

I DIURETICI TIAZIDICI RIDUCONO LE FRATTURE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

L'osteoporosi e la malattia cardiovascolare (CV) sembrano possedere un rapporto bidirezionale, tale che l'una influenza e amplifica l'altra, per cui spesso è stata ipotizzata la presenza di una via fisiopatologica comune che possa far da ponte tra queste due patologie. Inoltre, studi clinici pongono spesso in relazione l'utilizzo di farmaci anti-ipertensivi con il rischio fratturativo, da correlare sia direttamente a un'azione sul metabolismo osseo che indirettamente, attraverso l'incremento del rischio di cadute. Questo rischio sarebbe da imputare a varie cause, fra cui: l'instabilità data dalla riduzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, i disturbi dell'equilibrio derivanti da possibili alterazioni elettrolitiche e della forza muscolare o quello strettamente connesso all'urgenza minzionale.

Diversi anni fa è stato pubblicato lo studio randomizzato ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*), in pazienti con ipertensione lieve-moderata e almeno un fattore di rischio CV, che aveva come *end-point* primario la valutazione della prevenzione di eventi CV da parte di alcuni farmaci ipotensivanti (1).

Puttnam et al hanno recentemente utilizzato questa coorte di pazienti, estrapolando i dati sulla possibile differente incidenza di fratture di femore (FF) e della pelvi (FP) secondo il tipo di farmaco anti-ipertensivo (2).

I soggetti che avevano preso parte a questo studio (n = 33.357, periodo di reclutamento 1994-1998, *follow-up* medio 4.9 anni) erano stati randomizzati all'utilizzo di diuretici tiazidici (clortalidone), ACE-inibitori (lisinopril) e calcio-antagonisti (amlodipina). In caso di mancato controllo pressorio, lo studio permetteva il successivo utilizzo di altri farmaci non soggetti a randomizzazione. Il *trial* è stato seguito da un periodo osservazionale (durata di circa 4 anni, *follow-up* medio 7.8 anni), in cui i pazienti non erano obbligati all'assunzione dei farmaci del protocollo. Nel periodo *post-trial* sono stati raccolti i dati sull'incidenza di fratture nei pazienti seguiti dai "Centers for Medicare & Medicaid Services" (n = 16.622).

Le caratteristiche basali dei pazienti (età media 70 anni) erano equamente bilanciate, fatta eccezione per una prevalente storia di coronaropatia nei pazienti che assumevano il clortalidone rispetto a quelli randomizzati ad amlodipina o lisinopril.

Durante il periodo dello studio sono state riscontrate 34 FP e 307 FF, con **incidenza significativamente minore nei pazienti che assumevano clortalidone rispetto a chi utilizzava lisinopril o amlodipina** (*hazard ratio* – HR – 0.79, IC95% 0.63-0.98, p = 0.04). Se si confrontava singolarmente il clortalidone con gli altri due farmaci, l'ampiezza della riduzione restava simile, ma la significatività si evidenziava solo verso il lisinopril (HR 0.75, IC95% 0.58-0.98, p = 0.04) e non verso l'amlodipina (HR 0.82, IC95% 0.63-1.08, p = 0.15).

Durante il periodo *trial* + *post-trial*, sono state riscontrate 70 FP e 576 FF. Sebbene la riduzione del rischio di frattura si sia ridotta dopo la fine dello studio, il *trend* persisteva, a suggerire un **effetto duraturo del farmaco** (HR 0.87, IC95% 0.74-1.03, p = 0.10).

Il risultato conferma ampiamente i precedenti studi osservazionali, che riscontravano una riduzione del rischio di FF e di altre fratture con l'assunzione dei diuretici tiazidici (3-4).

L'evidenza che l'utilizzo di un diuretico tiazidico possa prevenire tanto gli eventi CV quanto quelli fratturativi non può che essere considerata una splendida notizia. Considerando però che tale farmaco può essere responsabile di un aumento delle cadute, a causa dell'effetto sulla riduzione della pressione arteriosa e sulla possibile comparsa di iposodiemia e di urgenza minzionale (5-6), gli autori hanno eseguito l'analisi statistica in due tempi: partendo dal basale, cioè dal momento dell'inizio dell'assunzione del farmaco, e partendo dopo 1 anno dall'inizio dello studio. La conclusione è stata la stessa se si osservavano i dati dal momento della randomizzazione o dopo un anno dalla stessa. Altro aspetto da considerare è la mancanza di un gruppo di controllo con *placebo*: da questo studio non è quindi possibile desumere che i soggetti che utilizzano ACE-inibitori, β -bloccanti o calcio-antagonisti per la presenza di altre patologie associate siano da considerare esposti a maggior rischio fratturativo rispetto a chi non li utilizza.

In conclusione, via libera all'utilizzo del diuretico tiazidico nei soggetti ipertesi e con aumentato rischio fratturativo, facendo però attenzione, soprattutto nel periodo iniziale di trattamento, al possibile conseguente aumento delle cadute.



Bibliografia

1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* [2002, 288: 2981-97](#).
2. Puttnam R, Davis BR, Pressel SL, et al; Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Collaborative Research Group. Association of 3 different antihypertensive medications with hip and pelvic fracture risk in older adults: secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* [2017, 177: 67-7](#).
3. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, et al; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls. *Ann Intern Med* [1993, 118: 666-73](#).
4. Ray WA, Griffin MR, Downey W, Melton LJ III. Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *Lancet* [1989, 1 \(8640\): 687-90](#).
5. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, et al. The risk of falls on initiation of antihypertensive drugs in the elderly. *Osteoporos Int* [2013, 24: 2649-57](#).
6. Berry SD, Zhu Y, Choi H, et al. Diuretic initiation and the acute risk of hip fracture. *Osteoporos Int* [2013, 24: 689-95](#).