Glitazoni ed esiti cardiovascolari in pazienti anziani diabetici

Data 13 agosto 2008
Categoria metabolismo

La terapia con rosiglitazone, rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali, è stata associata ad un aumento del rischio di insufficienza cardiaca congestizia, infarto acuto del miocardio e ad un incremento della mortalità in pazienti diabetici anziani.

L'immissione in commercio dei tiazolidinedioni, rosiglitazone e pioglitazone, efficaci sul controllo glicemico dei soggetti diabetici, lasciava ben sperare in un loro potenziale effetto benefico anche nella prevenzione degli esiti cardiovascolari associati al diabete di tipo 2.
Nonostante le previsioni ottimistiche, studi di recente pubblicazione hanno invece suggerito una potenziale cardiotossicità dei glitazoni. In particolare, il loro impiego è stato associato ad aumento ponderale, edema ed insufficienza cardiaca congestizia.
Due recenti metanalisi (Singh S et al. JAMA 2007; 298: 1189-95; Nissen SE, Wolski K. N Engl J Med 2007; 356: 2457-71) hanno, inoltre, messo in evidenza come il rosiglitazone potrebbe essere correlato ad aumento del rischio di infarto del miocardio e della mortalità nei pazienti diabetici. I dati pubblicati sono stati comunque definiti insufficienti dalle Agenzie Regolatorie per prendere in considerazione l'eventuale ritiro dal commercio del rosiglitazone. Bisogna, tuttavia, considerare che la maggior parte delle evidenze sono state estrapolate da trial clinici che, in genere, non includono pazienti anziani, i quali nella reale pratica clinica costituiscono circa il 40% del totale della popolazione diabetica.

Sulla base di queste premesse, è stata effettuata un'analisi caso-controllo di tipo nested nell'ambito di uno studio di coorte retrospettivo con lo scopo di valutare l'incidenza di insufficienza cardiaca congestizia (ICC), infarto miocardico acuto (IMA) e mortalità correlati all'impiego dei glitazoni rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali in pazienti anziani (età >= 66 anni) residenti in Ontario (Canada).
La coorte comprendeva 159.026 pazienti diabetici (età media 74,7 anni) in trattamento con almeno un ipoglicemizzante orale nel periodo 2002-2005, seguiti fino al 31 Marzo 2006.
I casi sono stati definiti come tutti i soggetti della coorte che hanno manifestato uno degli eventi sopracitati durante il periodo di follow-up. Per ogni caso sono stati selezionati mediante randomizzazione fino a 5 controlli, appaiati per sesso, età, tempo di insorgenza del diabete e storia clinica di patologie cardiovascolari.
L'outcome primario è stato definito come la prima visita ospedaliera (accesso a dipartimenti di emergenza o ricovero ospedaliero) per ICC.
Gli outcome secondari erano gli accessi in dipartimenti di emergenza o le ospedalizzazioni per IMA e la mortalità per tutte le cause.
Il rischio definito dagli outcome è stato confrontato, dopo aggiustamento per i fattori prognostici, tra i trattati con i glitazoni (rosiglitazone e pioglitazone) e i pazienti che assumevano altri ipoglicemizzanti orali.

La terapia con glitazoni (in monoterapia o in associazione con altri ipoglicemizzanti) è stata correlata ad un aumento significativo del rischio di ICC (monoterapia: 78 casi; RR 1,60; CI 95% 1,21-2,10, p<0,001; terapia combinata: 508 casi; RR 1,31; CI 95% 1,17-1,47, p<0,001) rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali. Analogo incremento è stato osservato per il rischio di mortalità dovuta a qualsiasi causa (monoterapia: 102 casi; RR 1,29; CI 95% 1,02-1,62, p=0,03; terapia combinata: 497 casi; RR 1,24; CI 95% 1,11-1,39, p<0,001).
La monoterapia con glitazoni è stata inoltre associata ad aumento del rischio di IMA (65 casi; RR 1,40; CI 95% 1,05-1,86, p=0,02).
L'analisi stratificata per la durata del diabete ha indicato che non esisteva una differenza del rischio di ICC, IMA e mortalità in base al tempo di comparsa della patologia (inferiore o superiore ai 5 anni).

L'aumento del rischio di ICC, IMA e della mortalità correlato all'impiego dei glitazoni è stato osservato esclusivamente per il rosiglitazone. Gli autori affermano che lo studio non possiede comunque la potenza sufficiente per individuare una eventuale associazione tra pioglitazone, farmaco poco prescritto, ed esiti cardiovascolari.
Altri limiti dell'analisi, effettuata su dati amministrativi, consistono nella potenziale imprecisione classificativa per alcune variabili, quali le esposizioni ai farmaci, gli outcome o le covariate e nell'impossibilità di escludere un bias di selezione dei pazienti. Inoltre, considerando che lo studio si riferisce a pazienti anziani, potenzialmente a maggior rischio di eventi cardiovascolari, i dati potrebbero non essere ascrivibili all'intera popolazione.

Gli autori sottolineano comunque che l'effetto dei glitazoni sembra non essere influenzato dal tempo di insorgenza del diabete e dal rischio cardiovascolare basale.

In conclusione, i dati di questo studio mettono in evidenza che la terapia con rosiglitazone, rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali, è stata associata ad un aumento del rischio di insufficienza cardiaca congestizia, infarto acuto del miocardio e ad un incremento della mortalità nella popolazione considerata, costituita da pazienti diabetici anziani.

Dottoressa Paola Cutroneo

Riferimento bibliografico

Lipscombe LL et al. Thiazolidinediones and cardiovascular outcomes in older patients with diabetes. JAMA 2007; 298: 2634-43.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]