

I DPP-4 INIBITORI CAUSANO SCOMPENSO CARDIACO? I DUBBI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Gli inibitori della dipeptidil-peptidasi 4 (DPP-4-I) sono ipoglicemizzanti orali che agiscono rallentando l'inattivazione degli ormoni incretinici da parte dell'enzima DPP-4, con conseguente aumento dei livelli di incretine e riduzione della glicemia a digiuno e di quella post-prandiale.

La **sicurezza cardio-vascolare** dei DPP-4-I è molto dibattuta, a causa dei **risultati contrastanti** provenienti da diversi ampi studi post-marketing:

1. lo studio SAVOR-TIMI 53 (*Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus–Thrombolysis Myocardial Infarction*) (1) ha evidenziato un'associazione tra DPP4-I e scompenso cardiaco (SC), dimostrando un aumento del rischio di ospedalizzazione per SC nella popolazione trattata con saxagliptin (HR = 1.27; IC95% 1.07-1.51; P = 0.007);
2. al contrario, nello studio TECOS (*Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin*) (2) non è stata trovata una differenza statisticamente significativa del rischio di SC tra i pazienti trattati con sitagliptin e con placebo;
3. nello studio EXAMINE (*Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care*) (3) è stato osservato un numero più elevato di casi di SC nel gruppo in terapia con alogliptin, sebbene il dato non abbia raggiunto la significatività statistica (HR = 1.19; IC95% 0.90-1.58).

Rimane il dubbio se l'aumentato rischio di SC riscontrato nei pazienti in terapia con saxagliptin sia dovuto a:

- differenti proprietà dei farmaci,
- differenti caratteristiche dei pazienti,
- errore casuale.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un ampio **studio retrospettivo di coorte**, con l'obiettivo di valutare l'associazione dello SC con l'utilizzo di saxagliptin e sitagliptin (4). Sono stati analizzati pazienti di età ≥ 18 anni, con diabete mellito tipo 2 in terapia dal 2006 al 2013 con saxagliptin, sitagliptin, pioglitazone, sulfaniluree di seconda generazione o insulina basale. Sono stati esclusi i pazienti che avevano una diagnosi di infarto acuto del miocardio o SC nei due mesi precedenti lo studio, per il rischio elevato di recidiva.

Sono stati studiati un totale di 78.553 pazienti "new-user" con saxagliptin e 298.124 con sitagliptin per un periodo di 7 e 9 mesi.

Le caratteristiche al basale della popolazione studiata erano simili. La percentuale di pazienti con pregresso SC era del 5% con saxagliptin, 7% con sitagliptin, 7% con sulfaniluree, 11% con insulina.

Dall'analisi dei dati **non è emersa alcuna differenza del rischio di ospedalizzazione per SC tra i pazienti in terapia con DPP4-I e altri ipoglicemizzanti** (tabella).

	Rischio di malattia HR (IC95%) (espresso come <i>Disease Risk Score-stratified hazard ratios</i>)	
	Saxagliptin	Sitagliptin
Vs pioglitazone	0.63 (0.47-0.85)	0.74 (0.64-0.85)
Vs sulfaniluree	0.69 (0.54-0.87)	0.86 (0.77-0.95)
Vs insulina	0.61 (0.50-0.73)	0.71 (0.64-0.78)

Sono stati simili i risultati dell'analisi 1:1 *Propensity Score Matching*. Non c'è stata alcuna differenza anche nel sottogruppo di pazienti con pregressa malattia cardio-vascolare e a più alto rischio di SC.

In **conclusione**, i risultati di questo ampio studio rafforzano i dati dello studio TECOS sulla neutralità del sitagliptin sullo SC, mentre non confermano l'aumentato rischio del saxagliptin emerso nello studio SAVOR-TIMI 53.



Vari **motivi** possono spiegare questi risultati così differenti:

- alcuni fattori di rischio come l'obesità e il fumo potrebbero non sempre essere segnalati nei *database* presi in esame;
- la popolazione studiata era più sana rispetto alla popolazione del SAVOR-TIMI 53 (età media 57 vs 66 anni, pregresso SC nel 5% vs 13%, terapia con insulina basale nel 10% vs > 40%);
- l'utilizzo di pioglitazone come comparatore, farmaco che ha dimostrato di aumentare il rischio di SC, può aver mascherato il rischio di saxagliptin fra i non consumatori quando confrontato con pioglitazone;
- il *follow-up* medio è stato < 1 anno, mentre nel SAVOR-TIMI 53 era di 2.1 anni (anche se nel SAVOR-TIMI 53 il rischio di SC più elevato si è osservato nei primi 6 mesi dalla randomizzazione).

In questi ultimi anni, per chiarire questo importante effetto di sicurezza, sono stati pubblicati metanalisi e altri studi di coorte, che però hanno prodotto risultati comunque contrastanti (6-7). I dati finora a disposizione non permettono di stabilire con certezza la neutralità cardio-vascolare di tutta questa classe di farmaci.

Saranno necessari studi randomizzati controllati disegnati appositamente, che abbiano come *end-point* principale lo SC, per chiarire se sussista un reale rischio e se questo sia appannaggio di tutta la classe o solamente di alcuni DPP-4-I.

Bibliografia

1. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* [2013, 369: 1317-26](#).
2. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* [2015, 373: 232-42](#).
3. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* [2015, 385: 2067-76](#).
4. Toh S, Hampp C, Reichman ME, et al. Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs. A retrospective cohort study. *Ann Intern Med* [2016, 164: 705-14](#).
5. Selby J, Reichman ME, Graham D, et al. A protocol for active surveillance of acute myocardial infarction in association with use of anti-diabetic agents. [2016](#).
6. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* [2014, 24: 689-97](#).
7. Fu AZ, Johnston SS, Ghannam A, et al. Association between hospitalization for heart failure and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: an observational study. *Diabetes Care* [2016, 39: 726-34](#).