Tiazolidindioni e rischio di fratture

Data 30 dicembre 2008
Categoria metabolismo

L'uso prolungato di glitazoni (>12 mesi) si associa ad un aumento del rischio di fratture osteoporotiche non vertebrali.

È stato dimostrato che i pazienti affetti da diabete mellito (DM) di tipo 2 presentano un'aumentata densità ossea, il che potrebbe tradursi in un diminuito rischio di fratture.
In alcuni studi, tuttavia, è stato osservato un aumento del rischio di fratture, soprattutto in sedi diverse dalla colonna vertebrale, indipendentemente dall'età, dall'indice di massa corporea e dalla densità ossea, probabilmente correlato alle complicanze del diabete, al rischio di cadute e potenzialmente alla terapia antidiabetica.
Studi preclinici e clinici indicano che i tiazolidindioni possono esercitare un effetto sfavorevole sulle ossa, riducendone la formazione e accelerandone la perdita.
Nello studio ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial. N Engl J Med 2006; 355: 2427-43), è stato evidenziato un aumento del rischio di fratture a livello degli arti inferiori e superiori in donne affette da DM di tipo 2, trattate con rosiglitazone (rispetto a metformina e gliburide). Nel marzo 2007 la Food and Drug Administration ha pubblicato un alert relativo all'aumento del rischio anche da parte del pioglitazone, arrivando alla conclusione che può trattarsi di un effetto diclasse.
Dato l'uso crescente di questa classe di farmaci, è importante stabilire se alterano la struttura scheletrica e se aumentano il rischio di fratture. In particolare, è importante chiarire se la sede delle fratture è soltanto periferica e se si tratta di un effetto specifico per le donne.

Lo studio in oggetto è di tipo caso-controllo nested basato sulla popolazione ed ha utilizzato il database del General Practice Research (GPRD) inglese.
Nel periodo 1994-2005 sono stati identificati tutti i pazienti (età 30-79 anni), che hanno ricevuto almeno 1 prescrizione di un antidiabetico per via orale (tiazolidindioni, sulfoniluree, metformina, inibitori dell'alfa-glucosidasi, regolatori del glucosio post-prandiale) con o senza l'uso concomitante di insulina, e tutti i soggetti con diagnosi di DM (età 30-79 anni) che non hanno mai ricevuto una prescrizione di un antidiabetico per via orale o di insulina.
Sono stati esclusi i pazienti inseriti nel database <3 anni precedenti la prima prescrizione di antidiabetici o la prima diagnosi di DM, quelli con diagnosi di alcolismo, con una storia di cancro (eccetto cancro della cute non melanoma) o con diagnosi di DM gestazionale.
In questa popolazione di diabetici, sono stati identificati tutti i pazienti (età 30-89 anni), con una prima diagnosi di frattura da trauma lieve (sia vertebrali che non, quali all'anca, polso, omero prossimale e costole) dopo la prima diagnosi di DM o la prima prescrizione di antidiabetici per via orale.
Sono stati esclusi i pazienti con malattia di Paget, osteoporosi o osteomalacia e i soggetti in trattamento con bifosfonati prima dell'index date (intesa come la data della frattura).

Gli utilizzatori di antidiabetici orali sono stati classificati in base alla classe farmacologica (glitazoni, sulfoniluree, metformina, inibitori dell'alfa-glucosidasi, regolatori del glucosio post-prandiale), al tempo di esposizione ("uso corrente" se l'ultima prescrizione era registrata <60 giorni e "uso passato" se >60 giorni prima dell'index date) e alla durata d'uso, secondo il numero di prescrizioni prima dell'index date.
Su 66.696 pazienti diabetici, 16.648 hanno avuto una diagnosi di DM senza trattamento con antidiabetici orali o insulina, mentre 50.048 hanno ricevuto almeno 1 prescrizione di >1 farmaco in studio. L'età media dei pazienti era 60,7 anni e nel 54,8% dei casi si trattava di donne.
Sono stati identificati 1020 casi con frattura, di cui 301 a livello di polso/avambraccio, 274 dell'anca, 222 dell'omero, 148 delle costole, 56 vertebrali e 19 altre fratture non specificate.
Su 1020 casi e 3728 controlli, rispettivamente, 208 e 762 non erano in trattamento con antidiabetici. Su 812 casi trattati, 65 utilizzavano glitazoni, tutti in combinazione con altri antidiabetici per via orale, mentre 747 ricevevano una terapia con altriipoglicemizzanti.
Rispetto ai non utilizzatori, l'odds ratio (OR) aggiustato relativo agli utilizzatori correnti con >8 prescrizioni di glitazoni era 2,43 (CI 95% 1,49-3,95).

Quando il gruppo di utilizzatori correnti con >8 prescrizioni di glitazoni è stato stratificato per sesso e per età, l'OR aggiustato era pari a 2,5 (CI 95% 0,84-7,41) per gli uomini, 2,56 (CI 95% 1,43-4,58) per le donne, 2,96 (CI 95% 1,40-6,25) per i soggetti <70 anni e 2,57 (CI 95% 1,22-5,40) per >70 anni. In seguito a stratificazione per i singoli glitazoni, l'OR aggiustato era pari a 2,59 (CI 95% 0,96-7,01) per il pioglitazone e 2,38 (CI 95% 1,39-4,09) per il rosiglitazone. In base alla dose utilizzata, l'OR risultava pari a 2,13 (CI 95% 1,15-3,92) a basse dosi (4 mg di rosiglitazone o 15 mg di pioglitazone) e 2,98 (CI 95% 1,42-6,26) ad alte dosi (8 mg di rosiglitazone o 30 mg di pioglitazone).

Già i risultati dello studio ADOPT avevano evidenziato un inatteso aumento del rischio di fratture agli arti in donne trattate con rosiglitazone rispetto ad altri antidiabetici. In seguito, anche per il pioglitazone è stato evidenziato un aumento dell'incidenza di fratture.
A dispetto del fatto che nelle donne sane in post-menopausa e nei pazienti anziani diabetici è stata rilevata una perdita della massa ossea durante la terapia con tiazolidindioni in sedi correlate a fratture osteoporotiche (colonna vertebrale

lombare e collo del femore), negli studi recentemente pubblicati è stato osservato che l'aumento delle fratture associate ai tiazolidindioni era a livello degli arti.
In questo studio caso-controllo l'obiettivo era quello di valutare l'associazione tra uso di tiazolidindioni e fratture correlate ad osteoporosi.
A differenza dei risultati ottenuti nello studio ADOPT, è stato osservato che l'uso di tiazolidindioni può essere associato anche a fratture a livello del collo del femore. Una possibile spiegazione sta nella differenza di età dei pazienti. Infatti, mentre nello studio ADOPT i partecipanti avevano in media 50 anni, in questo studio l'età di circa il 60% dei pazienti era >60anni.

Gli autori sottolineano, comunque, che lo studio ha diversi limiti. Non si può escludere la possibilità che alcune fratture non siano state registrate o siano state mal classificate. L'attenzione degli autori è stata focalizzata sulle fratture osteoporotiche cliniche dovute a traumi lievi. Non era inoltre disponibile lo screening radiografico per identificare deformità vertebrali e fratture asintomatiche; di conseguenza il numero di fratture vertebrali può essere stato sottostimato. Inoltre, può darsi che alcune caratteristiche demografiche e lo stile di vita (es. status socioeconomico, abitudini alimentari e attività fisica) siano associati a rischio di frattura e all'uso di antidiabetici.

Inoltre, anche se l'aggiustamento dei risultati è stato effettuato per asma/broncopatia cronica ostruttiva (e perciò, in qualche misura, per uso di corticosteroidi) e per storia di stroke, è possibile che il rischio possa essere il risultato di fattori di confondimento residui.
Infine, i risultati che derivano da questo studio relativi all'aumento del rischio di fratture associato ai tiazolidindioni può essere reale, ma non dimostra che questi farmaci siano in grado di alterare la massa ossea.

L'analisi fornisce ulteriori evidenze che nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 esiste una possibile associazione tra uso prolungato di glitazoni (>12 mesi) e aumento del rischio di fratture osteoporotiche non vertebrali (soprattutto a livello dell'anca e del polso), mentre non sono stati osservati tali effetti con altri antidiabetici per via orale.

Dottoressa Alessandra Russo

Riferimentobibliografico

Meier C et al. Use of thiazolidinediones and fracture risk. Arch Intern Med 2008; 168: 820-5.

vedianche:

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3542
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3698

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]