizionamento più chiaro all'interno delle linee guida, ma rappresenti anche la conseguenza di una crescente familiarità clinica con i benefici cardiorenali derivati dagli outcome trials<sup>(11-15)</sup>. L'elevata robustezza del modello predittivo nei gruppi ad alto rischio, in particolare nello scompenso cardiaco, indica che la scelta degli SGLT2i deriva da pattern prescrittivi relativamente consolidati, probabilmente guidati da pathway assistenziali strutturati e dalla forte integrazione delle evidenze nella pratica quotidiana. La capacità del modello di riconoscere, già nel Gruppo 1, soggetti presumibilmente "early-risk" a cui viene destinato un SGLT2i conferma un allargamento progressivo della loro applicazione terapeutica verso fasi meno avanzate della malattia cardio-metabolica<sup>(16-19)</sup>. A fronte di ciò, la sottoutilizzazione dei GLP-1RA nei gruppi ad alto rischio appare particolarmente rilevante. Nonostante il loro comprovato beneficio cardiovascolare nei pazienti con CVD conclamata, l'analisi evidenzia un impiego preferenziale dei GLP-1RA nei soggetti più giovani, con BMI elevato e con controllo glicemico più instabile, a indicare un persistente orientamento prescrittivo centrato sulla perdita di peso e sulla riduzione dell'HbA1c più che sulla protezione cardiovascolare. Questo pattern sembra riflettere un persistente framing dei GLP-1RA come terapie "metaboliche" piuttosto che "cardiovascolari", contribuendo a spiegare la loro minore aderenza alle linee guida rispetto agli SGLT2i. Tale interpretazione è coerente con la bassa affidabilità del modello predittivo per i GLP-1RA, a testimonianza di una maggiore eterogeneità dei determinanti prescrittivi e di una minore standardizzazione del loro utilizzo nelle diverse classi di rischio. Un ulteriore elemento emerso dall'analisi riguarda la presenza di bias sistematici legati al genere e al BMI. La sovra-rappresentazione maschile tra i destinatari degli SGLT2i nei gruppi ad alto rischio e l'orientamento verso soggetti più giovani e con BMI elevato nelle prescrizioni di GLP-1RA suggeriscono un utilizzo dei farmaci influenzato da fattori non clinici. Tali bias

**Tabella 1 |** Suddivisione in quattro gruppi clinici in base alla funzione renale, alla storia cardiovascolare e alla presenza di insufficienza cardiaca, secondo le linee guida ADA.

	Gruppo 1		p	Gruppo 2		p	Gruppo 3		p	Gruppo 4		p
	Pazienti con eGFR ≥ 60, senza CAD, senza eventi pregressi (ictus/infarto miocardico) e senza scompenso cardiaco			Pazienti con eGFR <60, senza CAD, senza eventi pregressi (ictus/infarto miocardico) e senza scompenso cardiaco			Pazienti con CAD confermata e/o eventi pregressi (ictus/infarto miocardico), ma senza scompenso cardiaco			Pazienti con scompenso cardiaco		
	76.302			25.531			20.003			17.366		
Trattamento, n. (% del totale nel gruppo)												
	GLP1-ra	SGLT2i		GLP1-ra	SGLT2i		GLP1-ra	SGLT2i		GLP1-ra	SGLT2i	
	35.510 (47%)	40.792 (53%)		9.080 (36%)	16.451 (64%)		7.155 (36%)	12.848 (64%)		5.277 (30%)	12.089 (70%)	
Maschi, n. (% nel trattamento)												
	20.210 (57%)	26.019 (64%)	<0.01	4.526 (49%)	9.767 (58%)	<0.01	4.975 (70%)	9.747 (76%)	<0.01	3.241 (61%)	8.097 (67%)	<0.01
Età (anni)												
Media±DS	63.2 (10.54)	66.01 (10.04)	<0.01	71.6 (9.3)	73.1 (9.6)	<0.01	71.6(9.3)	72.5(8.7)	<0.01	73.1(9.6)	74.7(8.6)	<0.01
Durata della malattia												
Media±DS	118(104)	132(106)	<0.01	186(120)	175(117)	<0.01	189(116)	183(116)	<0.01	209(118)	203(116)	>0.05
HbA1c (%)												
Media±DS	64(19) (7.99-1.71)	62(16) (7.77-1.47)	<0.01	62(17) (7.79-1.49)	57(14) (7.39-1.26)	<0.01	60(15) (7.60-1.37)	57(13) (7.37-1.20)	<0.01	60(15) (7.65-1.34)	57(13) (7.36-1.15)	<0.01
Albuminuria												
Media±DS	36.43(125.20)	56.09(168.09)	<0.01	96.69(261.51)	113.32(286.38)	>0.05	73.22(226.00)	84.52(244.02)	>0.05	71.75(214.68)	83.77(238.25)	>0.05
eGFR												
Media±DS	88(14)	85(14)	<0.01	44(11)	45(10)	<0.01	69(22)	67(21)	<0.01	65(23)	62(21)	<0.01
LDL												
Media±DS	99(37)	94(36)	<0.01	89(34)	87(33)	<0.01	77(32)	74(31)	<0.01	81(31)	79(30)	<0.01
HDL												
Media±DS	48(12)	49(13)	<0.01	47(13)	48(13)	<0.01	45(12)	46(12)	<0.01	47(12)	47(13)	<0.05
trigliceridi												
Media±DS	157(106)	144(100)	<0.01	160(86)	148(84)	<0.01	141(78)	132(76)	<0.01	140(80)	131(71)	<0.01

BMI kg/m²											
Media±DS	32.00(6.27)	28.69(5.10)	<0.01	31.16(5.89)	28.65(4.98)	<0.01	29.79(5.23)	27.94(4.50)	<0.01	30.91(5.70)	28.63(5.07)
Peso kg											
Media±DS	89.47(19.70)	80.18(16.43)	<0.01	83.99(17.57)	78.21(15.26)	<0.01	82.83(16.36)	78.27(14.49)	<0.01	85.38(18.08)	79.13(15.74)
Complicanze del diabete n. (%)											
Neuropatia*	1.186 (3.3%)	1.622 (4.0%)	<0.01	574 (6.3%)	1.028 (6.2%)	>0.05	689 (9.6%)	1.253 (9.8%)	>0.05	772 (15%)	1.704 (14%)
Malattia Renale Cronica <sup>§</sup>	5.853 (17%)	8.605 (21%)	<0.01	5.458 (60.1%)	10.339 (62.8%)	<0.01	3.445 (48%)	6.491 (51%)	<0.01	2.868 (54%)	7.282 (60%)
Retinopatia <sup>  </sup>	2.378 (7%)	3.605 (9%)	<0.01	1.116 (12.3%)	2.057 (12.5%)	>0.05	1.341 (19%)	2.231 (17%)	>0.05	1.251 (24%)	2.717 (22%)
PAD*	1.465 (4%)	2.121 (5%)	<0.01	706 (7.8%)	1.411 (8.6%)	<0.05	1.055 (15%)	2.003 (16%)	>0.05	927 (18%)	2.272 (19%)
CVD (Cerebrovascolari e ictus) <sup>¶, **</sup>	0	0		0	0		2.403 (34%)	3.150 (25%)	<0.01	604 (11%)	1.215 (10%)
CAD/MI <sup>††, ‡‡</sup>	0	0		0	0		5.357 (75%)	10.632 (83%)	<0.01	1.779 (34%)	5.060 (42%)
Statins, n. (%)											
	19.890 (56%)	24.701 (61%)	<0.01	5.514 (60.7%)	10.466 (63.6%)	<0.01	5.876 (82%)	10.736 (84%)	<0.01	3.913 (74%)	9.148 (76%)
ARBs/ACE-I n. (%)											
	17.270 (49%)	20.260 (50%)	<0.01	5.630 (62.0%)	10.425 (63.4%)	<0.05	4.749 (66%)	8.551 (67%)	>0.05	3.540 (67%)	7.899 (65%)
Altre terapie (100%)											
Metformina	85.14%	56.40%		49.94%	39.63%		67.65%	45.59%		63.22%	42.06%
Secretagoghi	7.16%	7.38%		10.43%	8.33%		7.90%	6.85%		9.32%	7.23%
TZD	1.79%	1.63%		3.28	2.26%		1.54%	0.83%		2.08%	1.13%
DPP4i	1.25%	23.34%		3.34%	36.45%		2.28%	24.32%		3.30%	30.25%
Acarbosio	0.01%	0.00%	<0.01	0.24%	0.00%	<0.01	0.08%	0.00%	<0.01	0.15%	0.00%
Insulina premix	0.01%	0.09%		0.03%	0.16%		0.06%	0.10%		0.09%	0.27%
BI	10.32%	9.36%		14.87%	10.63%		12.70%	9.36%		12.83%	10.65%
BB	2.21%	6.34%		5.59%	10.74%		6.32%	13.79%		6.35%	14.80%
RAI	0.07%	0.20%		0.34%	0.39%		0.25%	0.45%		0.17%	0.43%
FRC	9.95%	0		21.34%	0		14.69%	0		19.12	0

BI = Insulina basale BB = Basal-bolus RAI = Insulina rapida FRC = Combinazione fissa insulina + GLP-1RA Note tradotte I Malattia epatica = enzimi elevati, MASLD, MASH. I Neuropatia = poli- mono-, autonmica. § Malattia renale = micro/macroalbuminuria e/o eGFR < 60, dialisi, trapianto. || Malattia oculare = retinopatia, edema maculare, altre patologie correlate al diabete. ¶ PAD = arteriopatia periferica, angioplastica/bypass. Cerebrovasculopatia = TIA, rivascolarizzazioni, patologia vascolare epiaortica, ictus. \*\* Nei pazienti con scompenso, i valori si riferiscono a "scompenso + cerebrovasculopatia". †† CAD/MI = ipertensione, coronaropatia, infarto, angina, rivascolarizzazione. ‡‡ Nei pazienti con scompenso, i valori si riferiscono a "scompenso + CAD/MI".



Variable (Unit)	Gruppo 1 Pazienti con eGFR ≥ 60, senza CAD, senza eventi pregressi (ictus/infarto miocardico) e senza scompenso cardiaco. n = 77.546, 54,54%	Gruppo 2 Pazienti con eGFR < 60, senza CAD, senza eventi pregressi (ictus/infarto miocardico) e senza scompenso cardiaco. n = 26.044, 18,32%	Gruppo 3 Pazienti con CAD confermata e/o eventi pregressi (ictus/infarto miocardico), ma senza scompenso cardiaco. n = 20.821, 14,64%	Gruppo 4 Pazienti con scompenso cardiaco. n = 17.807, 12,51%
Età (anni)	>64	>72 and <82	>72 and <84 (mild)	>75
HbA1c (%; mmol/mol)	>6.7 & <8.1; >50 & <65	>5.5 & <7.5; >37 & <58	>5.8 & <7.3; >40 & <56	<7.4; <57
eGFR (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	<88	>38 and <48	>33 and <63	>31 and <59
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	<30	<29	<27	<27
Genere (M)	M	M	M	Not relevant
LDL (mg/dL)	<84	>55 and <76	Not relevant	<65
Trigliceridi (mg/dL)	<100	<120	<105	<105

**Figura 1** | Caratterizzazione mediante Machine learning dei pattern prescrittivi di SGLT-inibitori e agonisti del recettore GLP-1.

Il Machine learning identifica la scelta tra SGLT2-inibitori e agonisti del recettore GLP-1 in una coorte di 142218 soggetti con diabete tipo 2. Età, BMI, livelli di HbA1c e funzione renale emergono come determinanti significative: l'impiego degli SGLT2-i risulta strettamente alle linee guida ADA, mentre la prescrizione dei GLP-1RA si associa prevalentemente a valori più elevati di BMI.

potrebbero derivare da stereotipi inconsci relativi alla percezione del rischio cardio-renale nelle donne, storicamente sottodiagnosticate e sotto trattate nei contesti cardiovascolari, e da una tendenza a considerare l'indicazione "peso" come predominante nella selezione dei GLP-1RA. La focalizzazione eccessiva sul BMI, in particolare, emerge come un fattore trasversale in grado di interferire con una scelta terapeutica realmente guidata dal rischio globale: nei nostri dati, infatti, l'indice di massa corporea risulta un predittore potente ma non sempre appropriato per indirizzare il ricorso a farmaci con comprovati benefici cardiorenali. Nel complesso, questi risultati confermano che, pur esistendo un miglioramento nell'implementazione delle terapie ad alto valore clinico, la piena integrazione delle linee guida nella pratica rimane incompleta. Il differenziale tra SGLT2i e GLP-1RA evidenzia come la traduzione delle evidenze cliniche in decisioni terapeutiche sia un processo gerarchico, in cui alcuni farmaci si inseriscono più facilmente all'interno dei percorsi standardizzati, mentre altri soffrono di barriere culturali, organizzative o percettive. La presenza di bias prescrittivi indica la necessità di strategie mirate formative, organizzative e di audit clinico, per promuovere un utilizzo

equo e realmente fenotipizzato dei farmaci incretinici e degli SGLT2i, integrando meglio le caratteristiche del paziente con la stratificazione cardio-renale prevista dalle linee guida.

Infine, la capacità del machine learning di evidenziare tali discrepanze offre una prospettiva promettente per la clinical decision support: identificare i pattern di sottoutilizzo, quantificare i bias impliciti e proporre criteri fenotipici di scelta potrebbe contribuire a un miglior allineamento della pratica clinica con le raccomandazioni, supportando un approccio terapeutico realmente personalizzato e privo di disuguaglianze.

**Conflitto di interessi** Gli autori dichiarano l'assenza di conflitti di interesse. Il progetto è stato supportato da AMD e AstraZeneca; quest'ultima non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella conduzione dello studio, nella raccolta, gestione, analisi e interpretazione dei dati, né nella preparazione, revisione o approvazione del manoscritto.

*Si ringraziano i centri partecipanti allo studio AMD Annals.*

### Messaggi chiave

- **Obiettivi chiave** Questo studio ha analizzato le discrepanze tra le raccomandazioni delle linee guida e le pratiche di prescrizione real-world di SGLT2i e GLP-1RA nei pazienti con T2D, utilizzando tecniche avanzate di machine learning.
- **Cosa emerge** La prescrizione di SGLT2i è più allineata alle linee guida rispetto ai GLP-1RA, con una sottoutilizzazione di questi ultimi nei pazienti ad alto rischio, e bias legati al genere e al BMI.
- **Rilevanza** I risultati evidenziano la necessità di strategie per ridurre i bias prescrittivi e ampliare l'uso dei GLP-1RA nei pazienti con rischio cardio-renale elevato, promuovendo un approccio terapeutico più equo e personalizzato.

### Key messages

- **Key Objectives** This study analyzed the discrepancies between guideline recommendations and real-world prescribing practices of SGLT2i and GLP-1RA in patients with T2D, utilizing advanced machine learning techniques.
- **Findings** SGLT2i prescriptions are more aligned with clinical guidelines compared to GLP-1RA, which are underutilized in high-risk patients, with prescribing biases related to gender and BMI.
- **Relevance** The findings highlight the need for strategies to reduce prescribing biases and expand the use of GLP-1RA in patients with high cardiorenal risk, promoting a more equitable and personalized therapeutic approach.

## Bibliografia

1. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J et al. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519, 2021.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 46(Suppl 1):S1-S280. doi:10.2337/dc23-SINT, 2023.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 380(4):347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389, 2019.

4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 375(4):311-322. doi:10.1056/NEJMoa1603827, 2016.
5. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I et al. SGLT2 Inhibitors for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *Circulation* 139(19):2022-2031. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040312, 2019.
6. Giugliano D, Longo M, Caruso P et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the prevention and treatment of cardiovascular and renal complications in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 20(1):1-15. doi:10.1186/s12933-021-01372-0, 2021.
7. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720, 2015.
8. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377(7):644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925, 2017.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 381(21):1995-2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303, 2019.
10. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3, 2019.
11. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 377(13):1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917, 2017.
12. Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 383(15):1413-1424. doi:10.1056/NEJMoa2022190, 2020.
13. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141, 2016.
14. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 61(10):2108-2117. doi:10.1007/s00125-018-4670-7, 2018.
15. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B et al. Efficacy of liraglutide for weight management among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 314(7):687-699. doi:10.1001/jama.2015.9676, 2015.
16. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 381(9):841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118, 2019.
17. Raz I, Mosenzon O, Bonaca MP et al. DECLARE-TIMI 58: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 41(12):2552-2559. doi:10.2337/dc18-1494, 2018.
18. Fitchett D, Zinman B, Wanner C et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Circulation* 133(18):1904-1917. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020009, 2016.
19. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: individualized incretin-based treatment for type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 178(6):R245-R259. doi:10.1530/EJE-18-0084, 2018.