

Effetti cardiovascolari dei glitazoni

I due farmaci della classe dei tiazolidinedioni, pioglitazone e rosiglitazone, condividono l'attività ipoglicemizzante ma presentano un diverso profilo in termini di effetti cardiovascolari nel paziente diabetico

I pazienti diabetici presentano indici di mortalità e morbilità per eventi cardiovascolari più che doppi rispetto ai non diabetici, con un incremento che è proporzionale al grado di scompenso glicemico e ulteriore incremento del rischio se sono presenti altri fattori come ipertensione arteriosa, dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta. Le cause dell'elevato profilo di rischio cardiovascolare che connota la malattia diabetica sono da ascrivere alla accelerazione del processo aterosclerotico, che in questi pazienti è imputabile sia alla glucotossicità a livello vascolare, sia al quadro di insulino-resistenza che è strettamente associata alla presenza di disfunzione endoteliale, dislipidemia aterogena, aumento dei marker infiammatori, alterazioni della parete vascolare.

L'obiettivo principale della gestione terapeutica del diabete è quello di ottimizzare il controllo della glicemia e degli altri parametri spesso alterati, e un buon compenso del metabolismo glucidico, lipidico e degli altri fattori di rischio contestualmente presenti è in grado di ridurre in modo significativo il rischio di complicanze croniche, soprattutto quelle microvascolari. Da qui l'importanza e la necessità di una terapia farmacologica in grado sia di ridurre l'iperglicemia, sia di intervenire sugli altri fattori di rischio per complicanze vascolari costantemente presenti nel diabetico.

I tiazolidinedioni (TZD) si sono dimostrati farmaci in grado di raggiungere questo duplice obiettivo, in quanto la loro azione ipo-

glicemizzante si realizza attraverso la riduzione dell'insulino-resistenza, con un meccanismo mediato dall'attivazione dei recettori PPAR-g che modulano l'espressione di diversi geni coinvolti nel metabolismo del glucosio e dei lipidi.

L'algoritmo terapeutico proposto dalle recenti linee guida della American Diabetes Association e della European Association for the Study of Diabetes (*Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72) suggerisce l'uso dei TZD lungo tutta la storia naturale del diabete - sia in monoterapia, sia in associazione con metformina o sulfaniluree - nei pazienti non adeguatamente controllati da modifiche dello stile di vita e dalla monoterapia con metformina o qualora la monoterapia con metformina sia inappropriata a causa di controindicazioni o intolleranza.

■ Differenze cliniche

L'interesse per i TZD va oltre il loro effetto sul metabolismo dei glucidi e si concentra sulle documentate proprietà ipolipemizzanti, antinfiammatorie, antiproliferative e antiaterosclerotiche. In tale ottica, però, i due TZD disponibili - pioglitazone e rosiglitazone - presentano caratteristiche differenti che conferiscono ai due farmaci un diverso profilo in termini di effetti sul rischio cardiovascolare del paziente.

Studi di confronto diretto hanno costantemente dimostrato un differente profilo di efficacia sul quadro lipidico del paziente diabetico, indipendente dal controllo glicemico, con benefici signifi-

cativamente maggiori per pioglitazone sia in monoterapia (*Diabetes Care* 2005; 28: 1547-54) sia in combinazione con metformina o sulfanilurea (*J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 375-83; *Clin Ther* 2004; 26: 744-54).

Il diverso effetto sul metabolismo lipidico trova un contraltare clinico nei diversi effetti cardiovascolari dei due farmaci: recenti revisioni metanalitiche evidenziano che mentre l'impiego di rosiglitazone si associa ad un significativo aumento del rischio di infarto miocardico, al contrario pioglitazone dimostra di avere un positivo impatto sul rischio cardiovascolare globale del paziente diabetico (figura 1).

Una metanalisi di 19 studi clinici con pioglitazone, che hanno incluso complessivamente 16.390 pazienti trattati per periodi compresi tra 4 mesi e 3.5 anni, ha documentato che l'incidenza cumulativa di morte, infarto miocardico e ictus era pari al 4.4% tra gli 8.554 pazienti trattati con pioglitazone e al 5.7% tra i 7.836 pazienti che avevano ricevuto terapie di confronto (placebo o altri farmaci): ciò equivale a una differenza statisticamente significativa del 18% a favore di pioglitazone nel rischio di eventi cardiovascolari (*JAMA* 2007; 298: 1216-18).

■ Lo studio PROactive

I risultati di questa metanalisi sono in larga parte dipendenti dai dati provenienti dal grande studio PROactive, il solo studio specificamente disegnato per valutare l'efficacia e la sicurezza di un

TZD su outcome cardiovascolari (*Lancet* 2005; 366: 1279-89). Questo trial di prevenzione secondaria è stato condotto in 321 centri di 19 paesi ed ha incluso 5.238 pazienti diabetici di tipo 2 che presentavano un profilo di rischio cardiovascolare elevato per la storia documentata di infarto miocardico, sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica, stroke, arteriopatia periferica. I pazienti sono stati trattati per oltre tre anni con pioglitazone 15-45 mg/die oppure placebo in aggiunta ai trattamenti standard per il diabete e per la prevenzione delle complicanze (ipoglicemizzanti, insulina, antiipertensivi, ipolipemizzanti, antiaggreganti). Al termine dello studio, nel gruppo di pazienti assegnati a pioglitazone è stata osservata una riduzione del 10% dell'endpoint primario (mortalità per qualunque causa, infarto miocardico non fatale, stroke, sindrome coronarica acuta, amputazione maggiore degli arti in-

feriori, rivascolarizzazione coronarica, rivascolarizzazione periferica) e una riduzione del 16%, statisticamente significativa, dell'endpoint principale secondario rappresentato da mortalità totale, infarto miocardico non fatale e stroke non fatale.

Nel sottogruppo di diabetici che avevano una storia di infarto miocardico acuto, quindi a prognosi peggiore, pioglitazone ha determinato benefici significativi nel ridurre del 28% il rischio di reinfarto fatale e non fatale, del 37% il rischio di sindrome coronarica acuta (*J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1772-80).

Un'altra analisi pre-specificata del PROactive ha riguardato i pazienti con pregresso ictus (n=984), nei quali il trattamento con pioglitazone ha determinato una riduzione del 47%, statisticamente significativa, del rischio di un nuovo ictus (*Stroke* 2007; 38: 865-73).

Un'altra analisi retrospettiva su un ampio database di una com-

pagnia assicurativa statunitense (*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 1065-71) ha considerato il rischio di ospedalizzazione per infarto miocardico o di rivascolarizzazione coronarica tra pazienti diabetici trattati con pioglitazone (n=14.807) e con rosiglitazone (n=15.104). I dati corretti per caratteristiche demografiche, storia clinica e terapie prescritte hanno evidenziato che la terapia con pioglitazone ha determinato un numero di ricoveri per IMA inferiori del 22% rispetto a quelli registrati tra i pazienti in trattamento con rosiglitazone (1.1% vs. 1.4%). Considerando l'endpoint combinato ricovero per IMA e rivascolarizzazione coronarica, la differenza a favore di pioglitazone è risultata del 15% (2.6% vs. 3.1%).

Raccomandazioni dell'EMA

Le autorità regolatorie europee hanno preso atto di tali differenze cliniche, dichiarando che "l'incidenza complessiva di eventi tipicamente associati a ischemia cardiaca è risultata più elevata per i regimi contenenti rosiglitazone", mentre per quanto riguarda pioglitazone si riporta che i risultati degli studi non hanno evidenziato rischi cardiovascolari a lungo termine con il farmaco (EMA, 23 maggio 2007).

In una successiva determinazione, inoltre, l'EMA ha raccomandato di modificare le informazioni del rosiglitazone per includere l'avvertenza che nei pazienti con malattia cardiaca ischemica il farmaco deve essere usato solo dopo un'attenta valutazione del rischio individuale di ogni paziente. Inoltre, la combinazione di rosiglitazone e insulina dovrebbe essere usata solo in casi eccezionali e sotto stretto controllo (EMA, 18 ottobre 2007).

Nessun cambiamento delle informazioni prescrittive è stato invece considerato necessario per pioglitazone.

Figura 1

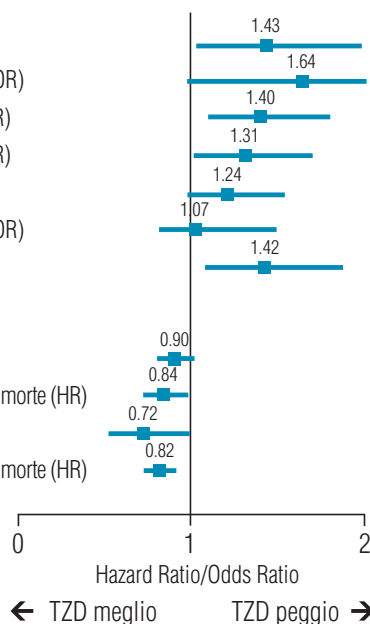
TZD e rischio cardiovascolare: risultati di studi di metanalisi

Rosiglitazone

Metanalisi di Nissen et al ¹	Infarto miocardico (OR)
Metanalisi di Nissen et al ¹	Morte cardiovascolare (OR)
Metanalisi FDA ²	Ischemia miocardica (OR)
Metanalisi GSK ³	Ischemia miocardica (HR)
Dati di Nissen + RECORD ⁴	Infarto miocardico (OR)
	Morte cardiovascolare (OR)
Metanalisi di Singh ⁵	Infarto miocardico (HR)

Pioglitazone

PROactive ⁶	Endpoint primario (HR)
PROactive ⁶	Infarto miocardico, ictus e morte (HR)
PROactive (sottogruppo IM) ⁷	Infarto miocardico (HR)
Metanalisi di Lincoff et al ⁸	Infarto miocardico, ictus e morte (HR)



¹N Engl J Med 2007; 356: 2457-71; ²N Engl J Med 2007; 357: 844-46; ³SPC Avandia®; ⁴N Engl J Med. 2007; 357: 937; ⁵JAMA 2007; 298: 1189-95; ⁶Lancet 2005; 366: 1279-89; ⁷J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1772-80; ⁸JAMA 2007; 298: 1180-88.