

EMPAGLIFLOZIN RIDUCE IL RISCHIO DI NEFROPATIA NEL DMT₂ AD ALTO RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Nell'EMPA-REG OUTCOME, empagliflozin (Em), un inibitore del co-trasportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT₂), ha ridotto gli eventi cardiovascolari del 14%, l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 35%, la mortalità per cause cardiovascolari del 38% e la mortalità per tutte le cause del 32% in pazienti con diabete mellito 2 (DMT₂) ad alto rischio di eventi cardiovascolari (1).

L'EMPA-REG OUTCOME ha più recentemente valutato gli effetti di Em su *outcome* renali pre-specificati:

1. incidenza o progressione di nefropatia (cioè la combinazione di progressione a macroalbuminuria, raddoppio della creatinemia, inizio del trattamento sostitutivo renale, morte da causa renale);
2. incidenza o progressione di nefropatia più morte per cause cardiovascolari e incidenza di albuminuria in pazienti con rapporto albuminuria/creatininuria basale < 30 mg/g (2).

Sono stati esaminati **7020 pazienti** in un **follow-up di 3 anni**. Al basale il 25.5% dei pazienti aveva eGFR ≤ 59 mL/min/1.73 m² e l'11% aveva macroalbuminuria.

I **risultati** sono stati (gruppo Em vs gruppo *placebo*):

- **incidenza o progressione di nefropatia:** 525/4124 (12.7%) vs 388/2061 (18.8%), pari a **-39%** (p < 0.001);
- incidenza o progressione di nefropatia più morte per cause cardiovascolari: 675/4170 (16.2%) vs 497/2102 (23.6%), pari a **-39%** (p < 0.001);
- progressione a macroalbuminuria: 459/4091 (11.2%) vs 330/2033 (16.2%), pari a **-38%** (p < 0.001);
- raddoppio della creatinemia e peggioramento della eGFR ≤ 45 mL/min/1.73 m²: 70/4645 (1.5%) vs 60/2323 (2.6%), pari a **-44%** (p < 0.001);
- **inizio del trattamento sostitutivo renale:** 13/4687 (0.3%) vs 14/2323 (0.6%), pari a **-55%** (p = 0.04);
- incidenza di albuminuria: nessuna differenza (51.5% vs 51.2%, p = 0.25).

Sono stati ottenuti risultati simili nei pazienti con eGFR ≤ 59 mL/min/1.73 m² e/o macroalbuminuria.

Nei soggetti trattati con Em, nelle prime 4 settimane, l'eGFR (calcolato con la formula CKD-EPI) si riduceva sensibilmente, per poi stabilizzarsi. Il declino annuale di eGFR era 0.19 ± 0.11 mL/min/1.73 m² in Em vs 1.67 ± 0.13 mL/min/1.73 m² in *placebo* (p < 0.001). Alla sospensione del farmaco, la riduzione iniziale dell'eGFR nei trattati con Em è risultata in larga parte reversibile anche dopo un trattamento di lunga durata.

Gli eventi avversi gravi o che hanno portato all'interruzione del trattamento con Em sono stati comparabili a quelli osservati nel gruppo *placebo*.

In **conclusione, in pazienti con DMT₂ ad alto rischio cardiovascolare, il trattamento con Em, in aggiunta alla terapia standard, riduce di circa il 39% il rischio di incidenza e progressione della nefropatia**. In particolare, rispetto al *placebo* i pazienti trattati con Em hanno un rischio ridotto di progressione verso la macroalbuminuria, una ridotta incidenza di raddoppio dei valori di creatinemia e di inizio della terapia sostitutiva renale.

I **meccanismi nefro-protettivi** di Em sono probabilmente multifattoriali, da attribuire sia ad azioni indirette (come la riduzione della pressione arteriosa sistemica) che dirette. Em riduce l'assorbimento del sodio nel tubulo prossimale e aumenta la disponibilità di sodio a livello della macula densa, con conseguente vasocostrizione dell'arteriola afferente. Tale meccanismo riduce la pressione intra-glomerulare e l'iperfiltrazione glomerulare (3). All'azione nefro-protettiva potrebbero contribuire anche altri meccanismi, come la riduzione della rigidità arteriosa, delle resistenze vascolari e del volume plasmatico.

I dati di questo studio sono molto incoraggianti, perché la nefropatia si manifesta nel 30-40% dei pazienti con DM e il DM è ancora la causa principale di ricorso alla dialisi. Le modificazioni glomerulari secondarie alla malattia diabetica sono dapprima solamente funzionali (e pertanto reversibili) e poi divengono strutturali (irreversibili). Saranno comunque necessari ulteriori studi per capire a pieno i meccanismi fisiopatologici responsabili degli effetti renali di Em e degli altri inibitori del SGLT₂.



Bibliografia

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Eng J Med* [2015, 373: 2117-28](#).
2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Eng J Med* [2016, 375: 323-34](#).
3. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* [2014, 129: 587-97](#).