Farmaci antidiabetici orali e rischi cardiovascolari

Data 04 luglio 2010
Categoria metabolismo

Uno studio retrospettivo su oltre 90.000 pazienti diabetici conclude che, rispetto alla monoterapia con metformina, l'uso delle sulfoniluree potrebbe essere associato ad un aumento ed il pioglitazone ad una riduzione della mortalità totale, ma la natura osservazionale del lavoro impone cautela nella interpretazione di questi risultati.

Gli autori di questo studio retrospettivo hanno usato un database britannico valutando oltre 90.000 pazienti diabetici, trattati con farmaci orali in media per 7 anni. Hanno in seguito esaminato vari esiti cardiovascolari associati all'uso di specifici antidiabetici, compreso l'infarto miocardico e lo scompenso cardiaco, oltre alla mortalità totale.
La monoterapia con metformina è stata usata come standard di paragone. Gli autori hanno usato tre modelli per correggere i possibili fattori di confondimento: il primo modello considerava età e sesso, nel secondo modello venivano aggiunte altre variabili come le patologie cardiovascolari coesistenti e i farmaci usati, nel terzo modello si aggiungeva la presenza di fattori di rischio cardiovascolare come il valore dei lipidi plasmatici e la pressione arteriosa.

I risultati per i tre principali outcomes considerati sono riassunti sotto.

SULFONILUREE DI PRIMA GENERAZIONE
Infarto miocardico: HR 1,36 (0,91-2,02)
Scompenso cardiaco: HR 1,01 (0,70-1,47)
Mortalità totale: HR 1,37 (1,11-1,71)

SULFONILUREE DI SECONDA GENERAZIONE
Infarto miocardico: HR 1,09 (0,94-1,27)
Scompenso cardiaco: HR 1,18 (1,04 - 1,34)
Mortalità totale: HR 1,24 (1,14-1,35)

ROSIGLITAZONE DA SOLO
Infarto miocardico: HR 0,79 (0,41-1,53)
Scompenso cardiaco: HR 0,61 (0,33-1,15)
Mortalità totale: HR 1,07 (0,77-1,49)

ROSIGLITAZONE IN COMBINAZIONE
Infarto miocardico: 0,82 (0,56-1,20)
Scompenso cardiaco: 1,21 (0,91-1,63)
Mortalità totale: HR 0,88 (0,71-1,09)

PIOGLITAZONE DA SOLO O IN COMBINAZIONE
Infarto miocardico: HR 0,71 (0,39-1,30)
Scompenso cardiaco: HR 1,17 (0,77-1,77)
Mortalità totale: HR 0,69 (0,49-0,98)

Gli autori concludono che il loro studio conferma la bontà delle attuali linee guida che consigliano come antidiabetico orale di prima scelta la metformina.

Fonte:

Tzoulaki I et al. Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetes drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. BMJ 2009. Pubblicato anticipatamente online il 4 dicembre 2009. DOI: 10.1136/bmj.b4731.

Commento di Renato Rossi

I dati principali che emergono da questo studio osservazionale sono i seguenti:

1) le sulfoniluree sembrano associate ad un aumentata mortalità totale e quelle di seconda generazione ad un aumento del rischio di scompenso cardiaco

2) il rosiglitazone non comporta un aumento di eventi cardiovascolari (soprattutto di infarto miocardico) nè della mortalità totale

3) il pioglitazone sembra comportare, rispetto alla monoterapia con metformina, una riduzione della mortalità totale

Tuttavia sarà bene non considerare questi risultati come definitivi. Infatti la natura osservazionale retrospettiva dello studio non comporta la randomizzazione dei vari gruppi. Per questo motivo le conclusioni devono essere interpretate con cautela. Il limite più importante, d'altra parte citato anche dagli autori, è il cosiddetto "confounding by indication". In altre parole un determinato paziente potrebbe essere stato trattato con un farmaco piuttosto che con un altro perchè ritenuto a rischio cardiovascolare più o meno elevato.
Per la verità gli autori hanno ipotizzato tre tipi di analisi considerando molte variabili, in modo da correggere i dati per i possibili fattori di confondimento. Però, per quanto queste analisi siano sofisticate, non si possono mai escludere del tutti i bias insiti in questa tipologia di studi.

In una revisione sistematica di 40 RCT che riportavano informazioni sugli eventi cardiovascolari (in primo luogo infarto miocardico e ictus ischemico) si è visto che la metformina riduceva il rischio di mortalità cardiovascolare (pooled OR 0,74; 0,62-0,89) rispetto a qualsiasi altro tipo di antidiabetico orale o placebo; i risultati per la morbilità cardiovascolare e la mortalità totale erano simili, ma non statisticamente significativi. Il rosiglitazone, paragonato ad ogni altro farmaco, risultava associato con un aumento del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari, che però non era statisticamente significativo (OR 1,68; 0,92-3,06).

Come si vede i risultati sembrano in parte diversi rispetto a quelli dello studio osservazionale di Tzoulaki e collaboratori. Infatti gli autori della metanalisi pur concludendo che la metformina sembra il farmaco più dotato di effetto protettivo e che il rosiglitazone potrebbe essere potenzialmente più associato al rischio cardiovascolare, ammettevano che lo scarso potere statistico degli studi considerati impediva conclusioni sicure e auspicavano lavori a lungo termine con endpoints hard di tipo cardiovascolare.
In definitiva, la risposta di quale sia (o di quali siano) gli antidiabetici orali più efficaci per la protezione cardiovascolare del diabetico potrebbe venire solo da uno studio randomizzato e controllato che li paragoni direttamente, con adeguato potere statistico sia per quanto riguarda la numerosità del campione arruolato che la durata del follow up.
Insomma, come si è fatto per l'ipertensione con l'ALLAHT, altrettanto bisognerebbe fare per il diabete. Solo in questa maniera sarebbe possibile rispondere alla domanda di quale sia il trattamento orale preferibile nel diabete tipo 2.

Referenze

1. Selvin E et al. Cardiovascular Outcomes in Trials of Oral Diabetes Medications. A Systematic Review. Arch Intern Med. 2008 oct 27;168:2070-2080.