Rosiglitazone, metformina o gliburide nel diabete tipo 2?

Data 26 maggio 2007
Categoria metabolismo

Secondo lo studio ADOPT il rosiglitazone sarebbe gravato da una minor incidenza di fallimento della monoterapia rispetto a metformina e gliburide.

In questo studio, randomizzato e controllato in doppio cieco, sono stati reclutati 4.360 pazienti affetti da diabete tipo 2 di nuova diagnosi, randomizzati a rosiglitazone, metformina o gliburide. Il trattamento è durato in media 4 anni. L'end-point primario dello studio era il tempo di comparsa del fallimento della monoterapia, definito come una glicemia, confermata, superiore a 180 mg/dL. End-point secondari pre-specificati erano i livelli di glicemia a digiuno, di glicoemoglobina, la sensibilità all'insulina e la funzione beta-cellulare.
L'incidenza cumulativa di fallimento della monoterapia a 5 anni fu del 15% con rosiglitazone, del 21% con metformina e del 34% con gliburide. Rispetto a metformina il rosiglitazone comportò una riduzione del rischio di fallimento del 32% e del 63% rispetto a gliburide (P < 0,001 per entrambi i confronti). La gliburide risultò associata ad una frequenza inferiore di eventi cardiovascolari (incluso lo scompenso cardiaco congestizio) rispetto al rosiglitazone (P < 0,05), mentre il rischio era simile tra metformina e rosiglitazone. Quest'ultimo comportò un maggior aumento di peso ed edema rispetto agli altri due trattamenti, ma una minor frequenza di effetti gastrointestiali rispetto a metformina e ipoglicemia rispetto a gliburide.
Gli autori concludono che i rischi e i benefici, oltre che i costi, di questi tre farmaci, dovrebbero essere considerati quando si deve scegliere la terapia nel diabete tipo 2.

Fonte:
Kahn SE et al. for the ADOPT Study Group. Glycemic Durability of Rosiglitazone,Metformin, or Glyburide Monotherapy. N Engl J Med 2006 Dec 7; 355:2427-43.

Commento di Renato Rossi

Lo studio ADOPT (Ouctome Progression Trial) suggerisce che il rosiglitazone è gravato da una minor frequenza di fallimento terapeutico della monoterapia rispetto a metformina e gliburide. Tuttavia vi sono alcune considerazioni da fare. Anzitutto colpisce la percentuale molto elevata di pazienti che non hanno terminato il trial: nel gruppo rosiglitazone erano stati arruolati 1.456 soggetti ma solo 917 hanno terminato lo studio, nel gruppo metformina erano rispettivamente 1.454 e 903, nel gruppo gliburide erano 1.441 e 807. La maggior parte degli abbandoni è avvenuta per comparsa di effetticollaterali.
Da notare inoltre che erano persi al follow-up 76 pazienti del gruppo rosiglitazone, 82 del gruppo metformina e 79 del gruppo gliburide. Questa elevata percentuale di abbandoni costituisce un limite, per ammissione degli stessi autori dello studio.
La percentuale di decessi è stata simile nei tre gruppi. Gli eventi cardiovascolari invece erano simili tra rosiglitazone e metformina (n = 62 vs 58) ma erano minori nel gruppo gliburide (n = 41). Questo dato contrasta con i risultati dello studio UKPDS nel quale solo la metformina ridusse la mortalità e gli eventi cardiovascolari, mentre questo non riuscì nè all'insulina nè alla sulfanilurea. Secondo gli autori dell'ADOPT questa discordanza potrebbe dipendere dal fatto che nell'UKPDS il follow-up era più lungo ed erano arruolati diabetici più anziani e con equilibrio glicemico più precario: la glicemia media a digiuno era di 270 mg/dL nello studio inglese contro i 150 mg/dL dello studio ADOPT; in quest'ultimo il valore medio dell' emoglobina glicata al baseline era di 7,3%. La differenza però potrebbe dipendere anche dal fatto che la sulfanilurea usata nell'UKPDS era diversa. In ogni caso i dati sugli eventi cardiovascolari vanno interpretati con prudenza in virtù del fatto che non rappresentavano l'end-point primario dello studio.
Si è notato anche un aumento del rischio di fratture nel gruppo rosiglitazone; trattandosi però di un evento non pre-specificato il dato viene segnalato dagli autori ma merita ulteriori studi.
Un editorialista fa notare inoltre che se invece di valutare la glicemia a digiuno si va a vedere l' emoglobina glicata la differenza nei tre gruppi alla fine dello studio è relativamente piccola: nel braccio randomizzato a rosiglitazone la glicoemoglobina era in media inferiore di 0,13 rispetto a metformina e di 0,42 rispetto a gliburide. Se si valuta la percentuale di soggetti che a 4 anni aveva un valore di glicoemoglobina inferiore al 7% questa era del 40% nel gruppo rosiglitazone, del 36% nel gruppo metformina e del 26% nel gruppo gliburide. Anche se tali differenze sono statisticamente significative, dal punto di vista clinico lo potrebbero essere di meno, sottolinea ancora l'editorialista, secondo il quale il modesto beneficio glicemico del rosiglitazone deve essere soppesato con il maggior rischio di ritenzione idrica e gli alti costi, per cui la metformina rimane la terapia di scelta iniziale.
Questo consiglio è in linea con le recenti linee guida , che prevedono un approccio alla terapia del diabete di tipo 2 a step successivi con la metformina come farmaco di prima scelta, associata a misure sullo stile di vita come la riduzione del peso corporeo e l' aumento dell' attività fisica. Solo in caso di cattivo controllo glicometabolico (step 2) si dovrebbe aggiungere una sulfonilurea, un glitazone oppure insulina: ognuno di questi farmaci ha i suoi pro e i suoi contro (costo, tollerabilità, effetti collaterali). Altri farmaci da prendere eventualmente in considerazione come terza scelta sono gli inibitori dell'alfa-glucosidasi, l'exenatide, le glinidi (repaglinide, nateglinide).
Che dire, alla fine?
Lo studio ADOPT non permette conclusioni certe, soprattutto perchè non sappiamo se i benefici evidenziati dal

rosiglitazone nel ridurre il fallimento terapeutico si traducano in un miglioramento degli esiti clinici del diabete a lungo termine.

Referenze

1. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care 2006 Aug;29:1963-1972.