

Deep In

OSTEOARTICOLARE



Risk of acute myocardial infarction among new users of chondroitin sulfate: A nested case-control study

Il rischio di infarto miocardico acuto nei nuovi utilizzatori di condroitin solfato: uno studio caso-controllo

Gli autori

Ramón Mazzucchelli, Sara Rodríguez-Martín, Alberto García-Vadillo, Miguel Gil, Antonio Rodríguez-Miguel, Diana Barreira-Hernández, Alberto García-Lledó, Francisco J. de Abajo

Pubblicato in *PLoS One*. 2021 Jul 12;16(7).

Background



- ▶ L'**osteoartrosi** (OA) e le **patologie cardiovascolari** (CV) sono correlate sul piano epidemiologico.
- ▶ Da una revisione sistematica del 2008 [1] è emerso che i **pazienti con OA presentano un più alto rischio di mortalità** rispetto alla popolazione generale; come spiegazione di tale dato è stato suggerito che esso sia da mettere in relazione a uno status infiammatorio sistemico di fondo e/o all'assenza di attività fisica.
- ▶ Alcuni studi epidemiologici sembrano ipotizzare che il **condroitin solfato** (CS) e la **glucosamina**, classificati come **farmaci sintomatici ad azione lenta** (SySADOA), abbiano un **ruolo nella prevenzione del rischio cardiovascolare e nella riduzione della mortalità**, sebbene non si possano escludere *bias* che portino a sovrastimare l'effetto protettivo anche negli utilizzatori recenti.
- ▶ D'altro lato, due trial clinici randomizzati (RCTs), condotti negli anni '70, hanno osservato che il CS riduce gli eventi coronarici precoci e la mortalità tardiva [2-4].

[1] Hochberg MC. *Mortality in osteoarthritis*. Clin Exp Rheumatol 2008;26(5 Suppl 51):120-4.

[2] Morrison LM. *Reduction of ischemic coronary heart disease by chondroitin sulfate*. Angiology 1971;22:165-74.

[3] Morrison LM, Enrick NL. *Coronary Heart Disease: Reduction of Death Rate By Chondroitin Sulfate*. Angiology 1973;24:269-87.

[4] Nakazawa K, Murata K. *Comparative study of the effects of chondroitin sulfate isomers on atherosclerotic subjects*. ZAlternsforsch 1979; 34:153-9.

Obiettivo dello studio



-
- Provare, in un contesto di real-life, l'ipotesi secondo la quale l'uso di CS o glucosamina mostra un effetto protettivo contro l'infarto miocardico acuto (IMA).

The aim of this study was to test the hypothesis that the use of CS and glucosamine shows a protective effect against acute myocardial infarction (AMI) in a real-world setting.

Materiali e metodi 1/4



- ▶ È stato condotto uno **studio caso-controllo** su una **coorte primaria di 3.764.470 pazienti di età compresa tra i 40 e i 99 anni**, seguiti per almeno un anno dal proprio medico di base e senza storia pregressa di IMA o cancro; i dati, riferiti al periodo 2002-2015, sono stati **raccolti dai registri del database spagnolo BIFAP** (*Base de Datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria*).
- ▶ I **casi potenziali di IMA della coorte primaria**, individuati in base ai codici di prescrizione ICPC-2 K75 (infarto miocardico acuto) e ICD-9-CM 410.9 (infarto miocardico), **sono stati successivamente raggruppati in sottogruppi omogenei e validati** manualmente da **due ricercatori indipendenti e in cieco** per quanto riguarda le esposizioni ai farmaci. Per la validazione è stato estratto un campione casuale da ciascun sottogruppo.
- ▶ Per ogni campione di casi validati nei sottogruppi omogenei è stato calcolato il valore predittivo positivo (PPV) che, se superiore all'80%, estendeva la validazione all'intero sottogruppo.
- ▶ Nel complesso, il PPV dello studio è risultato essere di 87,2% (95%IC: 84,1–89,8%).
- ▶ 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 IMA (data indice)**.

Materiali e metodi 2/4



► 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 prima della data indice;
- *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.

► In accordo con il disegno dello studio, **l'analisi principale ha riguardato i nuovi utilizzatori** delle terapie prescritte a base di CS e/o glucosamina, escludendo tutti i casi e i controlli registrati prima della data d'inizio dello studio (1° gennaio 2002).

Materiali e metodi 3/4



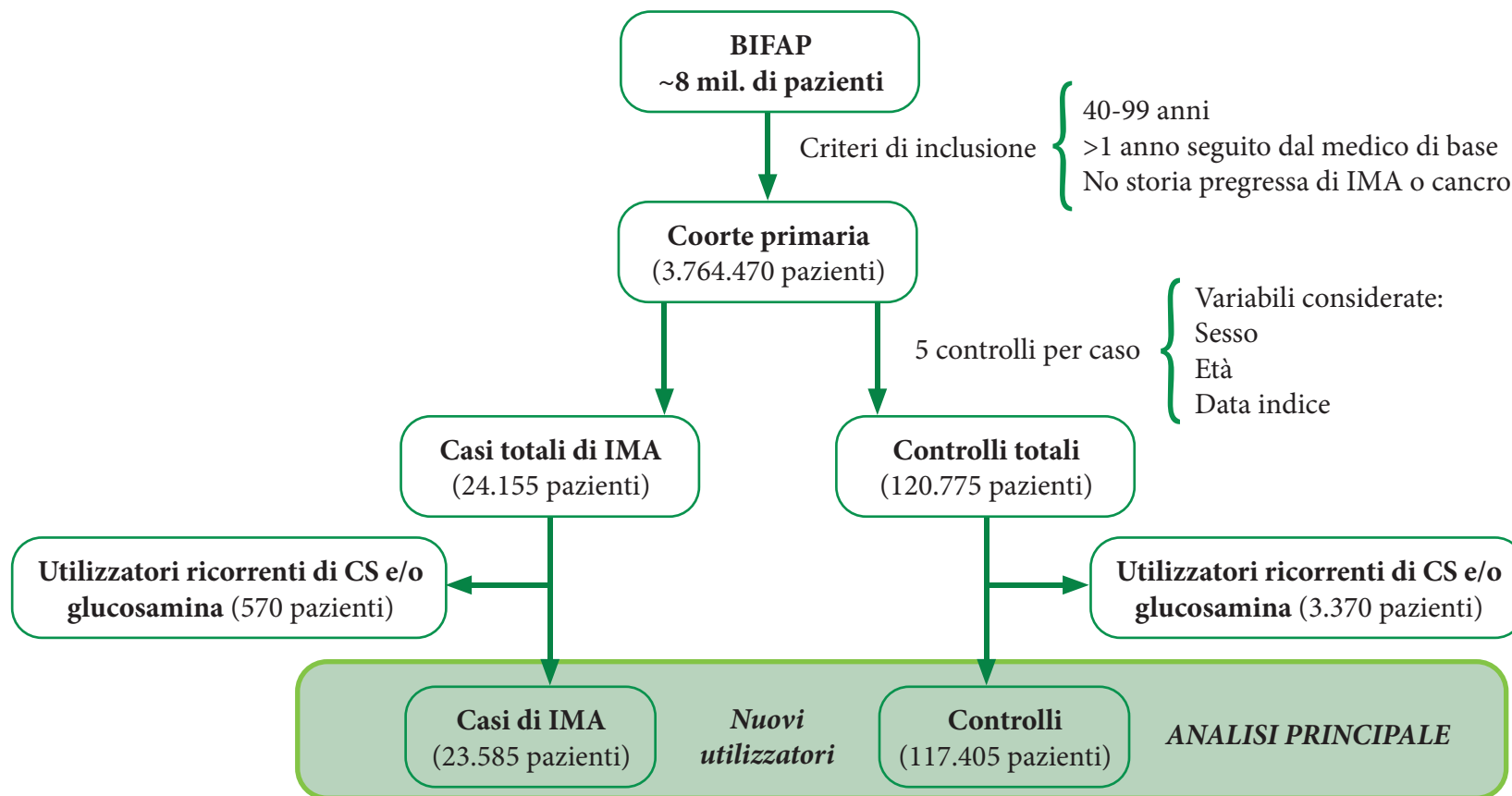
- ▶ L'associazione tra esposizione a CS e/o glucosamina ed eventi IMA è stata valutata calcolando il rapporto OR (*odds ratio**) e l'intervallo di confidenza al 95% (95%IC), attraverso un modello di regressione logistica condizionale.
- ▶ In aggiunta, è stato stimato il rapporto OR aggiustato (AOR) includendo nel modello tutti i potenziali fattori confondenti, considerando l'età, il sesso, i fattori di rischio CV 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), angina pectoris, episodi cerebrovascolari o diabete;
 - pazienti *a rischio intermedio* nel caso di storia pregressa di ipertensione, dislipidemie, insufficienza renale cronica, fumo o indice di massa corporea (BMI) > 30 kg/m²;
 - pazienti *a basso rischio* nei casi rimanenti.
- ▶ Sono stati inclusi nell'analisi un totale di 23.585 casi di IMA e 117.405 controlli (**figura 1**).

[*] Dato statistico che misura il grado di correlazione tra due fattori (ad esempio, un fattore di rischio e una malattia).

Materiali e metodi 4/4



Figura 1. Flow-chart della selezione dei pazienti



Risultati 1/6



- ▶ Come atteso, la prevalenza di fattori di rischio CV e terapie farmacologiche concomitanti (antiaggreganti, anticoagulanti, ACE-inibitori, beta-bloccanti, analgesici, FANS, paracetamolo, corticosteroidi, diuretici ecc.) è risultata più alta nei casi di IMA che nei controlli.
- ▶ Nei casi e nei controlli degli **utilizzatori correnti di CS e/o glucosamina è stata osservata una riduzione del rischio di IMA, con un OR calcolato di 0,68 (95%IC: 0,58-0,80) e un valore aggiustato di AOR pari a 0,69 (95%IC: 0,58-0,81) (tabella 1).**
- ▶ Inoltre, **tale decremento di rischio** associato all'utilizzo di SySADOA **veniva meno** negli utilizzatori recenti e passati **a seguito della sospensione della terapia.**
- ▶ Infine, **analizzando separatamente** i dati per **CS e glucosamina**, è stato osservato che **la riduzione del rischio di IMA** associato all'uso di SySADOA **era presente esclusivamente negli utilizzatori di CS (AOR 0,57; 95%IC: 0,46–0,72), mentre non si manteneva nel gruppo glucosamina (AOR 0,85; 95%IC: 0,66–1,08).**
- ▶ A ulteriore verifica, il confronto diretto tra uso corrente di CS e uso corrente di glucosamina confermava l'effetto protettivo del CS (AOR 0,64; 95%IC: 0,45–0,91)*.

[*] Dati supplementari.

Risultati 2/6



Tabella 1. Rischio di IMA associato all'uso di SySADOA^a

	Casi (%) totali = 23.585	Controlli (%) totali = 117.405	OR ^b (95%IC)	AOR ^c (95%IC)
SySADOA (tutti)				
Non utilizzatori	22606 (95,85)	112202 (95,57)	1 (rif.)	1 (rif.)
Correnti	161 (0,68)	1161 (0,99)	0,68 (0,58-0,80)	0,69 (0,58-0,81)
Recenti	275 (1,17)	1315 (1,12)	1,03 (0,91-1,18)	1,00 (0,87-1,14)
Passati	543 (2,30)	2727 (2,32)	0,99 (0,90-1,09)	0,92 (0,84-1,02)
Glucosamina				
Non utilizzatori	23035 (97,67)	114584 (97,60)	1 (rif.)	1 (rif.)
Correnti	79 (0,33)	482 (0,41)	0,81 (0,64-1,03)	0,85 (0,66-1,08)
Recenti	129 (0,55)	616 (0,52)	1,04 (0,86-1,26)	0,99 (0,81-1,20)
Passati	342 (1,45)	1723 (1,47)	0,99 (0,88-1,11)	0,93 (0,83-1,06)
Condroitin solfato				
Non utilizzatori	23027 (97,63)	114323 (97,37)	1 (rif.)	1 (rif.)
Correnti	89 (0,38)	757 (0,64)	0,57 (0,46-0,71)	0,57 (0,46-0,72)
Recenti	172 (0,73)	817 (0,70)	1,04 (0,88-1,22)	1,02 (0,86-1,21)
Passati	297 (1,26)	1508 (1,28)	0,98 (0,86-1,11)	0,91 (0,80-1,04)
Condroitin solfato + glucosamina^d				
Non utilizzatori	23456 (99,45)	116705 (99,40)	1 (rif.)	1 (rif.)
Correnti	7 (0,03)	76 (0,06)	0,46 (0,21-0,99)	0,49 (0,22-1,08)
Recenti	47 (0,20)	214 (0,18)	1,10 (0,80-1,51)	1,08 (0,77-1,50)
Passati	75 (0,32)	410 (0,35)	0,91 (0,71-1,17)	0,86 (0,67-1,11)

^a Farmaci sintomatici ad azione lenta.

^b Valore aggiustato esclusivamente per fattori di corrispondenza (età, sesso e anno).

^c Valore aggiustato per fattori di corrispondenza (età, sesso e anno) e covarianti.

^d Associazione a dose fissa o uso concomitante di prodotti separati.

Risultati 3/6



- ▶ Relativamente alla durata del trattamento, la **riduzione del rischio di IMA** tra gli utilizzatori correnti di SySADOA è stata osservata **sia nel breve** (< 365 giorni, AOR = 0,68; 95%IC: 0,56-0,84) **che nel lungo periodo** (≥ 365 giorni, AOR = 0,69; 95%IC: 0,50-0,95) (**tabella 2**).
- ▶ In analogia al dato precedente, tale riduzione del rischio è stata **associata esclusivamente all'effetto protettivo del CS** sia nel breve (< 365 giorni, AOR = 0,58; 95%IC: 0,45-0,75) che nel lungo periodo (≥ 365 giorni, AOR = 0,56; 95%IC: 0,36-0,87) (**tabella 2**), **senza differenze rispetto alla dose giornaliera assunta** (**tabella 3**).
- ▶ Infine, la riduzione del rischio di IMA associata all'uso corrente di CS è stata **osservata in entrambi i sessi** (uomini, AOR = 0,52; 95%IC: 0,38–0,70; donne, AOR = 0,65; 95%IC: 0,46–0,91), **negli individui di età sia superiore che inferiore a 70 anni** (rispettivamente AOR = 0,54; 95%IC: 0,38–0,77 e AOR = 0,61; 95%IC: 0,45–0,82) e **nei soggetti a rischio cardiovascolare intermedio** (AOR = 0,65; 95%IC: 0,48–0,91) e **alto** (AOR = 0,48; 95%IC: 0,27–0,83), ma **non in quelli a rischio cardiovascolare basso** (AOR = 1,11; 95%IC: 0,48–2,56) (**figura 2**).

Risultati 4/6



Tabella 2. Rischio di IMA associato all'uso corrente di condroitin solfato e glucosamina rispetto ai non utilizzatori in base alla durata del trattamento

	Casi (%) totali = 23.585	Controlli (%) totali = 117.405	OR ^b (95%IC)	AOR ^c (95%IC)
SySADOA^a (tutti)				
< 365 giorni	115 (0,49)	847 (0,72)	0,67 (0,55-0,81)	0,68 (0,56-0,84)
< 91 giorni	62 (0,26)	476 (0,41)	0,64 (0,49-0,84)	0,67 (0,51-0,88)
91-365 giorni	53 (0,22)	371 (0,32)	0,70 (0,53-0,94)	0,70 (0,52-0,95)
> 365 giorni	46 (0,20)	314 (0,27)	0,71 (0,52-0,97)	0,69 (0,50-0,95)
Glucosamina				
< 365 giorni	51 (0,22)	356 (0,30)	0,71 (0,53-0,96)	0,76 (0,56-1,02)
< 91 giorni	28 (0,12)	192 (0,16)	0,73 (0,49-1,08)	0,82 (0,55-1,23)
91-365 giorni	23 (0,10)	164 (0,14)	0,70 (0,45-1,08)	0,69 (0,44-1,08)
> 365 giorni	28 (0,12)	126 (0,11)	1,10 (0,73-1,66)	1,09 (0,71-1,67)
Condroitin solfato				
< 365 giorni	66 (0,28)	565 (0,48)	0,57 (0,44-0,74)	0,58 (0,45-0,75)
< 91 giorni	37 (0,16)	332 (0,28)	0,55 (0,39-0,77)	0,54 (0,38-0,77)
91-365 giorni	29 (0,12)	233 (0,20)	0,61 (0,41-0,89)	0,64 (0,43-0,95)
> 365 giorni	23 (0,10)	192 (0,16)	0,57 (0,37-0,88)	0,56 (0,36-0,87)

^a Farmaci sintomatici ad azione lenta.

^b Valore aggiustato esclusivamente per fattori di corrispondenza (età, sesso e anno).

^c Valore aggiustato per fattori di corrispondenza (età, sesso e anno) e covarianti.

Risultati 5/6



Tabella 3. Rischio di IMA associato all'uso corrente di condroitin solfato rispetto ai non utilizzatori in base alla dose giornaliera

	Casi (%) totali = 23.585	Controlli (%) totali = 117.405	OR ^a (95%IC)	AOR ^b (95%IC)
Condroitin solfato				
< 800 mg/24 h	8 (0,03)	60 (0,05)	0,64 (0,30-1,33)	0,59 (0,28-1,27)
> 800 mg/24 h	63 (0,27)	538 (0,46)	0,57 (0,44-0,74)	0,59 (0,45-0,77)
Sconosciuta	18 (0,08)	159 (0,14)	0,56 (0,34-0,92)	0,52 (0,32-0,86)

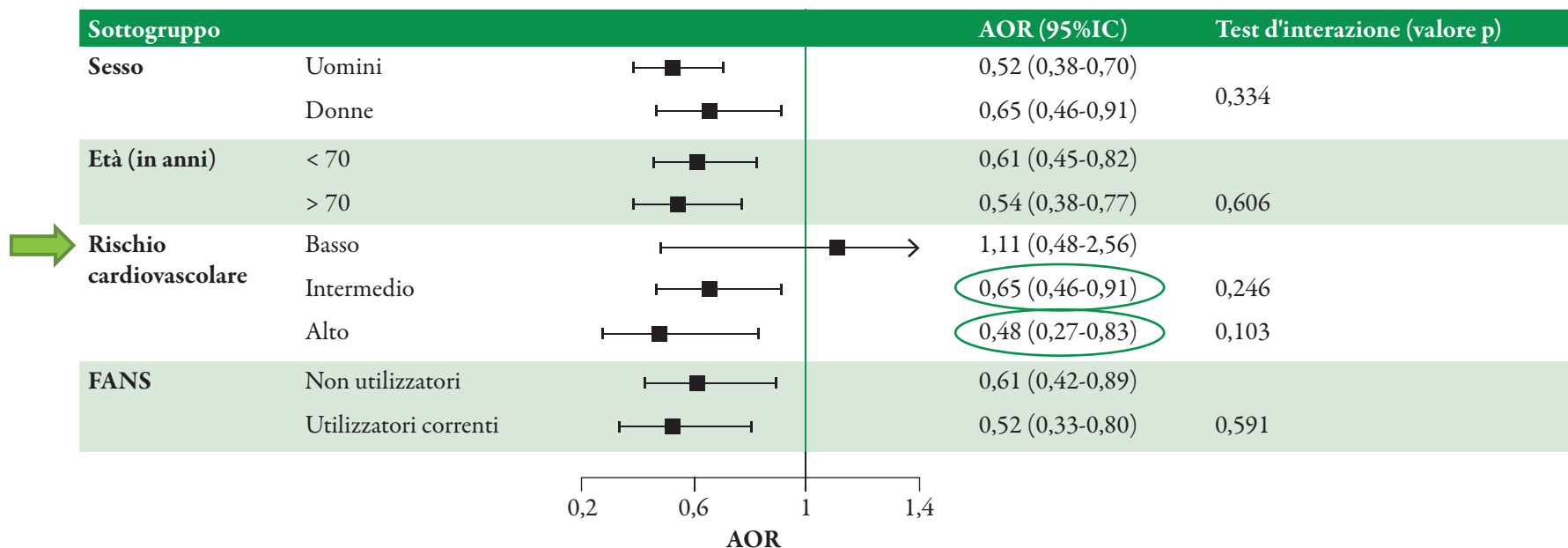
^a Valore aggiustato esclusivamente per fattori di corrispondenza (età, sesso e anno).

^b Valore aggiustato per fattori di corrispondenza (età, sesso e anno) e covarianti.

Risultati 6/6



Figura 2. Rischio di IMA associato all'uso corrente di condroitin solfato in base a sesso, età, profilo di rischio cardiovascolare sottostante e uso concomitante di FANS^a



^a Farmaci antinfiammatori non steroidei.

Discussione e conclusioni 1/3



- ▶ Da questo ampio studio caso-controllo, che ha interessato in Spagna una coorte primaria di 3.764.470 pazienti e oltre 23.000 casi confermati di IMA, emergono i seguenti punti principali:
 1. Il consumo corrente di CS è associato a un rischio ridotto (-40%) di IMA, risultato che suggerisce **un effetto sostanzialmente cardioprotettivo del CS**.
 2. Tale effetto cardioprotettivo è stato **riscontrato sia negli uomini che nelle donne, indipendentemente dall'età e dall'utilizzo di breve o di lungo periodo di CS**.
 3. In analogia, l'effetto cardioprotettivo del CS viene **osservato in pazienti a rischio cardiovascolare intermedio e alto, ma non in quelli a basso rischio**; viene inoltre osservato **in pazienti che non utilizzano FANS, ma anche in pazienti che assumono FANS in concomitanza al trattamento con CS**.
 4. **L'assunzione corrente di glucosamina** sembra invece essere neutrale in quanto **non aumenta né riduce il rischio di IMA**.
- ▶ Come suggerito dagli Autori, il dato invariato registrato negli utilizzatori di CS che assumono FANS concomitanti e in quelli che, al contrario, non li assumono in concomitanza al trattamento con CS esclude che l'effetto cardioprotettivo osservato con il CS possa risentire di un eventuale *effetto sparing* o *di risparmio* da parte dei FANS.

Discussione e conclusioni 2/3



- ▶ I risultati dello studio sembrano riflettere un distinto meccanismo di azione esercitato a livello cardiovascolare: diversamente dall'amminozucchero glucosamina, **il CS è un glucosaminoglicano (GAG) coinvolto nella sintesi dei proteoglicani** ed è presente nella matrice extracellulare di cartilagine, pelle, vasi sanguigni, tendini e legamenti.
- ▶ Il CS rientra nella composizione del **glicocalice** di rivestimento del lume endoteliale, **coinvolto nella funzione endoteliale** attraverso diversi processi fisiologici, come la filtrazione di fluidi e macromolecole, la regolazione del tono vascolare, l'emostasi e il controllo della migrazione dei neutrofili attraverso l'endotelio.
- ▶ **L'aterosclerosi è un processo infiammatorio cronico** caratterizzato da infiammazione dell'endotelio, migrazione dal circolo, infiltrazione e differenziazione di monociti e macrofagi in cellule schiumose che, producendo mediatori flogistici come il fattore di necrosi tumorale (TNF)- α e l'interleuchina (IL)-1 β , contribuiscono allo sviluppo e all'esacerbazione della lesione.
- ▶ Da studi condotti su modelli animali è emerso che **il CS aderisce all'ateroma, riducendone drasticamente le dimensioni, attenua gli effetti del TNF, ripara il danno endoteliale e riduce la differenziazione di monociti/macrofagi in cellule schiumose.**
- ▶ In aggiunta, il CS **inibisce la traslocazione nucleare** del fattore nucleare della catena leggera κ delle cellule B attivate NF κ B, un **mediatore chiave coinvolto in diversi processi infiammatori per effetto della riduzione dell'espressione di interleuchine IL-1 β , IL-6, TNF- α , prostaglandine E2 (PGE2) e ciclossigenasi -2 (COX-2).**

Discussione e conclusioni 3/3



- ▶ Come ipotizzato, l'effetto cardioprotettivo osservato con il CS è probabilmente correlato alla stabilizzazione della placca aterosclerotica conseguente agli effetti antinfiammatori.
- ▶ L'ampiezza campionaria dello studio, nonostante alcune limitazioni dovute alla sua natura osservazionale e alla dispersione del dato legato al tasso di aderenza ai trattamenti prescritti, ha permesso agli Autori di stimare il rischio di IMA nella popolazione spagnola con ragionevole precisione.
- ▶ I risultati dello studio supportano, pertanto, un **effetto cardioprotettivo** nell'utilizzo nel breve e nel lungo periodo **del CS** – non osservato con la glucosamina – negli under e negli over 70 di entrambi i sessi.
- ▶ Tale protezione è **notevole nei pazienti** classificati a **rischio cardiovascolare intermedio e alto**, mentre **non** è stata **rilevata nei soggetti a basso rischio cardiovascolare**.

