

NUOVI FARMACI EUGLICEMIZZANTI NEI PAZIENTI CON DMT2: LE GLIFLOZINE RIDUCONO MAGGIORMENTE IL RISCHIO DI FA

Coordinatori

Vincenzo Toscano & Renato Cozzi

Editor

Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Introduzione

Il diabete mellito di tipo 2 (DMT2) e la fibrillazione atriale (FA) sono due condizioni frequenti, spesso associate, che determinano un maggior rischio di eventi avversi cardio-vascolari (CV), ricovero per scompenso cardiaco e aumento della mortalità.

Il DMT2 è un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza di FA, mediante un meccanismo fisiopatologico che include la sindrome metabolica, la disfunzione endoteliale, l'infiammazione e la steatosi miocardica; il quadro pro-infiammatorio che ne deriva, causa fibrosi e dilatazione atriale, con conseguente rimodellamento strutturale ed elettrico.

I farmaci ipoglicemizzanti associati a rischio di ipoglicemia severa, quali insulina e sulfaniluree, possono determinare attivazione del sistema nervoso simpatico e fluttuazioni glicemiche, che contribuiscono a incrementare il rischio di insorgenza di FA.

Diversi studi clinici hanno dimostrato come i nuovi farmaci euglicemizzanti, inibitori dell'SGLT-2 (SGLT2-i) e agonisti del recettore del GLP-1 (GLP1-RA), sono associati a minore incidenza di eventi CV in pazienti affetti da DMT2.

Per quanto riguarda la FA, da un'analisi *post-hoc* dello studio DECLARE-TIMI 58 (1) è emerso che l'utilizzo dell'SGLT2-i dapagliflozin è associato a significativa riduzione del rischio relativo di FA/flutter atriale rispetto al *placebo*. Lo studio REWIND (2) ha dimostrato che il GLP1-RA dulaglutide, invece, è associato a maggior rischio di FA rispetto al *placebo*.

Il **meccanismo** preciso alla base della maggiore incidenza di aritmie correlato all'utilizzo di GLP1-RA non è ancora ben chiaro. Da una metanalisi di 60 studi controllati randomizzati è emerso che il loro utilizzo a lungo termine è associato ad aumento della frequenza cardiaca (3). Si ipotizza che tale aumento possa dipendere dalla vasodilatazione sistemica, dall'incremento dell'attività del sistema nervoso simpatico e/o da un'azione diretta sul nodo seno-atriale.

Pur essendo noti gli effetti di queste singole classi di farmaci in termini di FA e aritmie, mancano studi di comparazione tra SGLT2-i e GLP1-RA focalizzati proprio sulla FA.

Lo studio (4)

Disegno: retrospettivo osservazionale "real life".

Obiettivo: valutare l'insorgenza di nuovi episodi di FA in pazienti asiatici con DMT2 in terapia con SGLT2-i o GLP1-RA.

Pazienti: dal *database* del Chang Gung Memorial Hospital di Taiwan sono stati selezionati pazienti adulti con diagnosi di DMT2 e prescrizione di SGLT2-i o GLP1-RA nel periodo compreso tra gennaio 2016 e dicembre 2018, escludendo quelli con FA nota o di recente insorgenza (entro un mese dall'inizio della suddetta terapia). Sono stati **estratti 19 312** pazienti, di cui:

- **16 566** in terapia con **SGLT2-i**:
 - 8926 (54%) con empagliflozin;
 - 7540 (45%) con dapagliflozin;
 - 100 (1%) con canagliflozin;
- **2 746** in terapia con **GLP1-RA**:
 - 1792 (65%) con liraglutide;
 - 954 (35%) con dulaglutide.

Analisi: per bilanciare le caratteristiche al basale e permettere la comparazione tra i due gruppi, è stata eseguita una pre-analisi statistica di tipo *Inverse Probability of Treatment Weighting* (IPTW), basata sul *Propensity Score* derivato da una regressione logistica multivariata, e per comparare il rischio di nuova insorgenza di FA tra i due gruppi è stato utilizzato il *Fine and Gray subdistribution hazard model*, considerando tutte le cause di mortalità come rischio competitivo.



Risultati

La durata media del **follow-up** è stata di 1.52 ± 0.74 anni per il gruppo in trattamento con SGLT2-i e di 1.33 ± 1.2 anni per il gruppo in trattamento con GLP1-RA.

Durante tale periodo, **103** pazienti hanno presentato **FA di nuova insorgenza**, a distanza di almeno un mese dall'inizio della terapia con SGLT2-i o GLP1-RA.

Dopo l'aggiustamento IPTW, l'**incidenza di nuovi eventi di FA** è stata:

- gruppo SGLT2-i: 3.1 eventi/1000 persone/anno (IC 95% 2.5-3.7);
- gruppo GLP1-RA: 4.0 eventi/1000 persone/anno (IC 95% 3.2-4.8).

Rischio di FA di nuova insorgenza: significativamente inferiore per SGLT2-i rispetto a GLP1-RA (*subdistribution* HR 0.72; IC 95% 0.54-0.97, $p = 0.028$).

Dalle analisi di sottogruppo è emerso che **questo trend è significativo soprattutto nei pazienti a più alto rischio** (anziani, donne, pazienti con malattie CV o con malattia renale cronica) e questo beneficio è evidente nei pazienti con BMI < 27 kg/m².

Commento

Gli effetti benefici di SGLT2-i e GLP1-RA sugli eventi CV maggiori e sulla mortalità da tutte le cause sono ormai ben noti, tanto che nelle ultime linee guida AMD-SID del 2021 (5) sono indicati, al pari della metformina, come farmaci di prima scelta per il trattamento a lungo termine dei pazienti affetti da DMT2 e pregressi eventi CV. Gli SGLT2-i, rispetto a metformina e GLP1-RA, hanno effetti favorevoli anche nei pazienti con scompenso cardiaco; questa condizione, attualmente, è l'unica per cui sono fortemente raccomandati come farmaci di prima scelta. Questo studio, quindi, oltre a confermare gli SGLT2-i come farmaci "cardio-protettori", offre un ulteriore e importante spunto che può guidare nella decisione terapeutica tra questi e i GLP1-RA.

Lo studio presenta alcuni **limiti**. In primo luogo, è uno studio osservazionale retrospettivo relativo alla sola popolazione asiatica, pertanto i risultati non possono essere estesi a popolazioni di altre etnie. Le caratteristiche dei pazienti al basale erano diverse e mancano dati relativi a ulteriori possibili fattori confondenti, ad esempio familiarità per FA, abuso di alcool, ipertiroidismo, ecc. Inoltre, durante il *follow-up*, non sono stati presi in considerazione eventuali cambiamenti nella situazione clinica dei pazienti che avrebbero potuto avere un impatto sull'insorgenza della FA.

Bibliografia

1. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation* [2020, 141: 1227-34](#).
2. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* [2019, 394: 121-30](#).
3. Sun F, Wu S, Guo S, et al. Impact of GLP-1 receptor agonists on blood pressure, heart rate and hypertension among patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* [2015, 110: 26-37](#).
4. Hsiao FC, Yen KC, Chao TF, et al. New-onset atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes treated with novel glucose-lowering therapies. *J Clin Endocrinol Metab* [2022, 107: 2493-9](#).
5. AMD-SID. Linee Guida ISS per la terapia del diabete mellito tipo 2. [2021](#)