

## PCOS: EFFETTI DI EMPAGLIFLOZIN

### INTRODUZIONE

Il trattamento con l'SGLT-2 inibitore empagliflozin favorisce la perdita di peso, migliora i valori pressori e riduce il rischio relativo di mortalità, sia cardio-vascolare che per tutte le cause, in pazienti adulti con diabete di tipo 2. Gli effetti cardio-protettivi possono essere dovuti sia a riduzione dello *stress* ossidativo con soppressione dei marcatori di infiammazione e fibrosi, che a riduzione di HbA1c, insulino-resistenza, volemia, peso corporeo e massa grassa (1,2). Poiché queste caratteristiche patologiche sono comuni anche in pazienti con PCOS, nel 2019 è comparso il primo studio che ha valutato gli effetti di empagliflozin in queste donne (3).

### MATERIALI E METODI

Lo studio, **comparativo, randomizzato** e condotto **in aperto**, è stato eseguito su **40 donne affette da PCOS**, diagnosticata seguendo i criteri di Rotterdam, afferenti a un unico centro in Gran Bretagna. Le partecipanti, di età compresa tra 18 e 45 anni e BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>, sono state randomizzate con un rapporto 1:1 a **empagliflozin** 25 mg/die o **metformina** a rilascio modificato 1500 mg/die per **12 settimane**. Alle partecipanti è stato consigliato di non modificare il proprio regime alimentare né lo stile di vita.

Criteri di esclusione: gravidanza (o sua ricerca), allattamento, trattamento con contraccettivi orali/impianti a rilascio di ormoni, metformina o altri insulino-sensibilizzanti, clomifene citrato o modulatori di estrogeni, modulatori del GnRH e minoxidil, diagnosi di diabete, storia di neoplasie maligne negli ultimi 5 anni, pancreatite (acuta o cronica), infezioni urinarie recidivanti, chirurgia del tratto gastro-intestinale, disturbi tiroidei non controllati e ipersensibilità nota ai farmaci da utilizzare.

### RISULTATI

Dopo perdita di una partecipante nel gruppo empagliflozin, i gruppi erano così composti:

- empagliflozin: n = 19, età media 26.0 anni, BMI  $37.1 \pm 6.2$  kg/m<sup>2</sup>;
- metformina: n = 20, età media 31.5 anni, BMI  $38.7 \pm 7.8$  kg/m<sup>2</sup>.

Eventi avversi: nessuno con metformina, nel gruppo empagliflozin due pazienti hanno riferito eventi non correlati al farmaco in studio (mal di testa e vertigini, lieve eruzione cutanea).

### Parametri antropometrici e composizione corporea

Nel gruppo empagliflozin, i valori di circonferenza vita (CV), circonferenza fianchi (CF), massa grassa libera e acqua corporea totale sono diminuiti in modo significativo dopo 12 settimane rispetto al basale, senza modifiche nella massa grassa totale o nel BMI. Nel gruppo metformina, i valori di peso, BMI, CF, percentuale di grasso totale e massa grassa erano invece tutti significativamente aumentati.

Esprimendo i dati in ciascun gruppo come variazione percentuale rispetto al basale, sono state osservate differenze significative per quanto riguarda peso, BMI, CV, CF, *basal metabolic rate* (BMR) e massa grassa (tabella), confermate dall'analisi di regressione.

Variazioni percentuali rispetto al basale			
	Empagliflozin	Metformina	P
<b>Peso</b>	-1.4 $\pm$ 3.2%	+ 1.2 $\pm$ 2.3%	0.006
<b>BMI</b>	-1.4 $\pm$ 3.2%	+ 1.1 $\pm$ 2.2%	0.007
<b>CV</b>	-1.6 $\pm$ 2.8%	+ 0.2 $\pm$ 2.1%	0.029
<b>CF</b>	-2.0 $\pm$ 3.0%	-1.1 $\pm$ 1.9%	0.001
<b>BMR</b>	-1.8 $\pm$ 2.9%	+ 0.1 $\pm$ 1.9%	0.024
<b>Massa grassa</b>	-0.7 $\pm$ 4.9%	+ 3.2 $\pm$ 5.0%	0.023



### Parametri ormonali e metabolici

Non ci sono stati cambiamenti significativi nel profilo ormonale in entrambi i gruppi, tranne un aumento significativo di SHBG ed estradiolo nel gruppo empagliflozin.

In entrambi i bracci di trattamento non sono state riscontrate modificazioni di pressione arteriosa, funzione endoteliale, sensibilità all'insulina (insulinemia, glicemia a digiuno, HOMA-IR), profilo lipidico o PCR.

### DISCUSSIONE

In questo primo studio sugli effetti dell'empagliflozin in donne in sovrappeso e obese affette da PCOS, gli autori rilevano che un trattamento di 12 settimane porta a riduzioni significative di peso, BMI, CV, CF, massa grassa totale e BMR, rispetto al trattamento con metformina, senza influire su altri parametri ormonali o metabolici.

Vi sono però dei **limiti** da evidenziare:

- le donne nel gruppo empagliflozin presentavano un calo ponderale medio di 1.5 kg, secondo gli autori attribuibile alla perdita calorica (circa 200-300 kcal/die) associata all'escrezione di glucosio, ma anche ai lievi effetti diuretici del farmaco. Non viene però chiarito come il farmaco possa incrementare la glicosuria in pazienti con normali valori glicemici al basale. Gli autori si soffermano invece sul fatto che, in studi su modelli animali, il trattamento con SGLT-2 inibitori sembra incrementare la lipolisi, l'ossidazione degli acidi grassi e l'incremento del tessuto adiposo bruno;
- le donne che hanno assunto metformina hanno mostrato un modesto incremento ponderale. In letteratura i dati appaiono discordanti su questo aspetto: alcuni sottotipi di PCOS potrebbero infatti rispondere in modo diverso al trattamento con metformina, ma lo studio attuale non aveva la potenza necessaria né era stato disegnato per valutare tale risposta in base all'eterogeneità fenotipica della PCOS. Va inoltre notato che i due gruppi non erano omogenei come età media al basale (26 anni per il gruppo empagliflozin vs 31.5 anni per il gruppo metformina). Poiché, in aggiunta, alle pazienti era stato consigliato di non modificare il proprio regime alimentare né lo stile di vita, questo dato potrebbe aver influito sui risultati ottenuti;
- gli autori non danno alcuna spiegazione al riscontro di incrementi significativi di SHBG ed estradiolo nel gruppo empagliflozin, in assenza di riduzioni significative nei livelli di testosterone;
- mancano dati su regolarità mestruale e ovulazione, non raccolti a priori, poiché lo studio è stato condotto per un tempo troppo breve per ottenere dati attendibili in tal senso.

Nonostante questo studio indichi che l'assunzione di empagliflozin per 12 settimane, rispetto all'assunzione di metformina, possa determinare effetti benefici sulla composizione corporea in donne con PCOS in sovrappeso e obese, mancano risultati evidenti sui parametri ormonali e metabolici (insulino-resistenza e livelli di androgeni), probabilmente anche a causa della limitata durata dello studio. **Vanno quindi condotti studi più prolungati su una popolazione più numerosa**, per comprendere se empagliflozin possa acquisire realmente un valore terapeutico nella PCOS.

### BIBLIOGRAFIA

1. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, et al. SGLT2 inhibition by empagliflozin promotes fat utilization and browning and attenuates inflammation and insulin resistance by polarizing M2 macrophages in diet-induced obese mice. *Ebiomedicine* [2017, 20: 137-49](#).
2. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How does empagliflozin reduce cardiovascular mortality? Insights from a mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Care* [2018, 41: 356-63](#).
3. Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, et al. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. *Clin Endocrinol* [2019, 90: 805-13](#).