

ASSOCIAZIONE TRA USO DI CORTICOSTEROIDI TOPICI E SVILUPPO DI DIABETE

A cura della Dott.ssa Maria Sofia Molonia

TAKE HOME MESSAGES

- I corticosteroidi (CS) topici sono comunemente usati per il trattamento locale di dermatie acute, subacute e croniche di origine infiammatoria, allergica o eczematosa.
- Tale studio ha rilevato un'associazione positiva e significativa tra l'esposizione a CS topici e l'insorgenza di diabete di tipo 2 (T2D).
- L'associazione osservata può essere spiegata da un assorbimento trans-epidermico dei CS topici che potrebbe influenzare il metabolismo del glucosio.
- I medici dovrebbero essere consapevoli dei possibili effetti diabetogeni di queste terapie e considerare, se possibile, altre opzioni di trattamento.

INTRODUZIONE

I corticosteroidi (CS) topici sono comunemente usati per il trattamento locale di dermatie acute, subacute e croniche di origine infiammatoria, allergica o eczematosa, data la loro efficacia, il costo moderato ed un profilo di sicurezza relativamente buono¹. Tuttavia, queste molecole possono essere facilmente assorbite dalla pelle e così raggiungere il torrente circolatorio e causare un'esposizione sistemica con possibili fenomeni di tossicità². Sebbene i foglietti illustrativi e le schede tecniche di tali farmaci riportino, come reazioni avverse già note, iperglicemia e glicosuria³, non è ancora chiaro se l'uso topico dei corticosteroidi sia anche associato ad un aumento del rischio di insorgenza di diabete di tipo 2 (T2D). A tale scopo uno studio⁴, svolto presso l'Università di Copenaghen e pubblicato nel 2019 su *Diabetes Care*, ha voluto approfondire la correlazione esistente tra l'uso di corticosteroidi topici e il rischio negli adulti di T2D, di nuova insorgenza, esaminando i dati raccolti a livello di due paesi europei.

PROGETTAZIONE E METODI DELLA RICERCA

Sono stati condotti due studi caso-controllo abbinati e uno studio di coorte, utilizzando dati sanitari raccolti di routine in Danimarca e nel Regno Unito. Un totale di 115.218 e 54.944 adulti, rispettivamente provenienti da Danimarca e dal Regno Unito, in cui sono stati diagnosticati casi di T2D, a seguito dell'esposizione a corticosteroidi topici, sono stati identificati come soggetti caso e confrontati con un numero identico di

soggetti controllo. Per lo studio di coorte danese sono stati, invece, inclusi 2.689.473 adulti nei quali sono stati valutati l'esposizione al trattamento steroideo topico e i casi di diabete di nuova insorgenza. In particolare, per gli studi danesi è stata presa in esame l'intera popolazione adulta con età ≥ 18 anni dal 1° gennaio 2007 al 31 dicembre 2012, ed i dati sono stati ottenuti analizzando i registri dell'assistenza sanitaria danese a livello nazionale e i registri amministrativi, che contengono informazioni su tutti i contatti ospedalieri, sui farmaci dispensati in tutte le farmacie, nonché sui dati sociali e demografici dell'intera popolazione^{5,6}. Inoltre, per ogni partecipante, l'esposizione ai corticosteroidi topici è stata ulteriormente classificata in base alla potenza del farmaco. In particolare, le quattro categorie di potenza sono state definite, in base ai criteri stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), in corticosteroidi topici lievi (ad es. idrocortisone), moderati (ad es. idrocortisone- 17-butilato), potenti (ad es. mometasone furoato) e molto potenti (ad es. clobetasolo propionato). Gli inibitori della calcineurina (alternativa dei farmaci antinfiammatori topici) sono stati utilizzati come controllo. Le covariate selezionate per lo studio danese hanno preso in esame l'uso di corticosteroidi sistemici ed inalatori, di farmaci antiipertensivi, l'abitudine al fumo, l'abuso di alcol, lo stato socio economico e la presenza di psoriasi. La psoriasi è stata inclusa nello studio, nonostante sia stato ripetutamente dimostrato essere associata a T2D⁷. Lo studio del Regno Unito è stato, invece, condotto sulla base del Practice Research Datalink (CPRD) (un grande database di assistenza sanitaria primaria che comprende i dati clinici raccolti da tutti i medici generici⁸) ed ha preso in esame una popolazione di età compresa tra i 26 e gli 89 anni dal 1° gennaio 2007 e il 31 dicembre 2015. Le covariate selezionate per lo studio del Regno Unito hanno considerato l'uso di corticosteroidi sistemici ed inalatori, l'indice di massa corporea, l'abitudine al fumo e la presenza di psoriasi ed eczema. Lo studio di coorte danese ha incluso la popolazione di età ≥ 18 anni dal 1° gennaio 2001 al 31 dicembre 2015 e le covariate selezionate sono state età, sesso, abitudine al fumo, abuso di alcool, abuso di corticosteroidi sistemici ed inalatori, farmaci antiipertensivi, farmaci ipolipidizzanti, stato socioeconomico e presenza di psoriasi. In entrambi gli studi caso-controllo, i soggetti caso e quelli controllo presentavano la stessa età nel giorno in cui sono stati inclusi. Tutte le persone che, prima dell'inizio dello studio, facevano uso di farmaci per contrastare il T2D già diagnosticato, sono stati esclusi da tutte le coorti per consentire l'identificazione di casi di T2D di nuova insorgenza, mentre quelli, con almeno una prescrizione di un farmaco antidiabetico non insulinico, sono stati inclusi come soggetti caso in base alla data della loro prima prescrizione, andando poi a confrontarli con lo stesso numero di soggetti controllo senza T2D, in base all'età e al sesso. I pazienti, inoltre, con diagnosi di sindrome dell'ovaio policistico, cancro al pancreas e pancreatite cronica, durante l'intero periodo di studio, sono stati esclusi per ridurre le variabili nel risultato finale.

RISULTATI

Lo studio caso-controllo danese

All'interno della popolazione danese, tra i 115.218 pazienti presi in esame, l'età media è stata di 61.9 anni (SD: 15.1 anni) con una lieve predominanza di popolazione maschile (53.8%). Durante tutto il periodo di studio, la prevalenza di prescrizioni di corticosteroidi topici e di quelli sistemici è stata più elevata tra i soggetti caso (34.2% e 15.5% rispettivamente) rispetto ai soggetti controllo (26.9% e 11.0%). L'insorgenza di T2D, a seguito dell'uso di corticosteroidi topici, ha mostrato un rapporto di probabilità (odds ratio [OR]), pari a 1.25 [95% CI 1.23-1.28] simile a quello associato all'uso di corticosteroidi sistemici (OR 1.28 [95% CI 1.23-1.32]). È stata, inoltre, osservata una significativa dose-risposta tra insorgenza di T2D e aumento della potenza dei corticosteroidi topici: corticosteroidi topici molto potenti (OR 1.33 [95% CI 1.27-1.40]), potenti (OR 1.26 [95% CI 1.22-1.29]), moderati (OR 1.22 [95% CI 1.17-1.27]) e blandi (OR 1.17 [95% CI 1.07-1.28]). Per quanto riguarda la durata dell'esposizione, è stato dimostrato che sia l'uso a lungo termine del farmaco (cioè per 2 anni consecutivi [OR 1.36 (95%) CI 1.30-1.42]), che quello a breve termine (cioè, entro l'anno [OR 1.30 (95%) CI 1.25-1.36]) sono stati associati a T2D. Non è stata trovata, invece, nessuna associazione tra l'insorgenza di T2D e l'uso topico di inibitori della calcineurina (OR 0.92 [95% CI 0.84-1.01]).

Lo studio caso-controllo nel Regno Unito

All'interno della popolazione britannica, tra i 54.944 pazienti analizzati, l'età media è stata di 62.1 anni (SD: 12.6), con predominanza di popolazione maschile (56.3%). L'indice di massa corporea era più alto nei pazienti con T2D rispetto ai soggetti di controllo, mentre la percentuale di fumatori era simile nei due gruppi. Complessivamente, durante tutto il periodo dello studio, il 38.2% di tutti i soggetti caso e il 29.5% di quelli controllo presentavano almeno una prescrizione di corticosteroidi topici, mentre le prescrizioni per corticosteroidi sistemici erano pari al 21.7% nei soggetti caso e al 14.9% in quelli controllo. L'insorgenza di T2D, a seguito dell'esposizione ai corticosteroidi, è stata superiore per quelli sistemici (OR 1.33 [95% CI 1.27-1.38]) rispetto a quelli topici (OR 1.23 [95% CI 1.19-1.27]). Al contrario dello studio danese, la potenza dei CS topici somministrati non ha mostrato nessuna tendenza significativa in termini di associazione con T2D. L'esposizione a CS topici blandi (OR 1.27 [95% CI 1.21-1.33]) e a CS topici molto potenti (OR 1.32 [95% CI 1.21-1.44]) ha dato luogo a risultati analoghi, mentre i CS topici moderatamente potenti (OR 1.19 [95% CI 1.11-1.27]) e potenti (OR 1.20 [95% CI 1.14-1.25]) hanno mostrato valori leggermente inferiori. L'uso a breve termine è stato predominante (OR 1.38 [95% CI 1.31-1.45]) rispetto a quello a lungo termine (OR 1.26 [95% CI 1.19-1.34]). Anche in questo caso, l'insorgenza di T2D non è stata associata all'uso topico di inibitori della calcineurina (OR 1.00 [95% CI 0.79- 1.27]).

Lo studio di coorte danese

Delle 4.241.772 persone selezionate, ne sono state prese in esame 2.689.473, escludendo tutti i partecipanti che non rispondessero ai criteri fissati. Tra questi, l'età media è stata di 46.6 anni (SD: 17.2), con una distribuzione simile tra uomini e donne. Dai risultati ottenuti, si è riscontrato che i gruppi esposti a CS topici presentavano una maggiore prevalenza di co-morbilità e una maggiore quantità di farmaci co-prescritti, rispetto agli individui non esposti. I tassi di incidenza di T2D (95% CI) sono stati 5.73 (SD: 5.68-5.78) per i soggetti esposti a CS topici e 3.56 (3.54- 3.58) per quelli non esposti. E' stato valutato, anche in questo caso, il rischio di insorgenza (Hazard ratio-HR) di T2D in base alla potenza dei CS topici somministrati, ed il rapporto dose-risposta è stato simile ai risultati ottenuti nello studio caso-controllo danese (CS topici blandi HR 1.09 [95% CI 1.05-1.14]), moderatamente potenti (HR 1.21 [95% CI 1.18-1.23]), potenti (HR 1.30 [95% CI 1.28-1.31]), e molto potenti (HR 1.39 [95% CI 1.35-1.42]). Inoltre, si è riscontrato che, a seguito dell'esposizione a CS topici potenti, l'insorgenza di T2D si verificava entro i 6 mesi dopo la prima esposizione, mentre, per tutte le altre classi, il rischio era a lungo termine. Analizzando, inoltre, i dati in base ai diversi gruppi di età, è stato riscontrato che il rischio di insorgenza per T2D era superiore nella fascia d'età 40-49 anni.

CONCLUSIONI

Tale studio ha rilevato, dunque, un'associazione positiva e significativa tra l'esposizione a CS topici e l'insorgenza di T2D, sia nello studio danese con un rapporto di probabilità pari a 1.35 [95% CI 1.33–1.38]), sia nello studio britannico con un rapporto di probabilità pari a 1.23 [95% CI 1.19–1.27]). In particolare, gli individui esposti a CS topici hanno mostrato un aumento del rischio di T2D, con un rapporto di rischio pari a 1.27 [95% CI 1.26–1.29]). Nei due studi danesi è stata, inoltre, osservata una significativa dose-risposta tra insorgenza di T2D e aumento della potenza dei corticosteroidi topici. L'associazione osservata potrebbe essere spiegata da un assorbimento trans-epidermico dei CS topici, che influenzerebbe il metabolismo del glucosio. Iperglicemia e glicosuria sono, infatti, alcune delle principali reazioni avverse note a seguito dell'uso di tali farmaci^{3,9}. Anche se non sono stati condotti studi approfonditi sui livelli di glucosio o sull'insulino-resistenza nei pazienti trattati con CS topici, alcune evidenze hanno messo in luce cambiamenti metabolici sistemici a seguito dell'esposizione topica a questi farmaci, compresa la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene¹⁰⁻¹⁵. I medici, dunque, dovrebbero essere consapevoli dei possibili effetti diabetogeni di queste terapie ad alta potenza e considerare, se possibile, altre opzioni di trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Callen J, Chamlin S, Eichenfield LF, et al. A systematic review of the safety of topical therapies for atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2007; 156:203–221
2. Bos JD, Meinardi MMHM. The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Exp Dermatol* 2000; 9:165–169
3. Elocon Cream - Summary of Product Characteristics (SmPC) - print friendly - (eMC) [Internet]. Available from <https://www.medicines.org.uk/emc/product/78/smpc/print>. Accessed 13 August 2018
4. Andersen, Yuki MF, et al. "Association between topical corticosteroid use and type 2 diabetes in two European population-based adult cohorts." *Diabetes care* 42.6 (2019): 1095-1103.
5. Lynge E, Sandegaard JL, ReboljM. The Danish National Patient register. *Scand J Public Health* 2011;39(Suppl.):30–33
6. Kildemoes HW, Sørensen HT, Hallas J. The Danish National Prescription registry. *Scand J Public Health* 2011;39(Suppl.):38–41
7. Gelfand JM, Wan MT. Psoriasis: a novel risk factor for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:919–921
8. Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, et al. Data Resource Profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol* 2015;44:827– 836
9. Dermovate Cream [Internet]. Available from <https://www.medicines.org.uk/emc/PIL.3829.latest.pdf>. Accessed 4 October 2017
10. Levin C, Maibach HI. Topical corticosteroid induced adrenocortical insufficiency: clinical implications. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:141– 147
11. Garden JM, Freinkel RK. Systemic absorption of topical steroids. Metabolic effects as an index of mild hypercortisolism. *Arch Dermatol* 1986; 122:1007–1010
12. Ohman EM, Rogers S, Meenan FO, McKenna TJ. Adrenal suppression following low-dose topical clobetasol propionate. *J R Soc Med* 1987;80: 422–424
13. Lam LH, Sugarman JL. Adrenal suppression with chronic topical corticosteroid use in psoriasis patients [article online]. *J Drugs Dermatol* 2016;15:945–948. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27537994>. Accessed 7 September 2016
14. Broersen LHA, Pereira AM, Jørgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2171–2180
15. Böckle BC, Jara D, Nindl W, Aberer W, Sepp NT. Adrenal insufficiency as a result of long-term misuse of topical corticosteroids. *Dermatology* 2014;228:289–293.