

ADR
endocrino-metabolische



DISTRIBUZIONE DELLE ADR PER SYSTEM ORGAN CLASSES (SOCs) NEL 2016

MedDRA SOC	2015		2016		Δ % 16-15
	N.	%	N.	%	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	10.358	16%	9.405	15%	-9%
Patologie gastrointestinali	8.289	13%	8.163	13%	-2%
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	8.119	13%	8.137	13%	0%
Patologie del sistema nervoso	5.797	9%	5.297	9%	-9%
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4.453	7%	4.222	7%	-5%
Patologie del sistema emolinfopoietico	2.976	5%	3.157	5%	6%
Esami diagnostici	2.565	4%	2.821	5%	10%
Disturbi psichiatrici	3.053	5%	2.744	4%	-10%
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	2.295	4%	2.739	4%	19%
Patologie vascolari	2.676	4%	2.492	4%	-7%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	2.594	4%	1.878	3%	-28%
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	1.702	3%	1.536	2%	-10%
Patologie cardiache	1.523	2%	1.432	2%	-6%
Infezioni ed infestazioni	1.231	2%	1.317	2%	7%
Patologie renali e urinarie	1.038	2%	1.121	2%	8%
Disturbi del sistema immunitario	1.044	2%	1.089	2%	4%
Patologie dell'occhio	1.079	2%	1.080	2%	0%
Patologie dell'orecchio e del labirinto	786	1%	765	1%	-3%
Patologie epatobiliari	693	1%	738	1%	6%
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	461	1%	642	1%	39%
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)	397	1%	554	1%	40%
Problemi di prodotto	303	0%	366	1%	21%
Patologie endocrine	130	0%	187	0%	44%
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	63	0%	111	0%	76%
Procedure mediche e chirurgiche	81	0%	100	0%	23%
Circostanze sociali	59	0%	74	0%	25%
Patologie congenite, familiari e genetiche	47	0%	42	0%	-11%
Totale	63.812	100%	62.209	100%	-3%

ESTRAZIONE DALLE RNF

Segnalazioni per SOC/ART ↓						
SOC: Patologie endocrine						
Data Inserimento: dal 01/01/2017 al 31/12/2017						
P.A. Sospetti	Decessi	Gravi	Non Gravi	Non Indicato	Totale	Perc
NIVOLUMAB	0	18	29	2	49	20,9%
REGORAFENIB	0	11	4	0	15	6,4%
ALEMTUZUMAB	0	4	10	0	14	6%
RISPERIDONE	0	3	10	0	13	5,5%
AMIODARONE CLORIDRATO	0	3	9	0	12	5,1%
RIBAVIRINA	0	0	11	0	11	4,7%
AMIODARONE	0	6	4	0	10	4,3%
INTERFERONE ALFA 2B PEGILATO	0	0	5	1	6	2,6%
INTERFERONE ALFA-2A PEGILATO	0	0	6	0	6	2,6%
INTERFERONE BETA 1A RICOMBINANTE	0	2	2	1	5	2,1%
SUNITINIB MALATO	0	2	3	0	5	2,1%
PEMBROLIZUMAB	0	1	3	0	4	1,7%
FOLLITROPINA ALFA DA DNA RICOMBINANTE	0	4	0	0	4	1,7%
TRIPTORELINA	0	4	0	0	4	1,7%
LITIO CARBONATO	0	0	4	0	4	1,7%

Le più comuni ADR endocrino - metaboliche sono riconducibili a cinque tipologie principali:

1. **Iperglicemia** di entità tale da configurare stati sia preclinici sia conclamati di diabete. I farmaci maggiormente coinvolti sono diuretici tiazidici, beta-bloccanti, beta 2 adrenergici, corticosteroidi, antiretrovirali, immunosoppressori e alcuni biologici.
2. **Ipoglicemia** complicanza frequente nella terapia, specie insulinica, del diabete
3. **Sovrappeso, obesità e dislipidemie** soprattutto in conseguenza del maggior apporto alimentare indotto da farmaci ipoglicemizzanti, antipsicotici e alcuni antiepilettici
4. **Iperprolattinemia** che si può osservare con farmaci antidopaminergici (es. farmaci che controllano la motilità intestinale)
5. **Ipo- e ipertiroidismo** causati dall'eccessivo uso di farmaci che contengono iodio o struttura simile a quella degli ormoni tiroidei, come l'amiodarone

Iperglicemia

Il diabete da farmaci è ufficialmente riconosciuto dalla WHO dal 1999. Il quadro clinico del diabete da farmaci è quasi sempre quello del **diabete di tipo 2**: sintomatologia modesta all'esordio e che si manifesta con poliuria, polidipsia, astenia e dimagrimento solo quando l'iperglicemia raggiunge valori elevati. I meccanismi alla base di questa ADR sono: **insulino-resistenza e deficit di secrezione insulinica**.

Il trattamento sarà di conseguenza proprio del diabete di tipo 2: adeguamento dello stile di vita (attività fisica e dieta) e se necessario farmaci efficaci sull'insulino-resistenza (metformina e glitazoni) ai quali vanno aggiunti, se necessario, farmaci che stimolano la secrezione di insulina (sulfaniluree, glinidi, incretine) ed eventualmente la stessa insulina.

Tra i farmaci maggiormente responsabili: diuretici tiazidici, betabloccanti, antipsicotici atipici e inibitori delle proteasi.

Meccanismi:

- **Diuretici tiazidici**: riducono tolleranza al glucosio attraverso un meccanismo che sembra esser basato sulla riduzione pancreatica di insulina, secondaria all'ipopotassiemia, e su una diminuita utilizzazione periferica di glucosio;
- **Betabloccanti**: interagendo anche con i recettori beta pancreatici, causano una diminuzione della secrezione di insulina; nel muscolo inoltre, l'interazione con questi recettori provoca un aumento della glicogenolisi che può contribuire all'aumento dei livelli plasmatici di glucosio;
- **Antipsicotici**: soprattutto clozapina e olanzapina possono provocare iperglicemia sia per l'aumento ponderale che inducono, che per l'alterazione della sensibilità epatica all'azione dell'insulina
- **Inibitori delle proteasi**: è stata ipotizzata un'inibizione del trasportatore GLUT4 che sarebbe responsabile del ridotto uptake di glucosio mediato dall'insulina;

Ipoglicemia

Riduzione dei valori glicemici **al di sotto** della soglia di **normalità 70 mg/dl**. È l'evento avverso più frequente nel corso di terapia farmacologica del diabete mellito. La frequenza è massima nei pazienti in trattamenti insulinico e si stima:

1 episodio GRAVE/**anno**/pz (richiede intervento di terzi)

1 episodio LIEVE/**mese**/pz (risoluzione spontanea)

Eventi virtualmente assenti con metformina, glitazioni e farmaci che agiscono sul sistema delle incretine. Sintomatologia caratterizzata dalla fase adrenergica con tremore e sudorazione a cui segue una la fase neuroglicopenica con cefalea, confusione, perdita di sensi e coma.

Trattamento con zucchero per os o soluzione glucosata ev; va prestata attenzione nei casi in cui l'evento sia causato da farmaci ad azione prolungata in quanto l'episodio apparentemente risolto può ripresentarsi dopo alcune ore.

Meccanismi:

Essendo una complicanza essenzialmente legata alla terapia del diabete mellito, i meccanismi con i quali si instaura l'ipoglicemia sono propri delle diverse classi di farmaci utilizzate. Tra i farmaci non antidiabetici e sostanze con azione farmacologica che possono causare ipoglicemia si ricordano:

- Etanolo: inibisce la gluconeogenesi ma non la glicogenolisi
- Pentamidina: antiprotozoo tossico per le cellule beta del pancreas e porta a rilascio iniziale di insulina che causa ipoglicemia nel 10% dei pazienti trattati

Sovrappeso e obesità

Un aumento del peso corporeo è frequente nel corso di trattamento con molti farmaci di uso comune e può avere come conseguenza la mancata *compliance* del paziente alle terapie e l'esposizione ai rischi connessi sia alla patologia di fondo che a quelli propri di sovrappeso e obesità.

- Nel diabete mellito insulino-trattato è correlato alle azioni metaboliche specifiche dell'insulina che, in questi pazienti, è sempre presente a livelli sovrafisiologici; lo stesso avviene per i pazienti che assumono sulfaniiluree
- Con i glitazoni è legato sia alla redistribuzione del grasso che alla ritenzione idrica
- È frequente nei pazienti in trattamento con antidepressivi, antipsicotici (compresi i moderni «atipici») ed è legato all'interferenza che hanno questi farmaci con i meccanismi che a livello centrale regolano l'assunzione di cibo
- Ben noto quando associato all'assunzione cronica di corticosteroidi

Iperprolattinemia

La secrezione ipofisaria di prolattina è sottoposta prevalentemente al tono inibitorio della dopamina ipotalamica, pertanto tutti i farmaci antidopaminergici sono potenzialmente iperprolattinizzanti. Nelle donne l'iperprolattinemia si può manifestare con disordini del ciclo e galattorrea e negli uomini con perdita della libido e impotenza. Tra i farmaci con azione antidopaminergica si ricordano clorpromazina, aloperidolo, metoclopramide, domperidone, estrogeni a dosi elevate, oppioidi e H₂-antagonisti.

Meccanismi:

Fisiologicamente la dopamina si lega ai recettori D2 presenti sulle cellule lattotrope dell'ipofisi anteriore e provoca una diminuzione dei livelli di cAMP intracellulare, inibendo la sintesi e la secrezione di prolattina. I farmaci che agiscono bloccando i recettori della dopamina inevitabilmente causano iperprolattinemia. I farmaci maggiormente coinvolti:

- Antipsicotici atipici, butirrofenoni, tioxanteni e fenotiazine
- Antidepressivi SSR, iMAO e alcuni triciclici
- Morfina e gli oppioidi in generale
- Alcuni antipertensivi (fenilalchilamine, verapamil)
- Alcuni antiemetici e procinetici (metoclopramide e domperidone)

Ipo- e ipertiroidismo

La più comune cause di entrambe le condizioni è il sovradosaggio di farmaci utilizzati per il trattamento della condizione opposta (ad es. levotiroxina per l'ipotiroidismo e metimazolo per l'ipertiroidismo) per questo motivo quando si usano tali farmaci è necessario un monitoraggio periodico.

Esistono inoltre farmaci che per struttura o meccanismo inibiscono la secrezione di ormoni tiroidei, tra questi è possibile menzionare il litio utilizzato per i disturbi psicotici, l'amiodarone e l'interferone alpha. Dato il largo consumo di farmaci/sostanze contenenti iodio, come espettoranti, disinfettanti o mezzi di contrasto, sono anche frequenti le forme di ipertiroidismo secondario al loro utilizzo.

È quindi evidente come un attento e regolare monitoraggio della funzione tiroidea nel corso di trattamento con questi farmaci sia l'unico strumento efficace nel ridurre il rischio degli eventi avversi a essi correlati.

Meccanismi:

La tiroide possiede un meccanismo intrinseco (m. di Wolff-Chaikoff) capace di ridurre in modo transitorio la sintesi degli ormoni tiroidei per mantenere la funzionalità della ghiandola in caso di un eccessivo introito giornaliero di iodio. Dopo alcuni giorni però si assiste a una «fuga» da questa inibizione associata a una riduzione del trasporto dello iodio e a più basse concentrazioni intracellulari.

- l'amiodarone è un derivato iodinato del benzofurano strutturalmente analogo agli ormoni tiroidei; ogni molecola contiene due atomi di iodio che vengono rilasciati in circolo quando il farmaco viene metabolizzato. È bene ricordare che questo farmaco si accumula nel tessuto adiposo mostrando un'emivita che può arrivare a cento giorni, pertanto ADR correlate possono manifestarsi anche a considerevole distanza dalla sospensione del trattamento;
- la terapia con litio può associarsi a ipotiroidismo in quanto questo ione si concentra all'interno delle cellule follicolari tiroidee e interferisce con varie fasi della produzione di ormoni tiroidei. Il litio inibisce la ricaptazione di iodio a livello cellulare, causando un'alterazione della struttura della tireoglobulina; si ritiene inoltre che a livello periferico inibisca la conversione di T_4 nella forma più attiva T_3 .

TABELLA 3 Alterazioni dei livelli lipidici plasmatici indotte da alcuni farmaci

Classe di farmaci	Colesterolo totale	LDL colesterolo	HDL colesterolo	Trigliceridi
Cardiovascolari				
Diuretici tiazidici	↑da 5 a 10	↑da 5 a 10	NC	↑da 5 a 15
Diuretici dell'ansa	↑da 5 a 10	↑da 5 a 10	NC	↑da 5 a 10
Betabloccanti	NC	NC	↓da 5 a 20	↑da 10 a 40
celiprololo	↓da 0 a 10	↓da 0 a 20	↑da 3 a 40	↓da 5 a 25
ACE inibitori	NC	NC	NC	↑(?)
Alfabloccanti	↓5	↓5	↑da 2 a 5	↓da 4 a 14
Ormoni				
Estrogeni	↓da 2 a 10	↓da 7 a 20	↑da 5 a 20	↑40
Progesterone	ND	↑	↓	↓
steroidi C ₂₁	ND	↑da 6 a 13	↓da 15 a 30	↓20
steroidi C ₁₉				
Terapia ormonale sostitutiva	↓10	↓20	↑/NC/↓	↑/NC/↓
Contraccettivi orali uniti a: progesterone di II gen.	ND	↑10	↓da 0 a 15	↑50
progesterone di III gen.	ND	↓da 0 a 15	↑da 10 a 15	↑75
SERM				
Tamoxifene	↓13	↓17	NC	↑da 0 a 30
Raloxifene	↓da 5 a 10	↓da 10 a 20	NC	NC
Danazolo	ND	↑da 10 a 40	↓50	NC
Ormone della crescita	↓da 5 a 10	↓da 10 a 25	↑7/↓20	NC
Retinoidi sintetici				
Isotretinoina	↑15	↑15	NC/↓	↑da 35 a 144
Acitretina	NC	ND	NC	↑60
Immunosoppressori	↑da 10 a 40	↑da 0 a 50	↑da 0 a 90	↑da 0 a 70
Inibitori delle proteasi				
Ritonavir	↑da 30 a 40	ND	NC	↑da 200 a 300
Indinavir/Nelfinavir	↑da 15 a 30	ND	NC	↑da 0 a 55
Antipsicotici				
Clozapina	NC	NC	NC	↑da 35 a 48
Altri	NC	NC	NC	↑da 0 a 51
Anticonvulsivanti				
Carbamazepina	↑da 0 a 15	ND	↑da 0 a 30/ ↓40	NC
Fenitoina/Fenobarbital	↑da 5 a 15	ND	↑45/ ↓40	NC
Acido valproico	↓da 5 a 20	ND	ND	NC

I cambiamenti sono espressi come percentuali di aumento (↑) o di diminuzione (↓).

NC: nessun cambiamento.

ND: dati non disponibili.

Giovanni C., di 72 anni, normopeso, svolgeva ancora una modesta attività di bracciante agricolo; da oltre 20 anni era affetto da diabete di tipo 2 trattato con l'associazione precostituita glibenclamide 2,5 mg + metformina 400 mg 3 volte al giorno, con discreto compenso metabolico (HbA1c mediamente 7,5%). Dopo che recenti esami di laboratorio avevano evidenziato creatininemia 2,8 mg/dL, il medico curante decise di sospendere la metformina e di somministrare glibenclamide 5 mg 3 volte al giorno, prima dei pasti.

A un mese dall'inizio della nuova terapia, in discreto benessere, al termine di una mattina estiva trascorsa nei campi Giovanni fu improvvisamente colto da tremori, sudorazione intensa, cardiopalmo e quindi perse i sensi. Immediatamente soccorso dal figlio, fu accompagnato alla guardia medica del vicino paese, dove il medico di turno – riscontrando una glicemia capillare <40 mg/dL – praticò infusione venosa rapida di 20 mL di soluzione glucosata al 33% e fece poi ingerire al paziente, che aveva spontaneamente ripreso i sensi, un'analoga quantità di soluzione glucosata. Dopo circa 30 minuti la glicemia capillare era 120 mg/dL e la sintomatologia sembrava regredita. Tornato a casa il paziente chiese di riposare a letto senza pranzare, avvertendo ancora una sensazione di spossatezza.

Trascorse circa 2 ore, la moglie – nel tentativo di svegliarlo per indurlo a pranzare – si accorse che il marito aveva nuovamente perso i sensi. Fu chiesto l'intervento urgente del 118; il personale dell'emergenza riscontrò valori glicemici <40 mg/dL e praticò glucosio e glucagone e.v. Al pronto soccorso gli esami di laboratorio evidenziarono, tra l'altro, glicemia 63 mg/dL e creatininemia 4,5 mg/dL, mentre una TC cerebrale non mostrò segni di lesioni ischemiche acute. Giovanni, che nel frattempo aveva ripreso i sensi, venne ricoverato e sottoposto a infusione venosa continua di glucosio al 10%; dopo circa 1 ora, la glicemia raggiunse i 100 mg/dL. L'infusione fu continuata la sera e la notte successiva, nel corso della quale i valori glicemici tesero nuovamente ad abbassarsi. Solo dopo 24 ore l'infusione fu sospesa e il paziente riuscì a mantenere valori glicemici >100 mg/dL, avendo ripreso l'alimentazione spontanea.

Il paziente poté riprendere la vita di relazione, ma riportò dall'episodio una permanente riduzione delle capacità cognitive.

L'associazione preconstituita glibenclamide + metformina costituisce ancora oggi in Italia la più comune forma di trattamento del diabete mellito di tipo 2. In questo caso la comparsa di insufficienza renale, evenienza frequente in questi pazienti, ha indotto il medico curante a sospendere la metformina e a sostituirla con la sola glibenclamide; probabilmente però egli non ha considerato che in commercio la glibenclamide da sola è presente a un dosaggio doppio rispetto alla combinazione. Questa circostanza, assieme all'attività fisica e all'orario della giornata, spiega facilmente l'insorgenza dell'episodio ipoglicemico. La concomitante insufficienza renale e l'emivita medio-lunga del farmaco spiegano poi il ripresentarsi dell'ipoglicemia, malgrado le prime cure, e la necessità di un trattamento prolungato, con ospedalizzazione ed esito in danno cerebrale irreversibile.

Nel paziente anziano con diabete di tipo 2 e insufficienza renale di grado lieve-moderato, il trattamento con secretagoghi dell'insulina va in generale condotto con estrema cautela; se questi farmaci sono ritenuti necessari, vanno preferiti prodotti con emivita breve e a escrezione non renale.