

RISCHIO DI CANCRO VESCICALE E PIOGLITAZIONE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il pioglitazone rappresenta l'unico ipoglicemizzante ancora in commercio appartenente alla classe dei tiazolidinedioni o agonisti del recettore nucleare *Peroxisome Proliferator-Associated Receptor* gamma (PPAR- γ). Il **recettore PPAR- γ** è presente in numerosi tipi cellulari. Sono oltre 600 i geni la cui espressione viene stimolata o, più raramente inibita, dagli agonisti PPAR- γ . Il tessuto in cui tali recettori sono maggiormente rappresentati è quello adiposo.

Meccanismo d'azione: pioglitazone stimola la differenziazione adipocitaria e l'accumulo di trigliceridi nel tessuto adiposo, riducendo quindi la liberazione di acidi grassi liberi e contribuendo così alla riduzione della gluconeogenesi epatica e all'aumento della sensibilità insulinica muscolare. Inoltre, inibisce la produzione adipocitaria di TNF- α (che induce insulino-resistenza) e stimola la produzione di adiponectina (con azione insulino-sensibilizzante e inibitoria della flogosi a livello endoteliale). L'effetto terapeutico netto del pioglitazone si manifesta quindi grazie alla sua azione insulino-sensibilizzante, senza stimolazione della secrezione insulinica, con miglioramento del compenso metabolico senza aumento del rischio ipoglicemico.

Contenuto nella **specialità** medicinale Actos, in compresse da 15, 30 e 45 mg, pioglitazone è stato autorizzato all'immissione in commercio con procedura centralizzata in tutti gli Stati Membri della UE con decisione n. C (2000) 2827 del 13 ottobre 2000. Pioglitazone è autorizzato anche in associazione con metformina (Competact e Glubrava), glimepiride (Tandemact) e alogliptin (Incrasinc).

Indicazioni: come ribadito anche dalle più recenti linee guida sulla gestione del DMT2, pioglitazone può essere utilizzato sia in monoterapia (se metformina è inappropriata per controindicazioni o intolleranza) che in duplice e triplice terapia nei casi di insufficiente controllo glicemico. Nelle ultimissime linee guida AACE i tiazolidinedioni sono elencati in giallo (come le sulfaniluree), il che ne indica l'uso con cautela.

Il **rischio di carcinoma della vescica** legato all'utilizzo di pioglitazone è già stato oggetto di ampio dibattito a livello europeo (dati epidemiologici e derivanti da meta-analisi di studi clinici randomizzati). Non è chiaro il **meccanismo** che collega questa molecola al cancro della vescica: mentre *in vitro* i ligandi del PPAR- γ in colture cellulari inibiscono la crescita cellulare, al contrario in vivo ratti esposti a ligandi del recettore del PPAR- γ sviluppano tumori della vescica.

Sulla base di questi dati nel settembre 2010 la FDA ha emesso un primo "**alert**" sul potenziale rapporto tra pioglitazone a dosi elevate per lunghi periodi e insorgenza di cancro alla vescica.

Nell'aprile 2011 Piccinni e colleghi (1), utilizzando il *database* di segnalazione di eventi avversi della FDA, hanno evidenziato un significativo rischio di cancro alla vescica associato al trattamento con pioglitazone, per cui l'FDA nel giugno 2011 ha emesso un secondo "**alert**", con nuove restrizioni sulla sua assunzione per il possibile aumento del rischio di cancro alla vescica. Nello stesso periodo anche uno studio francese ha suggerito un'associazione tra la molecola e il cancro della vescica, per cui nel giugno 2011 in Francia veniva deciso il ritiro del farmaco, mentre in Germania e in Lussemburgo veniva raccomandato ai medici di non iniziare nuovi trattamenti.

Infine il 12 dicembre us la FDA (2) ha nuovamente **ribadito il possibile rischio di cancro vescicale conseguente all'uso di pioglitazone**, imponendo di aggiornare il foglietto illustrativo dei farmaci contenenti questa molecola.

Bibliografia

1. Piccinni C, et al. Assessing the association of pioglitazone use and bladder cancer through drug adverse event reporting. *Diabetes Care* 2011, 34: 1369-71.
2. FDA Drug Safety Communication: Updated FDA review concludes that use of type 2 diabetes medicine pioglitazone may be linked to an increased risk of bladder cancer FDA MedWatch safety alert [12-12-2016](#).



Vincenzo Novizio (enzo.novizio@libero.it) & Commissione Farmaci AME

Agostino Paoletta (Coordinatore) (scandiffio@libero.it)

Enrica Ciccarelli, Davide De Brasi, Paolo Falasca, Giorgia Anna Garinis, Barbara Pirali, Agostino Specchio