Tiazolidinedioni associati ad incremento del rischio di frattura in uomini e donne

Data 18 maggio 2010
Categoria metabolismo

L'esposizione ai glitazoni è risultata associata ad un aumento del rischio di fratture sia negli uomini che nelle donne. Rispetto al rosiglitazone, tale correlazione era maggiore con il pioglitazone.

I pazienti con diabete di tipo 2, pur avendo una densità ossea maggiore, sembrano essere a maggior rischio di fratture. Sebbene sia stato ipotizzato che l'uso di farmaci antidiabetici possa ridurre tale rischio, una recente metanalisi ha evidenziato che i glitazoni (rosiglitazone e pioglitazone) possono più che raddoppiarlo nelle donne, ma non negli uomini (Loke YK et al. CMAJ 2009; 180: 32-9; SIF-Farmaci in evidenza n. 28 del 15-01-2009).
Anche studi osservazionali hanno dimostrato un'associazione tra glitazoni e fratture. Uno studio sul General Practice Research Database inglese ha riscontrato un aumento del rischio relativo di fratture associate ad esposizione a rosiglitazone e pioglitazone (Meier C et al. Arch Intern Med 2008; 168: 820-5; SIF-Farmaci in evidenza n. 14 del 15-05-2009).

In questo ampio studio basato sulla popolazione, condotto nella provincia del British Columbia (BC), in Canada, è stata valutata l'associazione tra esposizione a glitazoni (rosiglitazone e pioglitazone) vs sulfoniluree (acetoesamide, clorpropamide, gliclazide, glimepiride, gliburide e tolbutamide) e rischio di fratture, utilizzando PharmaNet, un database delle prescrizioni dispensate in tutte le farmacie ad una popolazione di 4,3 milioni di persone dal gennaio 1996.
I dati di prescrizione sono stati collegati a quelli delle ospedalizzazioni del Canadian Institute for Health Information, che raccoglie i dati ospedalieri di tutte le province canadesi.

La coorte era costituita dai nuovi utilizzatori di una sulfonilurea o di un glitazone nel periodo 1 gennaio 1998-31 dicembre 2007. L'inizio dello studio veniva definito come la dispensazione in farmacia di una sulfonilurea o di un glitazone senza altra dispensazione di quei farmaci o di insulina nei precedenti 730 giorni.
Circa l'80% dei pazienti in trattamento con ipoglicemizzanti orali ha ricevuto metformina come prima linea. Sono state scelte le sulfoniluree come comparator al posto della metformina in quanto le sulfoniluree, come i glitazoni, di solito vengono prescritte come terapia di seconda linea. Sono stati esclusi i pazienti che nei 730 giorni precedenti avevano avuto una frattura o diabete gestazionale oppure erano stati ricoverati in una struttura di lungodegenza.

È stata valutata l'incidenza di fratture periferiche o di qualsiasi altro tipo in donne e uomini esposti a glitazoni rispetto alle sulfoniluree.
I pazienti sono stati seguiti fino al decesso oppure fino ad un eventuale cambio di residenza, fino a che non hanno più aderito al trattamento (nessuna ulteriore prescrizione a 60 giorni dalla dispensazione) o fino a quando passavano all'altro gruppo di trattamento.
L'hazard ratio (HR) è stato aggiustato per i potenziali fattori di confondimento: età (in categorie di 10 anni), sesso, reddito familiare e anno di inizio del trattamento.

Nel periodo in studio, un totale di 127.581 pazienti ha iniziato un trattamento con una sulfonilurea o un glitazone dei quali 84.339 sono stati ritenuti eleggibili.
L'età media dei pazienti era di 59 anni e, rispetto al gruppo esposto a sulfoniluree, i pazienti trattati con glitazoni erano in media più giovani di 3,8 anni ($p<0,001$); il 43% era di sesso femminile. La durata media del trattamento era di 460 giorni nel gruppo esposto a glitazoni vs 534 nei pazienti trattati con sulfoniluree. Nel gruppo esposto a sulfoniluree, i soggetti presentavano in misura maggiore nefropatia, coronaropatia (infarto miocardico, angina, insufficienza cardiaca congestizia) ed interventi coronarici. Nei pazienti trattati con glitazoni, è stata riscontrata una percentuale maggiore di esposizione pregressa a metformina, antipertensivi (eccetto calcio-antagonisti e spironolattone) e statine, mentre era minore l'esposizione pregressa a FANS, digossina, benzodiazepine, bifosfonati e steroidi.

Durante il follow-up, sono state identificate 2214 fratture. Il tempo medio di insorgenza era pari a 1,71, 1,66 e 1,44 anni-paziente, rispettivamente, nel gruppo esposto a sulfoniluree, rosiglitazone e pioglitazone.
Nel 76% dei casi si trattava di fratture periferiche, mentre la maggior parte del rimanente 24% si è verificata a livello della colonna vertebrale (8%).
Con pioglitazone, l'incidenza di fratture a livello periferico è stata l'85% rispetto al 75% con le sulfoniluree ($p=0,03$). Il tasso di fratture vertebrali era simile tra i due gruppi tuttavia, rispetto ai pazienti trattati con sulfoniluree, nel braccio esposto a glitazoni le fratture dell'anca erano 1/3 di quelle osservate nel gruppo sulfoniluree (0,1 vs 0,3 per 100 anni-paziente).
Negli uomini e nelle donne, rispetto alle sulfoniluree, il trattamento con glitazoni è stato associato a un'incidenza statisticamente superiore (28%) di fratture periferiche (HR aggiustato 1,28; CI 95% 1,10-1,48).
Quando i due glitazoni sono stati valutati separatamente, nelle donne l'uso di pioglitazone è stato associato ad un aumento statisticamente significativo delle fratture periferiche (HR aggiustato 1,77; CI 95% 1,32-2,38), mentre tale associazione non è stata osservata con il rosiglitazone (HR aggiustato 1,17; CI 95% 0,91-1,50).

Negli uomini, l'associazione tra esposizione a glitazoni e fratture periferiche non risultava statisticamente differente dalle

sulfoniluree (HR aggiustato 1,20; CI 95% 0,96-1,50). Tuttavia, nell'analisi per sottogruppi, è stato osservato un aumento statisticamente significativo negli uomini trattati con pioglitazone rispetto alle sulfoniluree (HR aggiustato 1,61; CI 95% 1,18-2,20), mentre tale associazione non è stata osservata con il rosiglitazone.

Da questo studio da un lato emergono ulteriori informazioni che confermano che, nelle donne, il trattamento con glitazoni è associato ad un aumento del rischio di fratture rispetto all'esposizione a sulfoniluree. Vengono forniti, poi, nuovi dati che suggeriscono che, negli uomini, il pioglitazone può aumentare il rischio di fratture periferiche e totale rispetto al trattamento con una sulfonilurea.

Nello studio, non è stato evidenziato un aumento del rischio di fratture negli uomini trattati con rosiglitazone; questi dati sono compatibili con quelli del trial ADOPT (Kahn SE et al. Diabetes Care 2008; 31; 845-51; Kahn SE et al. N Engl J Med 2006; 355: 2427-43; Dillon JA.).

Inoltre, nelle donne esposte a pioglitazone, è stato riscontrato che la maggior parte delle fratture non periferiche si verificava a livello della colonna vertebrale, il che potrebbe indicare un'associazione tra pioglitazone e fratture vertebrali. Le fratture dell'anca, invece, erano più frequenti nel gruppo esposto a sulfoniluree. Tuttavia, questo risultato potrebbe essere influenzato dall'età (i pazienti trattati con sulfoniluree erano più anziani).
Ancora non è disponibile un confronto diretto tra i due glitazoni riguardo agli effetti sulla formazione e sulla perdita ossea nelle aree periferiche, anche se alcuni dati suggeriscono che la riduzione dell'indice di massa corporea è risultata simile tra la dose moderata di pioglitazone e quella maggiore di rosiglitazone.
Analizzando i dati in funzione della durata dell'esposizione (<1 anno, 1-2 anni e ≥ 2 anni), nel primo anno di esposizione la stima si attenuava quasi del tutto nelle donne; tale fenomeno era atteso in quanto l'effetto del farmaco sulle fratture richiede tempo e si verifica gradualmente. La stima, invece, non si attenuava negli uomini trattati con pioglitazone fino ad 1 anno; tale risultato potrebbe suggerire che il pioglitazone esercita un effetto dannoso relativamente rapido negli uomini o, in alternativa, era presente un fattore di confondimento non rilevato dall'analisi.

L'esposizione ai glitazoni è risultata associata ad un aumento del rischio di fratture sia negli uomini che nelle donne. Rispetto al rosiglitazone, tale correlazione era maggiore con il pioglitazone.
Per chiarire meglio l'entità del rischio di fratture associato ai glitazoni, sono necessari studi osservazionali più ampi.

Conflitto di interesse

Nessuno dichiarato.

Dottoressa Alessandra Russo

Riferimento bibliografico

Dormuth CR et al. Thiazolidinediones and fractures in men and women. Arch Intern Med 2009; 169: 1395-402.

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