

Deep In

OSTEOARTICOLARE



Risk of ischaemic stroke among new users of glucosamine and chondroitin sulphate: a nested case-control study

Il rischio di ictus ischemico nei nuovi utilizzatori di glucosamina e condroitin solfato: uno studio caso-controllo

Gli autori

Ramón Mazzucchelli , Sara Rodríguez-Martín, Natalia Crespí-Villarías, Alberto García-Vadillo, Miguel Gil, Laura Izquierdo-Esteban, Antonio Rodríguez-Miguel, Diana Barreira-Hernández, Encarnación Fernández-Antón, Alberto García-Lledó, Aina Pascual, Marianna Vitaloni, Josep Vergés, Francisco J. de Abajo

Publicato in *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022 Jul 26;14.

Introduzione



- ▶ **I farmaci sintomatici ad azione lenta per l'osteoartrosi (SySADOA)** rappresentano un gruppo eterogeneo di **sostanze in grado di alleviare i sintomi del dolore da osteoartrosi (OA)** in maniera lenta e con meccanismi distinti da quelli dei farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS), degli analgesici e delle altre opzioni terapeutiche.
- ▶ Dati preclinici e modelli sperimentali hanno suggerito che **le proprietà antinfiammatorie esibite dai SySADOA** condroitin solfato (CS) e glucosamina **potrebbero ridurre il rischio di patologie a componente infiammatoria**.
- ▶ Recenti studi epidemiologici condotti su CS e glucosamina indicano che **il loro impiego può giocare un ruolo importante nella riduzione della mortalità e nella prevenzione di patologie cardiovascolari**.
- ▶ **Da un ampio studio caso-controllo preliminare** che lo stesso gruppo di Autori aveva condotto sugli utilizzatori di SySADOA è **emerso un effetto cardioprotettivo associato al consumo** sia nel breve che nel lungo termine **del CS** negli under e negli over 70 di entrambi i sessi, **con una riduzione notevole del rischio di infarto miocardico acuto (AMI) nei pazienti a rischio CV intermedio e alto**. Al contrario, l'assunzione di glucosamina si era rivelata neutrale in quanto non aumentava né diminuiva il rischio di AMI [1].
- ▶ Il beneficio potenziale osservato potrebbe essere esteso all'ictus ischemico (IS), ma l'evidenza è scarsa.

[1] Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A *et al.* Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. PLoS One. 2021 Jul 12;16(7).

Obiettivo dello studio



Dimostrare l'ipotesi secondo la quale il consumo di CS o glucosamina da prescrizione riduce il rischio di IS.

Metodi 1/4



- ▶ È stato condotto uno **studio caso-controllo** su una **coorte primaria di pazienti di età compresa tra i 40 e i 99 anni**, seguiti per almeno un anno dal proprio medico curante e senza storia pregressa di ictus o cancro, **raccogliendo dati provenienti dai registri del database spagnolo BIFAP** (*Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria*) **nel periodo di riferimento 2002-2015**, per un totale di 3.757.621 soggetti selezionati (**Figura 1**).
- ▶ **I casi potenziali di IS della coorte primaria**, individuati in base a specifici codici diagnostici attraverso un algoritmo di *case finding*, **sono stati revisionati** manualmente da **2 ricercatori indipendenti** e **in cieco** per quanto riguarda le esposizioni ai farmaci, estraendo un campione validato. Una seconda convalida è stata effettuata sul **sottotipo patogeno** più probabile dei casi validati di IS, distinti tra **cardioembolico** e **non cardioembolico**.
- ▶ Infine, **per ciascun caso** sono stati **selezionati casualmente cinque controlli** omogenei, **raggruppati per età, sesso e data** in cui è avvenuta la registrazione del primo caso di IS (**data indice**) e **per sottotipo** (cardioembolico e non cardioembolico), in analogia ai campioni validati.

Metodi 2/4



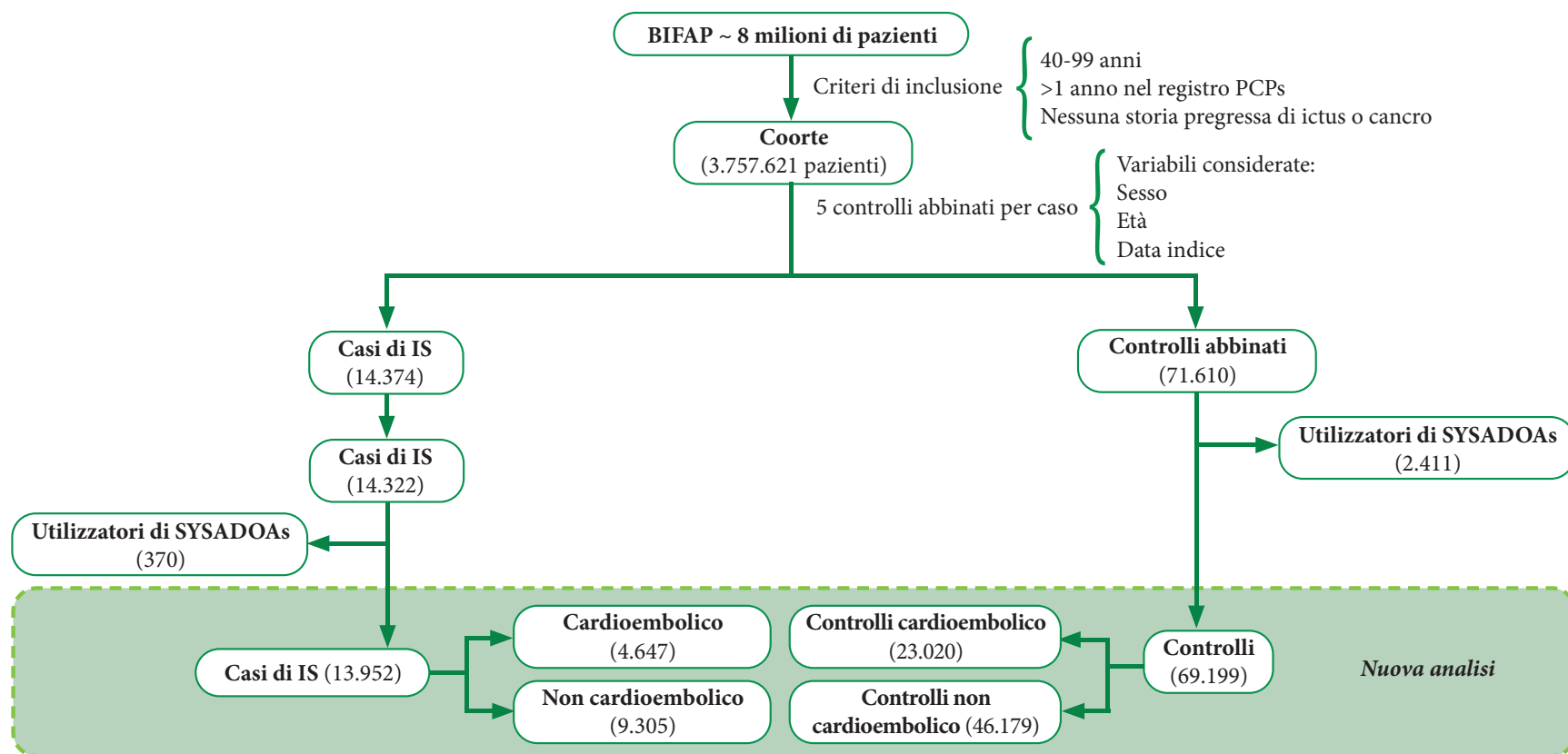
- In analogia ai criteri adottati nello studio preliminare del 2021 [1] i pazienti selezionati sono stati classificati in:
- «**utilizzatori correnti**» quando l'ultima prescrizione di CS e/o glucosamina terminava entro 30 giorni dalla data indice;
 - «**utilizzatori recenti**» quando l'ultima prescrizione di CS e/o glucosamina terminava dai 31 ai 365 giorni prima della data indice;
 - «**utilizzatori passati**» quando l'ultima prescrizione di CS e/o glucosamina terminava oltre 365 giorni;
 - «**non utilizzatori**» nel caso non fosse stata registrata nessuna prescrizione per CS e/o glucosamina prima della data indice;
- e suddivisi, in base alla durata di trattamento, in due gruppi:
- «inferiore a 365 giorni»;
 - «365 giorni e oltre».
- L'analisi principale ha riguardato **gli utilizzatori recenti** delle terapie prescritte a base di CS e/o glucosamina, escludendo tutti i casi e i controlli registrati prima della data di inizio del 1° gennaio 2002 (**Figura 1**).

[1] Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A *et al.* Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. PLoS One. 2021 Jul 12;16(7).

Metodi 3/4



Figura 1. Flow-chart di selezione dei pazienti. *Abbreviazioni: BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria; SySADOAs: Farmaci sintomatici ad azione lenta per l'OA; PCPs: medici di base; IS: ictus ischemico*



Metodi 4/4



- ▶ L'associazione tra esposizione a CS /glucosamina ed eventi IS è stata valutata calcolando il rapporto *odds ratio* (OR*) e l'intervallo di confidenza al 95% (95% IC), attraverso un **modello di regressione logistica condizionale**.
- ▶ In analogia allo studio sui casi di IMA, è stato stimato il **rapporto OR aggiustato (AOR) includendo nel modello tutti i potenziali fattori confondenti, considerando l'età, il sesso, l'uso concomitante di FANS, il rischio vascolare di base e le comorbidità dei pazienti**, sulla base dei quali sono stati **distinti in**:
 - **pazienti «ad alto rischio»** nel caso di storia pregressa di arteriopatia periferica (PAD), cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, attacco ischemico transitorio (TIA) o diabete;
 - **pazienti «a rischio intermedio»** nel caso di fattori di rischio vascolare come ipertensione, dislipidemie, insufficienza renale cronica, fumo o indice di massa corporea (BMI) > 30 kg/m²;
 - **pazienti «a basso rischio»** nei casi rimanenti.

[*] OR: dato statistico che misura il grado di correlazione tra due fattori, ad esempio, un fattore di rischio e una malattia.

Risultati 1/5



- ▶ L'analisi ha riguardato un totale di 13.952 casi di IS e 69.199 controlli (**Figura 1**).
- ▶ Come atteso, la prevalenza dei fattori di rischio vascolare e l'uso di terapie farmacologiche concomitanti (antiaggreganti, anticoagulanti, ACE inibitori, beta-bloccanti, analgesici, FANS, paracetamolo, corticosteroidi, diuretici ecc.) sono risultati più alti nei casi di IS che nei controlli.
- ▶ Nei casi e nei controlli degli **utilizzatori correnti di SySADOA** è stata osservata una **riduzione del rischio di IS, con un OR** calcolato di **0,65 (95% CI: 0,53-0,79)** e un valore aggiustato di AOR pari a **0,66 (95% CI: 0,54-0,82)** (**Tabella 1**).
- ▶ Inoltre, **tale decremento di rischio** associato all'utilizzo di SySADOA **veniva meno a seguito della sospensione della terapia**, soprattutto negli utilizzatori passati.
- ▶ **Analizzando separatamente** i dati per **CS e glucosamina**, è stato osservato che **la riduzione del rischio di IS** associato all'uso di SySADOA **proveniva principalmente dalla glucosamina**, dove tale effetto era più marcato (**AOR 0,55; 95% CI: 0,39-0,77**) rispetto al decremento di rischio osservato nel gruppo CS (**AOR 0,77; 95% CI: 0,60-0,99**) (**Tabella 1**).
- ▶ Tale riduzione del rischio veniva osservata in entrambi i sottotipi cardioembolico (**AOR 0,61; 95% CI: 0,41-0,92**) e non cardioembolico (**AOR 0,69; 95% CI: 0,53-0,89**) di IS.

Risultati 2/5



Tabella 1. Rischio di IS associato all'uso di SYSADOA.

Abbreviazioni: SYSADOAs: Farmaci Sintomatici a Lenta Insorgenza di Azione per l'OA; OR: Odds Ratio; AOR: Odds Ratio aggiustato; CI: Intervallo di Confidenza. Note: a: valore aggiustato esclusivamente per i fattori di corrispondenza (età, sesso e anno); b: valore aggiusto per fattori di corrispondenza (età, sesso, anno) e covarianti (rischio vascolare di base, comorbilità e terapie farmacologiche)

	Casi (%) N = 13,952	Controlli (%) N = 69,199	OR non aggiustato ^a (95% CI)	AOR ^b (95% CI)
SySADOAs (tutti)				
Non utilizzatori	13,271 (95.12)	65,569 (94.75)	1 (ref.)	1 (ref.)
Utilizzatori correnti	106 (0.76)	803 (1.16)	0.65 (0.53-0.79)	0.66 (0.54-0.82)
Utilizzatori recenti	155 (1.11)	878 (1.27)	0.88 (0.74-1.04)	0.85 (0.71-1.01)
Utilizzatori passati	420 (3.01)	1949 (2.82)	1.06 (0.96-1.19)	0.99 (0.89-1.11)
Glucosamina				
Non utilizzatori	13,557 (97.17)	67,157 (97.05)	1 (ref.)	1 (ref.)
Utilizzatori correnti	38 (0.27)	362 (0.52)	0.52 (0.37-0.72)	0.55 (0.39-0.77)
Utilizzatori recenti	80 (0.57)	435 (0.63)	0.91 (0.72-1.16)	0.87 (0.67-1.11)
Utilizzatori passati	277 (1.99)	1245 (1.80)	1.10 (0.96-1.25)	1.05 (0.91-1.21)
Condroitin solfato				
Non utilizzatori	13,580 (97.33)	67,143 (97.03)	1 (ref.)	1 (ref.)
Utilizzatori correnti	75 (0.54)	487 (0.70)	0.76 (0.59-0.97)	0.77 (0.60-0.99)
Utilizzatori recenti	89 (0.64)	527 (0.76)	0.85 (0.68-1.07)	0.82 (0.65-1.04)
Utilizzatori passati	208 (1.49)	1042 (1.51)	0.99 (0.85-1.15)	0.90 (0.77-1.05)
Condroitin solfato + glucosamina				
Non utilizzatori	13,866 (99.38)	68,731 (99.32)	1 (ref.)	1 (ref.)
Utilizzatori correnti	7 (0.05)	45 (0.07)	0.78 (0.35-1.74)	0.86 (0.38-1.95)
Utilizzatori recenti	28 (0.20)	162 (0.23)	0.87 (0.58-1.31)	0.81 (0.53-1.23)
Utilizzatori passati	51 (0.37)	261 (0.38)	0.95 (0.70-1.28)	0.88 (0.64-1.20)

Risultati 3/5



- ▶ Relativamente alla durata del trattamento, è stata osservata una riduzione del rischio di IS tra gli utilizzatori correnti di SySADOA nel breve termine (<365 giorni, AOR = 0,61; 95% CI: 0,48-0,78) e, con perdita di significatività statistica, nel lungo termine ($\geq$ 365 giorni AOR = 0,86; 95% CI: 0,57-1,31) (**Tabella 2**).
- ▶ Nella riduzione del rischio associata all'uso corrente di SySADOA ha inciso prevalentemente l'effetto protettivo della glucosamina, soprattutto nel breve termine (<365 giorni, AOR = 0,52; 95% CI: 0,35-0,77) (**Tabella 2**).
- ▶ Una riduzione significativa del rischio è stata osservata a dosaggi giornalieri di almeno 800 mg o superiori di CS (AOR: 0,70; 95% CI: 0,52-0,95).
- ▶ Infine, la riduzione del rischio di IS associata all'uso corrente di SySADOA è stata osservata in entrambi i sessi (uomini: AOR = 0,69; 95% CI: 0,49-0,98; donne, AOR = 0,65; 95% CI: 0,50-0,85), negli individui sia di età superiore che inferiore a 70 anni (AOR = 0,69; 95% CI: 0,53-0,89 e AOR = 0,59; 95% CI: 0,41-0,85, rispettivamente), negli utilizzatori correnti/recenti di FANS (AOR: 0,71; 95% CI: 0,55-0,92) e nei soggetti a rischio vascolare intermedio (AOR = 0,53; 95% CI: 0,39-0,74). Tuttavia, in quelli a basso e ad alto rischio l'effetto protettivo non ha raggiunto la significatività statistica (AOR = 0,77; 95% CI: 0,42-1,41 e AOR = 0,90; 95% CI: 0,65-1,22, rispettivamente) (**Figura 2**).

Risultati 4/5



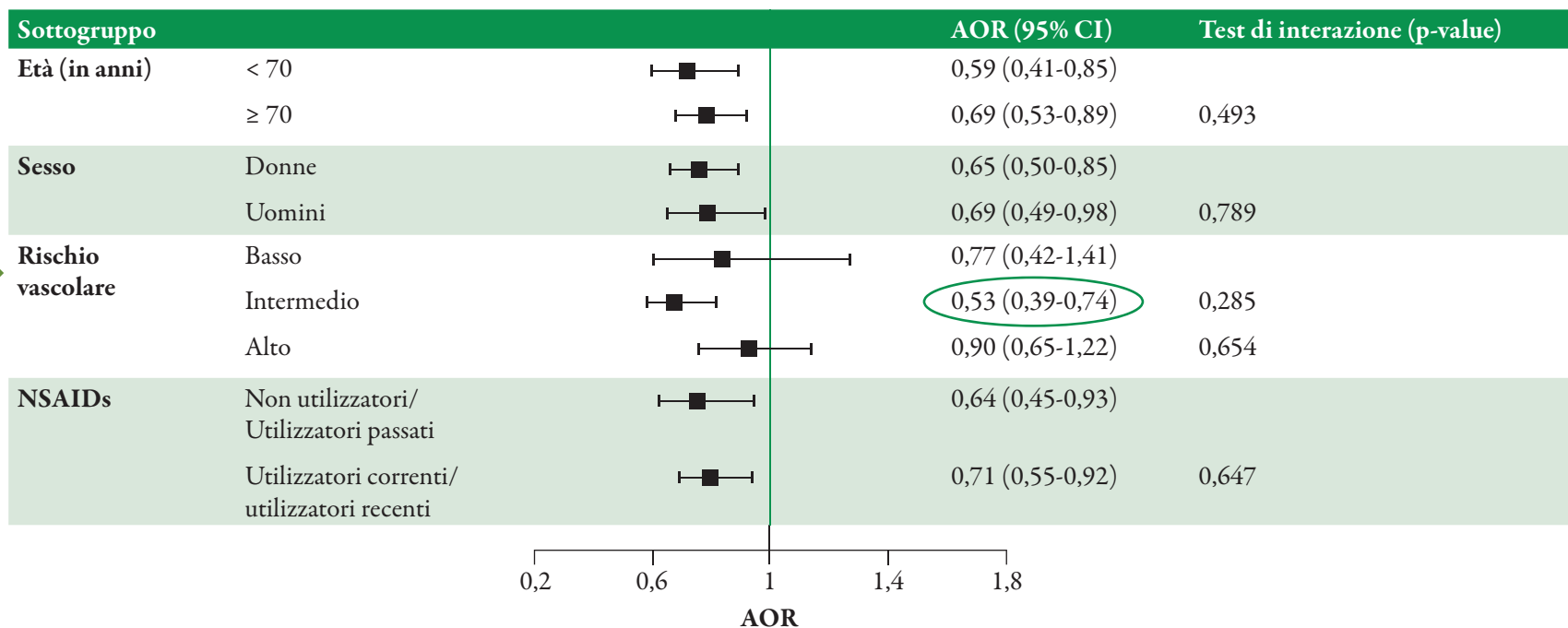
Tabella 2. Rischio di IS associato all'uso corrente di CS e glucosamina rispetto ai non utilizzatori, secondo durata del trattamento. *Abbreviazioni: SYSADOAs: Farmaci Sintomatici a Lenta Insorgenza di Azione per l'Osteoartrosi; OR: Odds Ratio; AOR: Odds Ratio aggiustato; CI: Intervallo di Confidenza. Note: a: valore aggiustato esclusivamente per i fattori di corrispondenza (età, sesso e anno); b: valore aggiustato per fattori di corrispondenza (età, sesso, anno) e covarianti (rischio vascolare di base, comorbidità e terapie farmacologiche)*

	Casi (%) N = 13,952	Controlli (%) N = 69,199	OR non aggiustato ^a (95% CI)	AOR ^b (95% CI)
SySADOAs				
Non utilizzatori	13,271 (95.12)	65,569 (94.75)	1 (ref.)	1 (ref.)
Utilizzatori correnti				
< 365 giorni	79 (0.57)	638 (0.92)	0.61 (0.48-0.77)	0.61 (0.48-0.78)
Oltre 365 giorni	27 (0.19)	165 (0.24)	0.80 (0.53-1.21)	0.86 (0.57-1.31)
Glucosamina				
Non utilizzatori	13,557 (97.17)	67,157 (97.05)	1 (ref.)	1 (ref.)
Utilizzatori correnti				
< 365 giorni	29 (0.21)	291 (0.42)	0.50 (0.34-0.73)	0.52 (0.35-0.77)
Oltre 365 giorni	9 (0.06)	71 (0.10)	0.61 (0.30-1.21)	0.66 (0.33-1.34)
Condroitin solfato				
Non utilizzatori	13,580 (97.33)	67,143 (97.03)	1 (ref.)	1 (ref.)
Utilizzatori correnti				
< 365 giorni	52 (0.37)	359 (0.52)	0.71 (0.53-0.95)	0.70 (0.52-0.95)
Oltre 365 giorni	23 (0.16)	128 (0.18)	0.90 (0.58-1.40)	0.97 (0.61-1.53)

Risultati 5/5



Figura 2. Rischio di IS associato all'uso corrente di CS in base a età, sesso, profilo di rischio vascolare sottostante e uso concomitante di FANS. *Abbreviazioni: NSAIDs: Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei; AOR: Odds Ratio Aggiustato; CI: Intervallo di Confidenza.*



Discussione e conclusioni 1/3



► **Da questo ampio studio caso-controllo**, che ha interessato in Spagna una coorte primaria di 3.757.621 pazienti dalla quale sono emersi circa 14.000 casi confermati di IS, **emergono i seguenti punti principali**:

- 1. Il consumo corrente di SySADOA di grado farmaceutico è associato a un rischio ridotto di IS.**
- 2. Tale effetto protettivo è indipendente dal sottotipo cardio-embolico e non cardio-embolico dei casi di IS.**
- 3. In analogia allo studio AMI [1], l'effetto protettivo, legato all'assunzione corrente di SySADOA da prescrizione, è evidente nei soggetti di entrambi i sessi, sia al di sopra che al di sotto dei 70 anni di età.**
- 4. Tale effetto raggiungeva significatività statistica esclusivamente nei soggetti a rischio vascolare intermedio**, cioè con profilo di rischio vascolare di base ma senza diagnosi di una patologia vascolare.
- 5. L'effetto protettivo veniva mantenuto sia nel sottogruppo degli utilizzatori correnti/recenti di FANS concomitanti che nei non utilizzatori di FANS.**

[1] Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A *et al.* Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. PLoS One. 2021 Jul 12;16(7).

Discussione e conclusioni 2/3



- ▶ **Il potenziale effetto protettivo osservato con il consumo corrente di SySADOA da prescrizione tendeva a svanire nel lungo termine**, fenomeno particolarmente evidente nel caso del CS.
- ▶ A giustificazione di ciò, gli Autori hanno chiamato in causa **la scarsa numerosità dei pazienti in terapia a lungo termine con CS e glucosamina**, che **potrebbe essere stata** un fattore **determinante** per l'ampio IC associato al consumo a lungo termine.
- ▶ Inoltre, considerando l'età media dei pazienti (74,6 anni), la complessità dello schema del trattamento prescritto (3 mesi di terapia seguita da 2 mesi di sospensione) e la modificata risposta ai SySADOA al progredire della severità dell'OA, **la minore aderenza nel lungo termine potrebbe essere stata altrettanto plausibile per spiegare tale riscontro**.
- ▶ A differenza della notevole riduzione del rischio di AMI osservata nei soggetti a rischio cardiovascolare più alto della precedente esperienza [1], nel presente studio è stato osservato un rischio di IS ridotto in pazienti con fattori di rischio vascolare, ma non in quelli con patologie vascolari accertate, diabete incluso.
- ▶ Tuttavia, come ipotizzato dagli Autori, è importante considerare che **si tratta di stime di un'associazione** costruita su scala moltiplicativa, **altamente influenzata dal rischio vascolare di fondo**, il cui aumento comporta, a parità di valore assoluto di riduzione di rischio, dei valori di OR di entità inferiore.

[1] Mazzucchelli R, Rodríguez-Martín S, García-Vadillo A *et al.* Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study. PLoS One. 2021 Jul 12;16(7).

Discussione e conclusioni 3/3



- ▶ A sostegno di questa spiegazione, basti considerare che **i pazienti che hanno preso parte al presente studio erano in media 7 anni più grandi** di quelli inclusi nello studio AMI (74,6 vs 67,0 anni).
- ▶ Di conseguenza, non sorprende che **il rischio ridotto associato al CS era di entità inferiore tra pazienti di età pari o superiore a 70 anni** (AOR: 0,85; IC 95%: 0,62-1,16) **rispetto ai pazienti più giovani** (AOR: 0,57; IC 95%: 0,62-0,95).
- ▶ Tra i potenziali meccanismi coinvolti nell'effetto protettivo associato al consumo regolare di SySADOA, vengono richiamati **la riduzione dei livelli di proteina C reattiva**, un marcatore dell'inflammazione sistemica, e **l'inibizione della traslocazione nucleare** del fattore **NF- κ B**, un **mediatore chiave coinvolto in diversi processi infiammatori** e nell'aterogenesi.
- ▶ Nel complesso, l'ampiezza campionaria dello studio ha permesso agli Autori di stimare il rischio di IS con ragionevole precisione, nonostante i limiti dovuti alla natura osservazionale, alla dispersione del dato legato al tasso di aderenza ai trattamenti prescritti e all'impossibilità di condurre un'analisi robusta su CS e glucosamina in associazione.
- ▶ **Tali risultati sono** fondamentalmente in linea con i dati del precedente studio AMI e rappresentano **un'ulteriore evidenza degli effetti extra-articolari associati al consumo di SySADOA di grado farmaceutico come il CS da prescrizione nei pazienti affetti da OA con rischio vascolare.**

