

## Glitazoni e sicurezza nel diabete: una storia già vista

*Un estratto dell'articolo pubblicato su Informazioni sui Farmaci, Anno 2007, n. 5*

I tiazolidindioni, meglio noti come glitazoni, rosiglitazone e pioglitazone sono stati registrati nel 2000. L'entusiasmo che ne accolto l'entrata in commercio derivava dal loro meccanismo d'azione innovativo. Questi, infatti, migliorano la sensibilità all'insulina dei tessuti periferici e del fegato regolando l'espressione di geni che a livello cellulare controllano il metabolismo di carboidrati e lipidi.

I glitazoni sono stati registrati sulla base di studi che ne avevano dimostrato la maggiore efficacia verso placebo e la "non inferiorità" rispetto ad altri ipoglicemizzanti orali, su misure di esito surrogate (riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata e della glicemia), senza che vi fossero evidenze di una reale capacità di ridurre le complicanze cardiovascolari a lungo termine. Tutto al prezzo di un aumento del peso corporeo, una modificazione sfavorevole del profilo lipidico, ritenzione idrica ed anemia. Per di più, già al momento della registrazione, le segnalazioni dei casi di scompenso cardiaco avevano richiesto la controindicazione d'uso nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, con le incognite relative alla loro azione sui geni e sulla loro sicurezza a lungo termine.

### Effetti cardiovascolari

A sei anni dalla commercializzazione sono disponibili diversi dati sugli effetti cardiovascolari. Quanto emerge è che, in assenza di chiari vantaggi terapeutici rispetto agli ipoglicemizzanti più vecchi, i glitazoni comportano dei rischi cardiovascolari.

Alla pubblicazione delle metanalisi sul rosiglitazone è seguito un acceso dibattito sull'opportunità di continuare o meno ad utilizzarli. I favorevoli allo status quo hanno citato due RCT di grandi dimensioni, DREAM e ADOPT, a dimostrazione della sicurezza di questi farmaci, che non hanno evidenziato un aumentato rischio di infarto miocardico. Va detto però che i due studi non erano disegnati per valutare questo esito, perciò non erano sufficientemente potenti per rilevare differenze significative negli effetti cardiovascolari.

### Effetti sull'osso

Dalla revisione dei dati di sicurezza dello studio ADOPT, a 3,5 anni, le pazienti trattate con rosiglitazone sono risultate ad aumentato rischio di fratture (soprattutto del piede, della mano e dell'omero sedi diverse da quelle secondarie ad osteoporosi post-menopausale) rispetto a quelle trattate con i farmaci di confronto. L'analisi dei dati di sicurezza per un'esposizione di durata analoga, ha evidenziato anche per il pioglitazone un incremento significativo delle fratture localizzate soprattutto alle porzioni distali degli arti superiori (polso ed avambraccio) e inferiori (piede, caviglia, tibia e perone). La concordanza dei dati fa supporre un nesso di casualità tra assunzione di glitazoni e aumento del rischio di fratture "atipiche" nelle donne diabetiche.

### Gli organismi super-partes

Due recenti metanalisi della Cochrane indicano chiaramente l'opportunità di non utilizzare glitazoni, almeno finché non saranno disponibili nuovi dati di sicurezza. Del resto gli studi pubblicati della durata di almeno 24 settimane non hanno dimostrato benefici rispetto ad esiti quali la mortalità, morbilità. I dati di sicurezza invece mostrano un aumento di effetti avversi quali edema, rischio di fratture, rischio di infarto del miocardio: ciò dovrebbe indurre ad utilizzare questi farmaci con molta cautela.

### Cosa dicono le agenzie regolatorie

Le agenzie regolatorie non sono tutte concordi nell'assumere una posizione univoca e nel dare il giusto peso ai dati più recenti. Tutte comunque si ostinano a non decidere. Continuano ad aggiungere avvertenze e restrizioni d'uso nel tentativo di rendere più sicuri (?) farmaci, che, in assenza di prove contrarie, non riducono le complicanze

vascolari e hanno un profilo di sicurezza poco chiaro. Detto che i glitazoni non sono migliori di metformina e solfaniluree, e che possono essere pericolosi il da farsi dovrebbe essere chiaro. Come si fa ad affermare che in base alle conoscenze attuali che il loro profilo/beneficio rimane favorevole? L'episodio dei glitazoni sembra essere l'ultimo di una stagione inaugurata dai COXIB. La prassi di autorizzare i farmaci sulla base di studi di non inferiorità che valutano esiti surrogati non dice nulla sulla loro capacità di migliorare l'aspettativa di vita dei pazienti rispetto alle alternative già in uso da tempo.