Regressione dell'aterosclerosi coronarica con pioglitazone

Data 16 novembre 2008
Categoria metabolismo

Nello studio PERISCOPE il pioglitazone, rispetto a glimepiride, ha prodotto una regressione dell'aterosclerosi coronarica, ma l'end-point surrogato e la mancanza di dati su esiti clinici non permette di trarre conclusioni definitive.

Nello studio PERISCOPE (Pioglitazone Effect on Regression of Intravascular Sonographic Coronary Obstruction Prospective Evaluation) 543 pazienti con diabete tipo 2 sono stati sottoposti a valutazione con ultrasuoni intravascolari a livello coronarcio (IVUS) ed successivamente randomizzati a glimepiride (1-4 mg/die) oppure pioglitazone (15-45 mg/die) per 18 mesi . Alla fine è stato ripetuto l'esame ultrasuonografico. Il volume dell'ateroma coronarico diminuì dello 0,16% nel gruppo trattato con pioglitazone mentre aumentò dello 0,73% nel gruppo glimepiride. Entrambi i farmaci ridussero l'emoglobina glicata e l'insulinemia a digiuno, ma l'effetto del pioglitazone era statistcamente maggiore. Il pioglitazone ridusse maggiormente anche i trigliceridi e aumentò il colesterolo HDL.
Per quanto riguarda gli eventi avversi un maggior numero di pazienti sviluppò ipoglicemia ed angina nel gruppo glimepiride, mentre nel gruppo pioglitazone erano più frequenti edema, aumento del peso o fratture ossee. In particolare le fratture fuorno riscontrate nel 3% dei pazienti trattati con pioglitazone.
In un editoriale di accompagnamento si sottolinea che la regressione dell'aterosclerosi ottenuta con il pioglitazone, anche se piccola, è della stessa entità di quella ottenuta con alte dosi di statine, farmaci che hanno dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari.
Lo studio è stato presentato in anteprima al meeting dell'American College of Cardiology (Chicago 2008) ed è stato variamente commentato . Alcuni hanno per esempio sottolineato l'eccesso di fratture nel gruppo pioglitazone e sminuito la validità dei risultati sull'end-point surrogato (per quanto lo si possa ritenere associato ad eventi clinici) per cui non è possibile stabilire il reale rapporto rischi/benefici. Altri hanno affermato che in pazienti selezionati il rapporto rischi/benefici del farmaco rimane comunque favorevole. Uno dei moderatori della Sessione ha chiesto al dr. Nissen se i risultati dello studio (di cui è coautore) cambieranno le sue opinioni circa i glitazoni, ricordando una sua metanalisi sul rosiglitazone pubblicata nel 2007 sul New England Journal of Medicine e che aveva dato inizio ad una accesa polemica. Nissen ha risposto che, pur essendo della stessa classe, pioglitazone e rosiglitazone possono essere differenti, ma non è ancora in grado di spiegare con quale meccanismo il pioglitazone riesce a rallentare la progressione dell'aterosclerosi. In ogni caso ammette che uno studio solo non deve portare a cambiamenti della pratica clinica, soprattutto se basato su end-point surrogati, come lo studio PERISCOPE.

Fonte:

1. Nissen SE et al. Comparison of pioglitazone vs glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. The PERISCOPE Randomized Controlled Trial
JAMA. 2008 Apr 2;299:1561-1573.
2. Steg PG, Marre M. Does PERISCOPE provide a new perspective on diabetic treatment? JAMA 2008 Apr 2; 299:1603-1604.
3.http://www.medscape.com/viewarticle/572314

Commento di Renato Rossi

Lo studio più importante in cui è stato testato il pioglitazone è il PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) in cui erano arruolati più di 5.200 pazienti con diabete tipo 2 a rischio elevato . I partecipanti sono stati randomizzati per 3 anni a ricevere pioglitazone o placebo, oltre alla terapia standard per il diabete. L'end-point primario (composto da morte, infarto non fatale, sindrome coronarica acuta, interventi cardiaci, ictus, amputazione maggiore degli arti e by-pass coronarico o angioplastica) venne ridotto dal pioglitazione del 10%, ma tale riduzione non raggiunse la significatività statistica. Il farmaco portava ad una miglioramento statisticamente significativo di alcuni end-point secondari (attacco cardiaco, stroke e morte), ma è noto che uno studio deve essere giudicato sull'end-point primario, mentre eventuali risultati positivi su end-point secondari devono essere valutati con prudenza e richiederebbero conferme da ulteriori studi.
Una metanalisi successiva che ha preso in considerazione 19 trials per oltre 16.000 pazienti ha dimostrato che il pioglitazone riduce l'outcome primario considerato (morte, infarto miocardico o stroke) del 18% rispetto al placebo o ad un farmaco di confronto, ma aumenta del 41% il rischio di scompenso cardiaco grave . In un nostro commento facevamo notare che l'80% di tutti gli eventi riportati in questa metanalisi derivano dallo studio PROactive, che, come abbiamo visto, ha dato esito negativo sull'end-point primario.
Lo studio PERISCOPE recensito in questa pillola è uno studio con una finalità diversa in quanto non voleva valutare end-point clinici ma la progressione dell'aterosclerosi coronarica. Si tratta quindi di uno studio con end-point surrogato e, come hanno fatto notare alcuni commentatori e lo stesso Nissen, non è corretto trarre conclusioni di tipo clinico partendo da risultati su end-point surrogati, per quanto questi possano essere ritenuti predittivi degli eventi clinici (come la placca coronarica, misurata in questo caso con ultrasuoni per via intravscolare). Rimane comunque in piedi l'ipotesi

che il pioglitazone possa essere utile a ridurre gli eventi cardiaci nel diabetico e si tratterebbe di un notevole passo in avanti perchè avremmo un farmaco in grado non solo di migliorare l'equilibrio glicemico, ma anche di incidere sugli esiti dellamalattia.
Da ultimo un dato che non va sottovalutato: lo studio PERISCOPE conferma l'effetto sfavorevole dei glitazoni sull'osso. Già si sapeva che i glitazoni contribuiscono alla perdita di massa ossea soprattutto nelle donne in post-menopausa e che possono indurre un aumentato rischio di fratture nelle donne .
Però la percentuale di fratture riscontrata in questo trial è stata del 3%: un evento avverso che deve essere tenuto nel debito conto quando si deve fare un bilancio dei benefici e dei rischi di questi farmaci.

Referenze

1. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1952
2. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3521
3. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3698