Rischio di sviluppo di diabete con vari antipertensivi

Data 16 settembre 2007
Categoria cardiovascolare

L'uso di diuretici è associato ad un aumento del rischio di comparsa di diabete incidente rispetto agli altri trattamenti antipertensivi e al placebo, ma, dai dati disponibili, sembra che questo non comporti un aumento degli eventi clinici.

Il rischio di sviluppare un diabete di nuova diagnosi durante terapia antipertensiva è controverso perchè le metanalisi tradizionali sono gravate da eterogeneità dei vari trials e, inoltre, non vi sono trials che abbiano paragonato tra loro aceinibitori (ACEI) e sartani (ARB). E' stata quindi eseguita una metanalisi con una tecnica particolare (network) che permette di paragonare tra loro vari farmaci in modo diretto e indiretto.
Tramite una revisione sistematica degli studi effettuati fino al 15 settembre 2006 è stato possibile ritrovare 48 gruppi di 22 RCT per un totale di 143.153 pazienti che non erano diabetici alla randomizzazione. In 17 RCT erano arruolati pazienti ipertesi, in 3 pazienti ad alto rischio cardiovascolare ed in 1 pazienti con scompenso cardiaco. L' end-point era la proporzione di pazienti che sviluppavano un diabete.
Rispetto al diuretico l'odds radio di comparsa di diabete era di 0,57 (IC95% 0,46-0,72) per gli ARB, di 0,67 (0,56-0,80) per gli ACEI, di 0,75 (0,62-0,90) per i calcio-antagonisti, di 0,77 (0,63-0,94) per il placebo, di 0,90 (0,75-1,09) per i betabloccanti.
Gli autori concludono che l'associazione fra farmaci antipertensivi e diabete incidente è più bassa con gli ARB, seguiti, in ordine crescente, da ACEI, calcio-anatagonisti, placebo, beta-bloccanti e diuretici.

Fonte:
Elliott WJ et al. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis
Lancet 2007 Jan 20; 369:201-207

Commento di Renato Rossi

Questa metanalisi non dice nulla di sostanzialmente nuovo perchè si sapeva già che tiazidici e betabloccanti possono essere associati ad un maggior numero di casi di diabete di nuova diagnosi rispetto agli altri trattamenti antipertensivi .
In problema è stabilire l'importanza clinica di questi casi di diabete incidente. Per esempio nello studio ALLHAT era stato notato che la terapia con clortalidone era gravata da un maggio rischio di diabete rispetto a lisinipril e amlodipina, tuttavia a questo non corrispondeva un aumento degli eventi clinici, tanto che qualcuno aveva suggerito trattarsi di semplice "effetto cosmetico" (in pratica il modesto aumento della glicemia che si può riscontrare con i diuretici sarebbe solo legato alla relativa ipovolemia provocata dal farmaco). Anche una prima analisi a posteriori dell'ALLHAT mostrava che i diuretici sono degli ottimi farmaci nei diabetici e non ne peggiorano gli esiti rispetto agli altri trattamenti. In una successiva analisi post-hoc dello stesso studio si vide che la glicemia a digiuno tende ad aumentare negli adulti anziani ipertesi indipendentemenete dal farmaco antipertensivo usato e che il rischio associato al clortalidone è solo modestamente aumentato rispetto agli altri farmaci, ma non vi sono evidenze che questo comporti un aumento parallelo del rischio di eventi clinici.
Altri dati si possono ricavare dal follow-up di oltre 14 anni dello studio SHEP, in cui si evidenziò che nei pazienti diabetici randomizzati a clortalidone la mortalità totale era del 20% più bassa che nel gruppo dei diabetici randomizzati a placebo. Inoltre il diabete comparso durante la terapia diuretica era lieve e generalmente non associato ad un aumento della mortalità .
Vale la pena anche di esaminare il rischio di diabete (definito come glicemia > 125 mg/mL) riscontrato nell'ALLHAT con i vari trattamenti: nei primi due anni di trattamento il rischio era maggiore con clortalidone vs lisinipril e amlodipina ma dopo i 2 anni la differenza non solo si attenuava ma finiva per diventare non più significativa tra i tre trattamenti.
Insomma, assodato che i diuretici e i betabloccanti possono essere associati ad un maggior rischio di comparsa di diabete incidente rispetto alle altre classi di antipertensivi, rimane da stabilire se si tratta di un diabete ad evoluzione clinica non particolarmente aggressiva (ipotesi dell'effetto cosmetico) oppure se non si siano potuti dimostrare i danni legati al diabete perchè gli studi hanno avuto una durata troppo breve per permettere a queste complicazioni di appalesarsi (ipotesi della brevità degli RCT). Vi è da notare tuttavia che quest'ultima ipotesi sembra smentita dal lungo follow-up dello studio SHEP e che l'ALLHAT ha avuto comunque una durata di ben 8 anni.
Infine, come notano gli autori della metanalisi recensita in questa pillola, la differenza del rischio di comparsa di diabete incidente tra i vari antipertensivi in termini assoluti è bassa non superando il 3,6%.
In conclusione mi sembra si possa dire che i diuretici sono farmaci efficaci che si possono usare tranquillamente, nei diabetici o nei pazienti con intolleranza al glucosio, al più, si può prevedere un monitoraggio più accurato dell'equilibrio glicemico.

Referenze

1.The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)
The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group
JAMA 2002 Dec. 18; 288:2981-2997

2. Taylor EN et al. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. Diabetes Care 2006 May; 29:1065-70.
3. Arch Intern Med. 2005;165:1401 -1409. Vedi in: www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1814
4. Am J Cardiol 2005;95:29-35. Vedi in: www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1583
5. Barzilay JI et al. Fasting Glucose Levels and Incident Diabetes Mellitus in Older Nondiabetic Adults Randomized to Receive 3 Different Classes of Antihypertensive Treatment
A Report From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med. 2006 Nov 13;166:2191-2201.