

EMPAGLIFLOZIN RIDUCE LA MORTALITÀ CV NEL DM2

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il **rischio di mortalità cardiovascolare (CV) associato al diabete mellito di tipo 2 (DM2) è più del doppio** di quello della popolazione non diabetica: il 70% circa degli ultra-65enni con DM decede per una malattia CV. Anche il rischio di mortalità per tutte le cause nei pazienti con DM è quasi il doppio di quello della popolazione generale. Tutte le strategie terapeutiche sono risultate finora vane per ridurre questo eccesso di mortalità CV. Un'importante novità presentata al Congresso della *European Association for the Study of Diabetes*, tenutosi a Stoccolma dal 14 al 18 settembre di quest'anno, e contestualmente pubblicata sul NEJM (1), è data dai risultati dello studio EMPA-REG, uno studio di *outcome* CV di empagliflozin, un inibitore reversibile, competitivo e selettivo del co-trasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT-2).

Lo **studio, randomizzato in doppio cieco** e controllato contro *placebo*, è stato condotto su 7.020 pazienti con DM2, arruolati in tutto il mondo (M 70%, età media 63 anni, BMI medio 30 kg/m²). Il periodo di osservazione totale dello studio è stato di 3.1 anni.

Le **caratteristiche** della popolazione in studio **all'arruolamento** erano:

- HbA1c 8%, il 50% dei pazienti aveva DM da oltre 10 anni;
- terapia ipotensiva in oltre il 95% (> 80% con ACE-inibitore/sartano, 65% con β -bloccante, > 40% con diuretici e 33% con Ca-antagonista) con valori pressori discretamente controllati (media 135/76 mmHg);
- terapia con statine nel 75% e con aspirina in oltre l'82%;
- filtrato glomerulare medio di 74 mL/min (nel 25% < 60 mL/min).

Endpoint primario dello studio era il MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*) a 3 punti: mortalità CV, infarto del miocardio (IMA) non fatale, *ictus* non fatale.

Nel gruppo trattato con empagliflozin (sia 10 che 25 mg/die) l'*endpoint* primario è risultato ridotto del 14% ($p = 0.0382$) rispetto al gruppo di controllo e le curve relative ai due gruppi cominciarono a separarsi già dopo appena 3 mesi di trattamento, dato questo certamente inusuale per uno studio CV.

Esaminando singolarmente i punti dell'*endpoint* primario, si è notato che nel gruppo trattato con empagliflozin l'incidenza cumulativa di **mortalità CV** è risultata **ridotta del 38%** (HR = 0.62, $p < 0.0001$), mentre non è stata evidenziata una significatività per IMA non fatale (HR = 0.87, $p = 0.2$) e *ictus* non fatale (HR = 1.24, $p = 0.1$).

Tra gli *endpoint* secondari esaminati, è stata inoltre dimostrata una riduzione del 32% della mortalità per qualsiasi causa (HR = 0.68, $p < 0.0001$) e una riduzione del 35% di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HR = 0.65, $p = 0.001$).

Il farmaco è risultato **ben tollerato** e non ha prodotto effetti indesiderati gravi; effetti collaterali sono stati per lo più infezioni genitali, soprattutto da miceti (1 su 20 pazienti), più frequenti tra le donne, ma che solo raramente hanno portato alla sospensione del trattamento.

Sono stati indicati diversi **meccanismi** sul potenziale effetto CV degli SGLT-2i: riduzione di albuminuria, acido urico, peso corporeo, adiposità viscerale, pressione arteriosa.

È in corso lo studio DECLARE-*Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI), che vuole valutare l'impatto di un altro SGLT-2i, il dapagliflozin, sugli eventi CV non solo in prevenzione secondaria (pazienti con malattia CV documentata) ma anche primaria (pazienti con fattori di rischio multipli).

In **conclusione**, nei pazienti con DM2 a elevato rischio CV l'utilizzo di empagliflozin ha ridotto (rispetto al *placebo*) i ricoveri per scompenso cardiaco del 35%, la mortalità CV del 38% e il rischio di MACE a 3 punti del 14%. Tale **beneficio** è stato aggiuntivo a quello derivante dai trattamenti *standard*, che i pazienti stavano già ricevendo per il DM e/o per i problemi CV (anti-ipertensivi e ipocolesterolemizzanti). Queste evidenze, insieme a un soddisfacente profilo di sicurezza, forniscono dati interessanti per sostenerne l'uso a lungo termine.

Bibliografia

1. Zinman B, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2015, 373: 2117-28](#).

