



P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
www.patientandcvr.com

Anno VI - N. 1, 2014

ISSN 2039-8360

Prevenzione cardiovascolare ed oncologica:
due facce della stessa medaglia?

“Obiettivo 70%”: un progetto ambizioso
che richiede l’impegno di tutti

Importanza del profilo farmacologico
degli ACE-inibitori nella interpretazione
del benefico clinico: evidenze dallo studio SMILE

Nuovi Farmaci antidiabetici:
sostenibilità economica “di sistema”

L’indice di steatosi è un valido metodo alternativo
diagnostico di cardiopatia ischemica
in anziani diabetici di tipo 2

Prevenzione cardiovascolare ed oncologica: due facce della stessa medaglia? <i>Antonio Camerota, Daniela Mastroiacovo, Pierpaolo De Ciantis, Raffaella Bocale, Giovambattista Desideri</i>	4
"Obiettivo 70%": un progetto ambizioso che richiede l'impegno di tutti <i>Alessandro Filippi</i>	12
Importanza del profilo farmacologico degli ACE-inibitori nella interpretazione del benefico clinico: evidenze dallo studio SMILE <i>Claudio Borghi, Simone Faenza, Diego delle Riva, Federico Maria Verardi, Ilenia Pareo, Eugenio Cosentino</i>	15
Nuovi Farmaci antidiabetici: sostenibilità economica "di sistema" (estratto da "Beyond Glycemia - n. 1, 2014) <i>Marco Comaschi</i>	23
L'indice di steatosi è un valido metodo alternativo diagnostico di cardiopatia ischemica in anziani diabetici di tipo 2 <i>A. Gatti, D. Carleo, V. Nuzzo</i>	29

Editore

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionisinergie.com

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico

Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancina
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

Elisa Rebecca Rinaldi
Martina Rosticci

Segreteria di redazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
redazione@edizionisinergie.com

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura

10.500 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2014 SINERGIE S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Prevenzione cardiovascolare ed oncologica: due facce della stessa medaglia?

Antonio Camerota¹, Daniela Mastroiacovo¹, Pierpaolo De Ciantis¹, Raffaella Bocale², Giovambattista Desideri¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

² UCSC, Complesso Integrato Columbus, Roma

Le evidenze epidemiologiche supportano l'esistenza di un aumento del rischio neoplastico e della mortalità per neoplasie nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica o obesità

Le malattie cardiovascolari e quelle neoplastiche occupano stabilmente una posizione di leadership nel panorama nosografico delle società occidentali per la loro elevata diffusione e per il loro impatto devastante in termini di mortalità e morbidità. Nel corso degli ultimi anni numerose evidenze scientifiche hanno portato ad ipotizzare l'esistenza di una sorta di condivisione fisiopatologica tra le malattie cardiovascolari e quelle neoplastiche in ragione del frequente riscontro di una maggiore incidenza di patologie neoplastiche in alcune condizioni notoriamente associate ad un aumento rischio cardiovascolare quali il diabete mellito, l'obesità e la sindrome metabolica. L'evidenza che alcuni approcci terapeutici di uso ormai consolidato in prevenzione cardiovascolare, aspirina in primis, possano avere anche un effetto protettivo nei confronti delle patologie neoplastiche, supporta ulteriormente questa ipotesi intrigante.

Obesità e patologia neoplastica

Alcune stime, non poco preoccupanti, suggeriscono che circa il 20% delle neoplasie sarebbe ascrivibile alla presenza di sovrappeso o obesità (1). In realtà, nel corso degli ultimi anni numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato l'esistenza di una relazione piuttosto stretta tra eccedenza ponderale e patologia neoplastica (2,3). Il Cancer Prevention Study II (CPS II), ad esempio, ha dimostrato l'esistenza di una relazione significativa tra eccedenza ponderale e diverse patologie neoplastiche nella popolazione americana (2).

In alcuni casi la relazione è particolarmente stretta, come per il carcinoma dell'endometrio uterino per il quale l'International Agency for Research on Cancer ha ipotizzato una presumibile responsabilità etiologica dell'obesità in circa il 39% dei casi (1). Le neoplasie polmonari sembrano invece rappresentare un'eccezione in quanto vari studi hanno dimostrato una minore incidenza di tumori polmonari ed una migliore sopravvivenza in soggetti con un variabile grado di eccedenza ponderale (3,4,5). E' possibile, tuttavia, che questa relazione inversa possa dipendere dall'importante ruolo etiologico del fumo di tabacco nelle neoplasie polmonari. Anche la relazione tra obesità e carcinoma prostatico appare piuttosto articolata in quanto se da un lato il rischio di sviluppare questo tumore sembra minore nei soggetti obesi con età <60 anni e con una familiarità positiva per tumore prostatico (6) dall'altro la mortalità sembra invece aumentare (7). E' possibile che la minore incidenza di carcinoma prostatico nel soggetto obeso possa dipendere da più bassi livelli di androgeni mentre l'aumentata mortalità potrebbe dipendere da altri determinanti fisiopatologici legati all'obesità in quanto spesso nelle fasi più avanzate di malattia il carcinoma prostatico tende a diventa-

Alcune stime, non poco preoccupanti, suggeriscono che circa il 20% delle neoplasie sarebbe ascrivibile alla presenza di sovrappeso o obesità.

re indipendente dai livelli di ormoni androgeni. Il problema del potenziale impatto dell'eccedenza ponderale sullo sviluppo di neoplasie appare ancor più preoccupante se si considera la diffusione epidemica nell'obesità in età pediatrica che potrebbe considerevolmente aumentare il rischio di sviluppare neoplasie in età adulta (8).

Diabete e patologia neoplastica

Come per l'obesità anche per il diabete mellito di tipo 2 i dati epidemiologici sembrano suggerire l'esistenza di una relazione piuttosto stretta con numerose tipologie di tumori sia solidi che della linea ematologica (9,10,11), indipendentemente dal grado di eccedenza ponderale (10,11). Il tumore della prostata sembra mostrare una sorta di ambivalenza relazionale anche con il diabete mellito di tipo 2, oltre che con l'obesità, in quanto se da un lato alcuni studi suggeriscono una minore mortalità per questo tumore nei soggetti obesi, dall'altro alcune evidenze sono indicative di una maggiore frequenza di carcinoma prostatico di alto grado alla diagnosi nel paziente diabetico (12). Il diabete mellito di tipo 2 sembrerebbe associato, oltre che ad una maggiore incidenza e mortalità per neoplasie, ad un aumentato rischio di malattia metastatica e di recidiva di malattia (13,14,15). Nei pazienti diabetici che sviluppano neoplasie è stata anche descritta un'aumentata mortalità per tutte le cause anche se non è chiaro se si tratti di un effetto peggiorativo del diabete sul decorso di malattia o se più semplicemente dipenda da un aumento della mortalità generale in questi pazienti (11,12,16). Peraltro, va considerato che diversi livelli di assistenza ai pazienti diabetici nelle diverse realtà possano condizionare una anticipazione o, all'opposto, un ritardo nella diagnosi di una eventuale neoplasia in questi pazienti mentre i diversi tipi di trattamento seguiti potrebbero anch'essi condizionare un diverso iter evolutivo della patologia neoplastica (17). La relazione tra diabete di tipo 1 e patologia neoplastica sembra meno ben definita soprattutto in ragione del fatto che alcuni degli studi che hanno cercato di investigare questa relazione hanno utilizzato un criterio anagrafico per risalire alla diagnosi di diabete mellito di tipo 1 utilizzando come cut-off ora un'età inferiore ai 18 anni ora inferiore ai 40 anni. E' evidente che l'utilizzo di un cut-off di età più alto potrebbe avere introdotto un potenziale confondimento legato all'inclusione nella popolazione in studio di pazienti con diabete mellito di tipo 2. Non sorprende, quindi, che l'ipotesi di una relazione tra diabete mellito di tipo 1 e patologia neoplastica suggerita da alcuni studi non abbia poi trovato conferma da parte di altri (17,18).

Il diabete mellito di tipo 2 sembrerebbe associato, oltre che ad una maggiore incidenza e mortalità per neoplasie, ad un aumentato rischio di malattia metastatica e di recidiva di malattia.

Sindrome metabolica e patologia neoplastica

Se consideriamo la sindrome metabolica una sorta di fenotipo intermedio tra obesità e diabete mellito non sorprende che molti studi abbiano suggerito l'esistenza di una stretta relazione tra questa sindrome e la patologia neoplastica. Nel corso degli ultimi anni sono stati pubblicati numerosi studi sulla coorte del Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can) in Austria, Svezia e Norvegia che hanno studiato la relazione tra la patologia neoplastica e la sindrome metabolica sia considerata nella sua globalità che analizzando le singole componenti (19). I dati derivanti da questa coorte dimostrano l'esistenza di una relazione tra elevati livelli glicemici (19) e trigliceridemicici (20) e neoplasie degli apparati gastroenterico, genitourinario, respiratorio e della tiroide. Anche l'ipertensione è risultata associata ad una maggiore frequenza di patologie neoplastiche sia negli uomini che nelle donne (21). E' stata anche osservata una maggiore incidenza di carcinoma della vescica negli uomini e della mammella nelle donne in età post-menopausale che presentavano un maggior numero di componenti della sindrome metabolica (22,23).

Alterazioni metaboliche e cancerogenesi

L'insulinoreistenza è assai frequente nei pazienti con sindrome metabolica al punto da venirci considerata da molti ricercatori il vero movente patogenetico. Alcune evidenze epidemiologiche suggeriscono che l'iperinsulinemia reattiva alla riduzione della sensibilità insulinica possa rappresentare uno dei più importanti nessi patogenetici tra obesità, sindrome metabolica e patologia neoplastica. Gli aumentati livelli circolanti di insulina e di peptide C, infatti, sono associati ad una maggiore frequenza del carcinoma mammario (17). I ricercatori dell'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, inoltre, hanno osservato un aumentato rischio di carcinoma colo-rettale nei soggetti con più elevati livelli circolanti di peptide C (24). Anche gli aumentati livelli circolanti di Insulin-Like Growth Factor (IGF)-1 sono risultati associati ad un maggiore rischio di neoplasie della prostata, del colon e della mammella (25,26,27) anche se non tutte le evidenze confermano questa associazione (28). Nell'animale da esperimento l'ipe-

rinsulinemia endogena favorisce la crescita e la metastatizzazione del carcinoma mammario (29,30) mentre gli aumentati livelli circolanti di IGF-1 favoriscono la crescita e la metastatizzazione del tumore del colon.

Nell'uomo gli studi clinici che valutato gli effetti dell'inibizione dell'IGF-1 e del relativo recettore (IGF-1R) non hanno fornito risultati significativi sul decorso della patologia neoplastica (17). Recentemente l'attenzione dei ricercatori si è concentrata sul recettore insulinico (IR) la cui iperespressione sembra associata ad una peggiore prognosi di alcune neoplasie (31). Questo recettore, inoltre, sembrerebbe conferire una resistenza nei confronti del trattamento con inibitori dell'IGF-1 configurandosi, quindi, come un possibile target terapeutico (32). Esistono due isoforme del recettore insulinico di cui una è espressa soprattutto nei tessuti fetali ed è coinvolta nella modulazione della mitogenesi (IR-A) mentre la seconda (IR-B) è soprattutto espressa a livello del fegato e del tessuto muscolare e media gli effetti metabolici dell'insulina (Figura 1). Alcuni studi hanno evidenziato una rapporto IR-A/IR-B aumentato nelle forme più aggressive di tumore mammario (33,34). Questi studi suggeriscono la possibilità di una terapia mirata sul recettore IR-A come possibile terapia adiuvante. L'insulinoreistenza si associa anche ad una ridotta sintesi epatica di *sex hormone-binding globulin* con conseguente aumento della frazione libera degli estrogeni (35), ormoni di cui è noto il coinvolgimento in alcune

Recentemente l'attenzione dei ricercatori si è concentrata sul recettore insulinico (IR) la cui iperespressione sembra associata ad una peggiore prognosi di alcune neoplasie.

neoplasie quali il carcinoma dell'endometrio uterino e della mammella (36). Anche l'obesità si associa ad un aumento dei livelli estrogenici probabilmente secondario ad una esaltata attività aromatasica a livello del tessuto adiposo (17). Recentemente è stato osservato che le donne obese presentano anche un aumento dell'attività aromatasica a livello delle cellule neoplastiche di carcinoma mammario, probabilmente riconducibile all'aumentata sintesi di molecole infiammatorie quali TNF- α , IL-1 β e prostaglandine E2 che tipicamente si osserva nell'obesità (37,38). Questi meccanismi potrebbero spiegare l'aumentata crescita estrogeno-dipendente del carcinoma mammario che si osserva nell'obesità. Peraltro, il recettore per gli estrogeni presenta un significativo cross-talk con IGF-1R che ne potenzia il *signaling* intracellulare (39). Nelle cellule di carcinoma mammario positive per il recettore degli estrogeni IGF-1R sembra anche in grado di influenzare negativamente la sensibilità alla terapia antiestrogenica (40). Sulla base di queste evidenze è stata testata la possibilità di bloccare contemporaneamente sia l'attività estrogenica con tamoxifene che l'attività

di IGF-1 con octreotide senza osservare, tuttavia, un miglioramento della sopravvivenza rispetto a quella delle donne trattate con il solo tamoxifene (41).

Alcune evidenze suggeriscono la possibilità che anche l'iperglicemia per sè possa avere un ruolo favorente nei riguardi della cancerogenesi. Il glucosio rappresenta, infatti, un nutriente di fondamentale importanza per le cellule in attiva proliferazione. Molti anni orsono Otto Warburg propose che addirittura le cellule neoplastiche potessero sviluppare una particolare abilità ad utilizzare il glucosio con la glicolisi anaerobica, fenomeno oggi utilizzato in diagnostica per individuare i tumori mediante tomografia ad emissione di positroni utilizzando il fluorodesossiglucosio (42,43). Invero, l'upregolazione della glicolisi anaerobica genera metaboliti intermedi che vengono utilizzati nella via dei pentoso-fosfati con generazione di precursori degli acidi grassi, degli aminoacidi e degli acidi nucleici

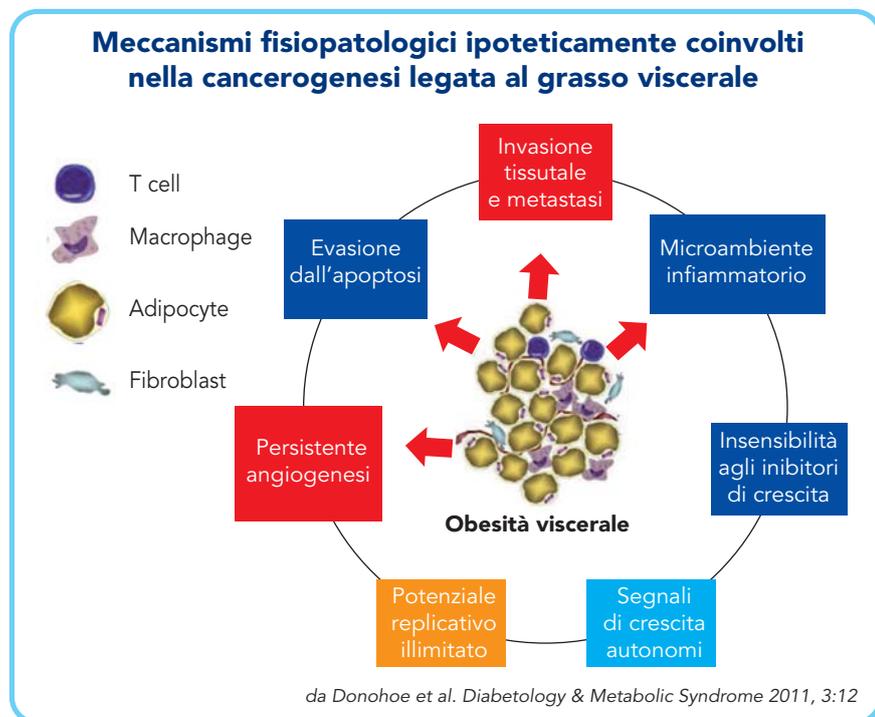


Figura 1

Anche le alterazioni del profilo lipidico tipiche del diabete mellito e della sindrome metabolica - l'aumento dei trigliceridi e la diminuzione del colesterolo HDL - sono state associate ad un aumentato rischio di neoplasie.

(44). Molti tumori, inoltre, iperesprimono alcuni trasportatori del glucosio quali i GLUT1, GLUT3 e GLUT4 la cui espressione è modulata da geni oncosoppressori. Invero, i dati derivanti da studi sperimentali non sono univoci nell'individuare un possibile ruolo fisiopatologico di valori di glicemia persistentemente elevati nel favorire la crescita neoplastica (45,46). Nell'uomo alcune evidenze epidemiologiche hanno evidenziato un aumento del rischio di neoplasia nei soggetti con livelli glicemici più elevati (19,47). La non evidenza di un effetto protettivo della riduzione dell'iperglicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 nei confronti dello sviluppo di neoplasia sembra, tuttavia, non supportare l'ipotesi di un possibile coinvolgimento dell'iperglicemia per sé nella cancerogenesi (48,49).

Anche le alterazioni del profilo lipidico tipiche del diabete mellito e della sindrome metabolica - l'aumento dei trigliceridi e la diminuzione del colesterolo HDL - sono state associate ad un aumentato rischio di neoplasie (20,50) mentre un aumento del colesterolo HDL potrebbe avere un effetto protettivo nei confronti del tumore della prostata (51). Nelle donne con aumentato rapporto LDL/HDL è stato descritto un aumentato rischio di tumore mammario che potrebbe dipendere, almeno in parte, da un aumento dell'estradolo libero (23). A livello prostatico è stato invece osservato un aumento del contenuto di colesterolo all'interno delle cellule neoplastiche, dovuto ad una aumentata captazione e ad una sintesi de novo, che potrebbe promuovere la proliferazione cellulare ed al tempo stesso ridurre i fenomeni di apoptosi (52). L'accumulo di lipidi a livello nelle cellule del carcinoma prostatico è favorito dagli androgeni (53) la cui sintesi è a sua volta favorita a livello delle cellule neoplastiche proprio dal colesterolo (54). Studi nell'animale da esperimento suggeriscono la possibilità che il colesterolo per sé possa favorire la crescita e la metastatizzazione del tumore della mammella (55,56) probabilmente attraverso l'attivazione della via fosfatidilinositolo 3 chinasi/AKT (55). I derivati idrossilati del colesterolo, inoltre, possono esercitare un'at-

tività androgenica e di conseguenza influenzare la cancerogenesi nelle neoplasie della mammella e dell'ovaio (57). E' possibile, quindi, che aumentati livelli di colesterolo possano influenzare la cancerogenesi sia direttamente che interagendo con il profilo ormonale androgenico ed estrogenico. Alcune evidenze di una riduzione del rischio di melanoma, carcinoma dell'endometrio uterino e linfoma non-Hogdgin in corso di trattamento con statine sembrano supportare l'ipotesi di un possibile coinvolgimento del colesterolo nello sviluppo di neoplasie (58).

Adipochine e cancerogenesi

L'obesità viene attualmente considerata uno stato di infiammazione cronica in quanto i macrofagi presenti nel tessuto adiposo, soprattutto in quello viscerale, producono una grande quantità di molecole infiammatorie, quali IL-6 e TNF α , coinvolte nello sviluppo della resistenza insulinica in quanto interferiscono con il *signaling* del recettore insulinico (17) (Figura 2). Queste molecole infiammatorie potrebbero giocare un ruolo fisiopatologico nella cancerogenesi. Aumentati livelli circolanti di IL-6, ad esempio, sono stati descritti in associazione con il carcinoma dell'ovaio, della prostata, della mammella e del fegato (59). Questa citochina sarebbe anche coinvolta nella resistenza alla terapia antiandrogenica nel carcinoma prostatico (60) e nello sviluppo del fenomeno della transizione epitelio-mesenchimale, caratterizzato dall'acquisizione da parte delle cellule neoplastiche di una particolare invasività e capacità migratoria (61). Anche il TNF α è probabilmente coinvolto nei fenomeni di promozione neoplastica

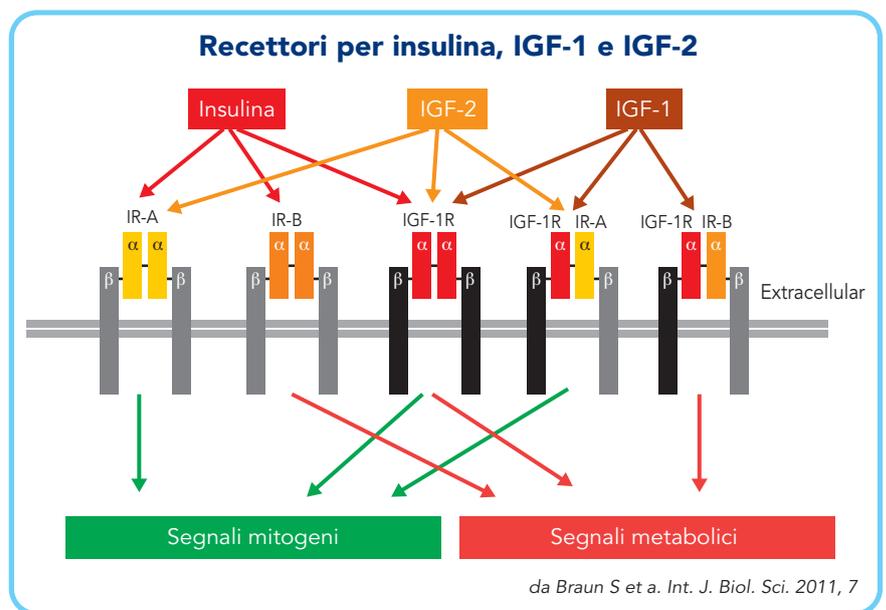


Figura 2

grazie anche alla sua capacità di aumentare l'espressione dell'aromatasi (62,63,64). IL-6 e TNF α , peraltro, vengono prodotte anche dalle cellule neoplastiche e dai macrofagi ad esse associate (65,66). Le citochine infiammatorie, quindi, possono influenzare la cancerogenesi sia agendo direttamente sulle cellule neoplastiche sia indirettamente, potenziando altri meccanismi coinvolti nell'oncogenesi.

Il tessuto adiposo produce anche leptina ed adiponectina, citochine che potrebbero anch'esse influenzare i fenomeni di cancerogenesi con effetti opposti. Nella coorte del Women's Health Initiative, ad esempio, bassi livelli di adiponectina ed elevati livelli di leptina sono stati descritti in associazione con un aumentato rischio di carcinoma del colon-retto (67) mentre altri studi hanno evidenziato l'associazione dell'adiponectina con il carcinoma della prostata (68) e della mammella (69). La capacità di questa adipochina di stimolare l'angiogenesi e l'attività delle metalloproteasi e di upregolare l'espressione dell'aromatasi potrebbe spiegare il coinvolgimento di questa adipochina nell'oncogenesi (64,70). Le evidenze epidemiologiche di una relazione inversa tra livelli circolanti di leptina e rischio di sviluppare neoplasie mammaria, endometriale, prostatica e del colon-retto suggerisce che questa adipochina possa invece esercitare un effetto protettivo (71) probabilmente attraverso una riduzione della proliferazione cellulare, la stimolazione dell'apoptosi (72,73) e l'inibizione della produzione di citochine infiammatorie quali IL-6 e TNF α (70).

Attivazione piastrinica e cancerogenesi

Nel corso degli ultimi anni numerose evidenze scientifiche hanno portato ad ipotizzare che la persistente attivazione piastrinica, che tipicamente si osserva nell'obesità, nella sindrome metabolica e nel diabete mellito, possa giocare un ruolo fisiopatologico nel favorire lo sviluppo di neoplasie. Invero, numerose evidenze suggeriscono l'esistenza di un importante cross-talk tra piastrine attivate e cellule neoplastiche mediato dall'espressione di recettori di superficie e dalla produzione di citochine che reciprocamente influenzano la biologia delle cellule neoplastiche e delle piastrine (74). A questo riguardo è stato ipotizzato che una persistente attivazione piastrinica trombossano-dipendente possa determinare un'aumentata produzione da parte delle piastrine medesime di fattori proangiogenici, quali il trombos-

Effetto del trattamento con aspirina sulla mortalità per cancro in diversi studi clinici

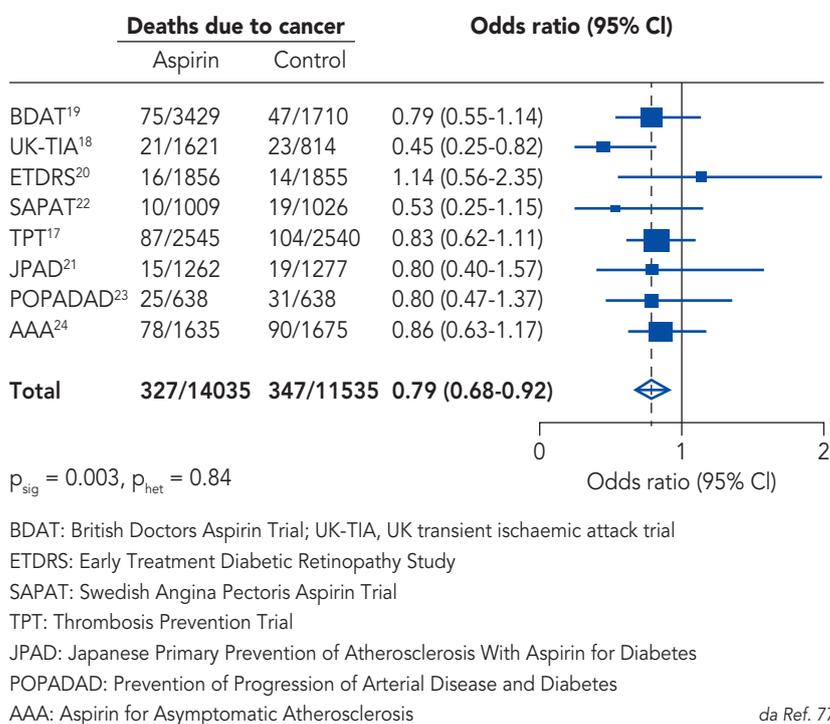


Figura 3

sano A₂, il *platelet derived growth factor* ed il *transforming growth factor* beta, e proinfiammatori, quali la prostaglandina E₂ e l'IL-1 beta, che agendo a livello delle cellule endoteliali e stromali determinano up-regolazione della ciclossigenasi 2 con aumentata produzione di prostaglandina E₂ che a sua volta determina un aumento dell'angiogenesi e della proliferazione cellulare ed una riduzione dell'apoptosi (75). In linea con queste evidenze, nei pazienti portatori della mutazione PIK3CA della fostatidilinositolo 3 chinasi, che determina una spiccata upregolazione dell'attività della ciclossigenasi 2, il trattamento con aspirina è associato ad una riduzione del rischio di morte dell'82% (76). Nel caso in cui questi risultati preliminari trovassero conferma in studi di più ampie dimensioni, considerando che questa mutazione si riscontra in un caso su sei di neoplasia del colon-retto, l'aspirina diventerebbe il più farmaco "vecchio" utilizzabile

Numerose evidenze suggeriscono l'esistenza di un importante cross-talk tra piastrine attivate e cellule neoplastiche mediato dall'espressione di recettori di superficie e dalla produzione di citochine che reciprocamente influenzano la biologia delle cellule neoplastiche e delle piastrine.

L'effetto protettivo di aspirina, infatti, è evidente ai dosaggi comunemente utilizzati per la prevenzione degli eventi cardiovascolari ad indicare la possibilità che una persistente attivazione piastrinica possa essere coinvolta nei meccanismi di cancerogenesi e di diffusione metastatica.

per una terapia adiuvante mirata. Le metanalisi Rothwell pubblicate nel corso degli ultimi anni supportano questa possibilità (77,78,79). La prima metanalisi, che ha analizzando i dati derivanti da 8 studi randomizzati che prevedevano l'assunzione giornaliera di aspirina per un totale di 25.570 pazienti, ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità per cancro nei pazienti che assumevano aspirina (odds ratio: 0.79; 95% CI: 0.68–0.92, $p=0.003$) con una riduzione del rischio di circa il 20%, principalmente sostenuta da una riduzione della mortalità per patologia neoplastiche del 34% dopo 5 anni (77). Una seconda metanalisi ha dimostrato che la riduzione della mortalità per neoplasie a partire da 5 anni di follow-up (odds ratio: 0.63; 95% CI: 0.49–0.82; $p=0.0005$) era la principale responsabile della significativa riduzione della mortalità da cause non vascolari (odds ratio: 0.88; 95% CI: 0.78–0.96; $p=0.003$) osservata nei pazienti che assumevano aspirina (78). Una terza metanalisi ha dimostrato una riduzione del rischio di neoplasie con diffusione metastatica nei pazienti che assumevano aspirina soprattutto dovuta ad una riduzione della proporzione dei casi di adenocarcinoma metastatico (odds ratio 0.52, 95% CI 0.35–0.75, $p=0.0006$) (79). Queste evidenze, sia pur molto intriganti, devono essere necessariamente interpretate con la giusta prudenza. Infatti, né la mortalità per cancro né l'incidenza di neoplasie erano outcome prespecificati degli studi di prevenzione cardiovascolare inclusi delle metanalisi sopra riportate. Per quanto attiene gli aspetti farmacologici di questo presunto effetto chemoprotettivo di aspirina, la necessità di un certo periodo di latenza prima che questo effetto protettivo nei confronti della patologia neoplastica cominci ad estrinsecarsi (78,79) è suggestivo di una possibile interferenza del farmaco con i meccanismi di cancerogenesi, dato questo che fornisce la plausibilità biologica a quanto emerso dalle metanalisi sopra riportate. In realtà, l'effetto chemoprotettivo di aspirina sembra riassumere le caratteristiche dell'effetto di protezione cardiovascolare di questo farmaco, ossia l'adeguatezza della monosomministrazione giornaliera (nonostante l'emivita in circolo del farmaco di 15-20 minuti) e la saturabilità dell'effetto protettivo a basse dosi (80). L'effetto protettivo di aspirina, infatti, è evidente ai dosaggi comunemente utilizzati per la preven-

zione degli eventi cardiovascolari (79) ad indicare la possibilità che una persistente attivazione piastrinica possa essere coinvolta nei meccanismi di cancerogenesi e di diffusione metastatica. Quattro studi di prevenzione primaria attualmente in corso, per un totale di circa 50 mila pazienti ad elevato rischio cardiovascolare perché diabetici (ASCEND e ACEPT-D) (81,82), anziani (ASPREE) (83) o con molteplici fattori di rischio cardiovascolare (ARRIVE) (84) chiariranno probabilmente il possibile ruolo dell'aspirina nella prevenzione anche delle patologie neoplastiche.

Conclusioni

Le evidenze epidemiologiche supportano l'esistenza di un aumento del rischio neoplastico e della mortalità per neoplasie nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica o obesità. Da un punto di vista fisiopatologico l'iperinsulinemia sembra svolgere un ruolo centrale ma probabilmente anche altri meccanismi, soprattutto di natura infiammatoria, potrebbero essere coinvolti. I numerosi studi preclinici attualmente in corso probabilmente forniranno indicazioni preziose al riguardo. In attesa di questi risultati non appare inutile comunque raccomandare quelle misure non farmacologiche, da tempo codificate per diabete mellito di tipo 2, sindrome metabolica e l'obesità, come strumento di prevenzione anche delle patologie neoplastiche. Prevenzione cardiovascolare e prevenzione oncologica sembrano, infatti, rappresentare le due facce della stessa medaglia. Quando si dice "take two birds with one stone".

Bibliografia

1. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15:556-565.
2. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
3. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:71-83.
4. Yang Y, Dong J, Sun K, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2013;132:1162-1169.
5. Leung CC, Lam TH, Yew WW, Chan WM, Law WS, Tam CM. Lower lung cancer mortality in obesity. *Int J Epidemiol* 2011;40:174-182.
6. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1240-1244.
7. Cao Y, DePinho RA, Ernst M, Vousden K. Cancer research: past, present and future. *Nat Rev Cancer* 2011;11:749-7546. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, et al. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1240-1244.
8. Park MH, Falconer C, Viner RM, Kinra S. The impact of childhood obesity on morbidity and mortality in adulthood: a systematic review. *Obes Rev* 2012;13:985-1000.

9. Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG; Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2012;55:1607-1618.
10. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. *Am J Epidemiol* 2004;159:1160-1167.
11. Campbell PT, Newton CC, Patel AV, Jacobs EJ, Gapstur SM. Diabetes and cause-specific mortality in a prospective cohort of one million U.S. adults. *Diabetes Care* 2012;35:1835-1844.
12. D'Amico AV, Braccioforte MH, Moran BJ, Chen MH. Causes of death in men with prevalent diabetes and newly diagnosed high- versus favorable-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77: 1329-1337.
13. Schrauder MG, Fasching PA, Häberle L, et al. Diabetes and prognosis in a breast cancer cohort. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:975-983
14. Varlotto J, Medford-Davis LN, Recht A, et al. Confirmation of the role of diabetes in the local recurrence of surgically resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2012;75:381-390.
15. Stein KB, Snyder CF, Barone BB, et al. Colorectal cancer outcomes, recurrence, and complications in persons with and without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1839-1851.
16. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-1685.
17. Gallagher EJ, LeRoith D. Epidemiology and molecular mechanisms tying obesity, diabetes, and the metabolic syndrome with cancer. *Diabetes Care* 2013;36(2):233-239.
18. Gordon-Dseagu VL, Shelton N, Mindell JS. Epidemiological evidence of a relationship between type-1 diabetes mellitus and cancer: a review of the existing literature. *Int J Cancer* 2013;132:501-508.
19. Stocks T, Rapp K, Bjørge T, et al. Blood glucose and risk of incident and fatal cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can): analysis of six prospective cohorts. *PLoS Med* 2009;6:e1000201.
20. Borena W, Stocks T, Jonsson H, et al. Serum triglycerides and cancer risk in the metabolic syndrome and cancer (Me-Can) collaborative study. *Cancer Causes Control* 2011;22:291-299.
21. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension* 2012;59:802-810.
22. Häggström C, Stocks T, Rapp K, et al. Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Int J Cancer* 2011;128:1890-1898.
23. Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1737-1745.
24. Jenab M, Riboli E, Cleveland RJ, et al. Serum C-peptide, IGFBP-1 and IGFBP-2 and risk of colon and rectal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2007;121:368-376.
25. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med* 2008; 149:461-471.
26. Morris JK, George LM, Wu T, Wald NJ. Insulin-like growth factors and cancer: no role in screening. Evidence from the BUPA study and meta-analysis of prospective epidemiological studies. *Br J Cancer* 2006;95:112-117.
27. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulinlike growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-1353.
28. Eliassen AH, Tworoger SS, Mantzoros CS, Pollak MN, Hankinson SE. Circulating insulin and c-peptide levels and risk of breast cancer among predominately premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:161-164.
29. Novosyadlyy R, Lann DE, Vijayakumar A, et al. Insulin-mediated acceleration of breast cancer development and progression in a nonobese model of type 2 diabetes. *Cancer Res* 2010;70:741-751.
30. Ferguson RD, Novosyadlyy R, Fierz Y, et al. Hyperinsulinemia enhances c-Myc-mediated mammary tumor development and advances metastatic progression to the lung in a mouse model of type 2 diabetes. *Breast Cancer Res* 2012;14:R8.
31. Mathieu MC, Clark GM, Allred DC, Goldfine ID, Vigneri R. Insulin receptor expression and clinical outcome in node-negative breast cancer. *Proc Assoc Am Physicians* 1997;109:565-571.
32. Ulanet DB, Ludwig DL, Kahn CR, Hanahan D. Insulin receptor functionally enhances multistage tumor progression and conveys intrinsic resistance to IGF-1R targeted therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:10791-10798.
33. Harrington SC, Weroha SJ, Reynolds C, Suman VJ, Lingle WL, Haluska P. Quantifying insulin receptor isoform expression in FFPE breast tumors. *Growth Horm IGF Res* 2012;22:108-115.
34. Huang J, Morehouse C, Streicher K, et al. Altered expression of insulin receptor isoforms in breast cancer. *PLoS ONE* 2011;6:e26177.
35. Le TN, Nestler JE, Strauss JF 3rd, Wickham EP 3rd. Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23:32-40.
36. Toniolo PG, Levitz M, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:190-197.
37. Brown KA, Simpson ER. Obesity and breast cancer: progress to understanding the relationship. *Cancer Res* 2010;70:4-7.
38. Morris PG, Hudis CA, Giri D, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:1021-1029.
39. Bartella V, De Marco P, Malaguarnera R, Belfiore A, Maggiolini M. New advances on the functional cross-talk between insulin-like growth factor-I and estrogen signaling in cancer. *Cell Signal* 2012;24:1515-1521.
40. Periyasamy-Thandavan S, Takhar S, Singer A, et al. Insulin-like growth factor 1 attenuates antiestrogen- and antiprogesterin-induced apoptosis in ER+ breast cancer cells by MEK1 regulation of the BH3-only pro-apoptotic protein Bim. *Breast Cancer Res* 2012;14:R52.
41. Pritchard KI, Shepherd LE, Chapman JA, et al. Randomized trial of tamoxifen versus combined tamoxifen and octreotide LAR Therapy in the adjuvant treatment of early-stage breast cancer in postmenopausal women: NCIC CTG MA.14. *J Clin Oncol* 2011;29:3869-3876.
42. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science* 1956;124:269-270.
43. Hsu PP, Sabatini DM. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond. *Cell* 2008;134:703-707.
44. Jiang P, Du W, Wang X, et al. p53 regulates biosynthesis through direct inactivation of glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Nat Cell Biol* 2011;13:310-316.
45. Nunez NP, Oh WJ, Rozenberg J, et al. Accelerated tumor formation in a fatless mouse with type 2 diabetes and inflammation. *Cancer Res* 2006;66:5469-5476.
46. Heuson JC, Legros N. Influence of insulin deprivation on growth of the 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary carcinoma in rats subjected to alloxan diabetes and food restriction. *Cancer Res* 1972;32:226-232.

47. Stattin P, Björ O, Ferrari P, et al. Prospective study of hyperglycemia and cancer risk. *Diabetes Care* 2007;30:561-567.
48. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. *Diabetologia* 2011;54:25-31.
49. Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J, et al. Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011;54:1608-1614.
50. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, et al. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:33-40.
51. Mondul AM, Weinstein SJ, Virtamo J, Albanes D. Serum total and HDL cholesterol and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2011;22:1545-1552.
52. Rysman E, Brusselmans K, Scheys K, et al. De novo lipogenesis protects cancer cells from free radicals and chemotherapeutics by promoting membrane lipid saturation. *Cancer Res* 2010;70:8117-8126.
53. Sikkeland J, Lindstad T, Saatcioglu F. Analysis of androgen-induced increase in lipid accumulation in prostate cancer cells. *Methods Mol Biol* 2011;776:371-382.
54. Mostaghel EA, Solomon KR, Pelton K, Freeman MR, Montgomery RB. Impact of circulating cholesterol levels on growth and intratumoral androgen concentration of prostate tumors. *PLoS ONE* 2012;7: e30062.
55. Alikhani N, Ferguson RD, Novosyadlyy R, et al. Mammary tumor growth and pulmonary metastasis are enhanced in a hyperlipidemic mouse model. *Oncogene*. 2 April 2012 [Epub ahead of print]
56. Llaverias G, Danilo C, Mercier I, et al. Role of cholesterol in the development and progression of breast cancer. *Am J Pathol* 2011;178:402-412.
57. Lappano R, Recchia AG, De Francesco EM, et al. The cholesterol metabolite 25-hydroxycholesterol activates estrogen receptor α -mediated signaling in cancer cells and in cardiomyocytes. *PLoS ONE* 2011;6:e16631.
58. Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer Res* 2011;71:1763-1771.
59. Guo Y, Xu F, Lu T, Duan Z, Zhang Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. *Cancer Treat Rev* 2012;38:904-910.
60. Azevedo A, Cunha V, Teixeira AL, Medeiros R. IL-6/IL-6R as a potential key signaling pathway in prostate cancer development. *World J Clin Oncol* 2011;2: 384-396.
61. Sullivan NJ, Sasser AK, Axel AE, et al. Interleukin-6 induces an epithelial-mesenchymal transition phenotype in human breast cancer cells. *Oncogene* 2009;28:2940-2947.
62. Radhakrishnan P, Chachadi V, Lin MF, Singh R, Kannagi R, Cheng PW. TNF α enhances the motility and invasiveness of prostatic cancer cells by stimulating the expression of selective glycosyl- and sulfotransferase genes involved in the synthesis of selectin ligands. *Biochem Biophys Res Commun* 2011;409:436-441.
63. Flores MB, Rocha GZ, Damas-Souza DM, et al. Obesity-induced increase in tumor necrosis factor- α leads to development of colon cancer in mice. *Gastroenterology* 2012;143:741-753.
64. Subbaramaiah K, Howe LR, Bhardwaj P, et al. Obesity is associated with inflammation and elevated aromatase expression in the mouse mammary gland. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4:329-346.
65. D'Anello L, Sansone P, Storci G, et al. Epigenetic control of the basal-like gene expression profile via Interleukin-6 in breast cancer cells. *Mol Cancer* 2010;9: 300.
66. Kim SW, Kim JS, Papadopoulos J, et al. Consistent interactions between tumor cell IL-6 and macrophage TNF- α enhance the growth of human prostate cancer cells in the bone of nude mouse. *Int Immunopharmacol* 2011;11:862-872.
67. Ho GY, Wang T, Gunter MJ, et al. Adipokines linking obesity with colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Res* 2012;72:3029-3037.
68. Li H, Stampfer MJ, Mucci L, et al. A 25-year prospective study of plasma adiponectin and leptin concentrations and prostate cancer risk and survival. *Clin Chem* 2010;56:34-43.
69. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. Correlation of body mass index and leptin with tumor size and stage of disease in hormone-dependent postmenopausal breast cancer: preliminary results and therapeutic implications. *JMol Med (Berl)* 2010;88:677-686.
70. Vona-Davis L, Rose DP. Angiogenesis, adipokines and breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009;20:193-201.
71. Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007;86:s858-s866.
72. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 2476-2481.
73. Ishikawa M, Kitayama J, Yamauchi T, et al. Adiponectin inhibits the growth and peritoneal metastasis of gastric cancer through its specific membrane receptors AdipoR1 and AdipoR2. *Cancer Sci* 2007; 98:1120-1127.
74. Bambace NM, Holmes CE. The platelet contribution to cancer progression. *J Thromb Haemost.* 2011; 9: 237-49.
75. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:259-267.
76. Liao X, Lochhead P, Nishihara R et al. Aspirin Use, Tumor PIK3CA Mutation, and Colorectal-Cancer Survival. *N Engl J Med.* 2012;367:1596-606.
77. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011; 377: 31-41.
78. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012; 379: 1602-12.
79. Rothwell PM, Wilson M, Price JF et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet.* 2012; 379:1591-601.
80. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J.* 2013;34(44):3403-11.
81. A Study of Cardiovascular Events in Diabetes (ASCEND). <http://www.ctsu.ox.ac.uk/ascend> (15 February 2013).
82. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V, Filippi A, Giorda CB, Tognoni G, Valentini U, Nicolucci A. ACCEPT-D Study Group. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trials in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21.
83. Nelson MR, Reid CM, Ames DA, Beilin LJ, Donnan GA, Gibbs P, Johnston CI, Krum H, Storey E, Tonkin A, Wolfe R, Woods R, McNeill JJ. Feasibility of conducting a primary prevention trial of low-dose aspirin for major adverse cardiovascular events in older people in Australia: results from ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE) pilot study. *Med J Aust* 2008;189:105-109.
84. Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events (ARRIVE). <http://www.arrivestudy.com/EN/> (15 February 2013).

“Obiettivo 70%”: un progetto ambizioso che richiede l’impegno di tutti

Alessandro Filippi
MMG, Responsabile Area Cardiovascolare della SIMG

La lentezza dei progressi nell’ambito del controllo pressorio nonostante le numerose iniziative di tipo educativo e formativo realizzate negli ultimi anni sottolineano quanto sia difficile nella pratica modificare la gestione di milioni di pazienti e come sia necessario strutturare nuove strategie di miglioramento

L’ipertensione arteriosa rappresenta il più importante fattore di rischio cardiovascolare modificabile (1). Negli ultimi decenni si è molto discusso sulla necessità di assicurare un adeguato controllo alla popolazione ipertesa (nel nostro paese oltre 15 milioni di persone); nonostante ciò in Italia solo il 35% dei pazienti è ben controllato (2); questo risultato comporta ogni anno migliaia di eventi cardiovascolari potenzialmente evitabili, che, a loro volta, sono causa di decessi, disabilità, sofferenze e costi diretti ed indiretti (Figura 1). Sebbene siano numerose le figure professionali coinvolte nella gestione dell’ipertensione arteriosa, la quasi totalità dei pazienti ipertesi viene di fatto assistita nell’ambito della medicina generale. Proprio i dati della medicina generale (3,4) indicano alcuni dei punti critici alla base del mancato controllo pressorio:

- a) mancato contatto medico-paziente (pazienti che non si presentano per i controlli),
- b) mancata disponibilità del dato pressorio (nonostante il contatto non c’è valore PA registrato in cartella)
- c) sottoutilizzo della politerapia (in presenza di mancato controllo non viene aumentata la terapia)
- d) aderenza alla terapia insufficiente

A questo bisogna aggiungere il fatto che da un quarto ad un terzo dei soggetti iper-

tesi presenta una reazione da “camice bianco” (5), necessitando quindi o di auto-misurazione domiciliare o di monitoraggio pressorio delle 24 ore. Queste modalità di misurazione (Tabella 1) dovrebbero inoltre diventare lo standard di riferimento al momento della diagnosi d’ipertensione arteriosa (6). Un ulteriore problema è quindi l’utilizzo non adeguato dell’automisurazione domiciliare (e del monitoraggio pressorio delle 24 ore).

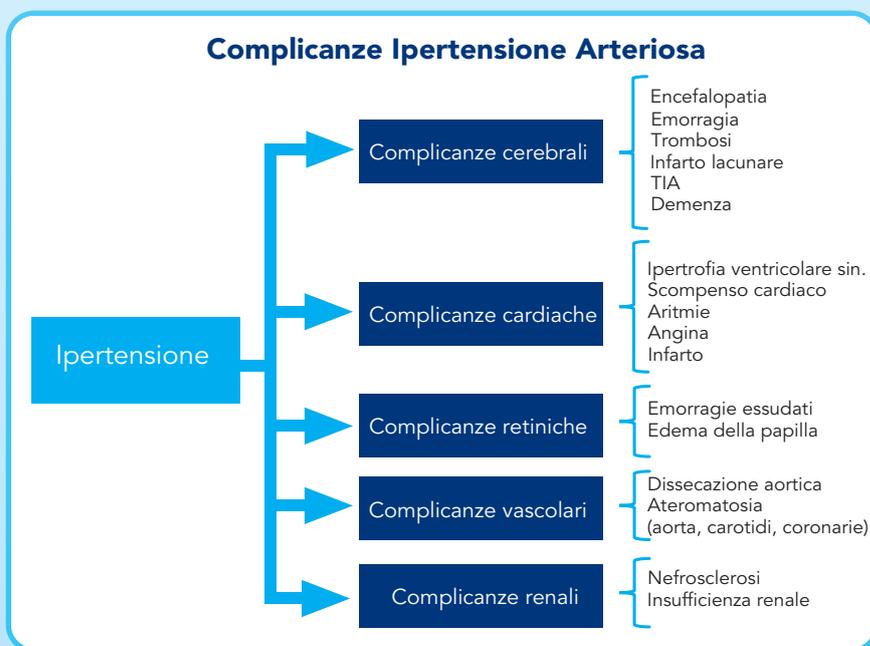


Figura 1

Misurazione della pressione arteriosa

- Sfigmomanometria (*clinica ambiente medico*)
- Misurazione domiciliare (*automisurazione*)
- Misurazione ambulatoriale 24 h (*Monitoraggio Pressorio*)

Tabella 1

Principali ostacoli al raggiungimento del controllo pressorio nella popolazione ipertesa

1. Il paziente non si presenta ai controlli
2. Il dato pressorio non è rilevato in modo corretto e/o non viene registrato
3. I farmaci sono sotto-prescritti: scarso uso di politerapia, dosaggi inadeguati
4. I farmaci sono mal utilizzati: interruzioni della terapia, scarsa aderenza
5. L'utilizzo del monitoraggio 24 ore e, soprattutto, della corretta auto-misurazione domiciliare è ancora limitato

La lentezza dei progressi nell'ambito del controllo pressorio (2) nonostante le numerose iniziative di tipo educativo/formativo realizzate negli ultimi anni sottolineano quanto sia difficile nella pratica modificare la gestione di milioni di pazienti e come sia necessario strutturare nuove strategie di miglioramento. La necessità di superare i problemi sopra indicati si colloca inoltre in un contesto complesso, caratterizzato da risorse limitate (necessità contenere i costi, carenza di personale), da normative incongrue (mancato incentivo al miglioramento professionale, mancato riconoscimento dei risultati ottenuti, disincentivo all'acquisto di idonea strumentazione ambulatoriale, ecc), da sovraccarico di lavoro (aumento dei contatti ambulatoriali a parità di numero di assistiti, aumento ulteriore del carico burocratico, incremento delle procedure amministrative, ecc).

Questi problemi non affliggono solo la medicina generale, ma purtroppo sono presenti anche a livello specialistico e ospedaliero, sia pur con gli aspetti propri di questo contesto. Alla luce di questa realtà appare estremamente coraggiosa l'iniziativa "Obiettivo 70%" lanciata dalla SIIA e condivisa successivamente con la SIMG: ottenere il controllo pressorio adeguato in quasi 11 milioni d'ipertesi non è certo un obiettivo facile da raggiungere. Anche se certamente l'impegno è grande, non è però impossibile. E' però necessaria l'azione concordata, coordinata e complementare di tutti i professionisti della sanità. In

La diffusione dell'auto-misurazione domiciliare può essere favorita dalla rete delle farmacie, che, tra l'altro, possono offrire l'assistenza tecnica necessaria per garantire nel tempo l'efficienza degli apparecchi.

quest'ottica un ruolo di grande rilevanza può essere svolto dalle farmacie.

Già attualmente le farmacie offrono ai cittadini la possibilità di misurare la pressione arteriosa, di acquistare apparecchi per l'auto-misurazione e di ricevere informazioni e "consulenze". La rete capillare presente sul territorio garantisce l'accesso per un arco orario molto ampio, sabato compreso, con l'inclusione di notti e festivi tramite turnazione. Le farmacie rappresentano quindi un naturale punto di riferimento per milioni di cittadini. Questa situazione è destinata ad evolvere ulteriormente nell'ambito del progetto "farmacia dei servizi", che prevede che vengano offerti ai cittadini ulteriori supporti, sia nell'ambito degli esami strumentali ed ematologici, sia nell'ambito dell'adempimento di passaggi burocratici/amministrativi. Rimanendo nell'ambito dell'ipertensione è immediatamente evidente l'apporto che le farmacie sono in grado di dare per affrontare le criticità sopra riportate.

Il 15-20% degli ipertesi che non si ripresenta ai controlli (3-7), spesso molti per motivi di orario, di lavoro, pigrizia, ecc, può trovare più agevole il contatto con il farmacista. La diffusione dell'auto-misurazione (Tabella 2) domiciliare può essere favorita dalla rete delle farmacie, che, tra l'altro, possono offrire l'assistenza tecnica necessaria per garantire nel tempo l'efficienza degli apparecchi (taratura periodica, ecc). Il contatto periodico con i pazienti al momento della dispensazione dei farmaci permette di intervenire sulla continuità/aderenza terapeutica, oltre che di rispondere ad eventuali dubbi o problemi; in ultimo, la gestione corretta delle "pseudo emergenze" ipertensive (quanti pazienti si recano in farmacia per cefalea, vertigini, palpitazioni, ecc allo scopo di misurare la pressione responsabile ai loro occhi di tutti questi mali).

Ruolo farmacista nella gestione dell'ipertensione arteriosa

- Punto di riferimento per chi ha difficoltà ad accedere direttamente al medico
- Possibilità di fornire misurazioni pressorie affidabili (da trasferire poi al medico tramite il paziente o con appositi mezzi informatici)

Misurazione della pressione arteriosa

INDICAZIONI DELL'AUTOMISURAZIONE DOMICILIARE

Sospetta ipertensione da camice bianco
Sospetta ipertensione mascherata
Anziani
Gravidanza
Diabete
Ipertensione resistente
Miglioramento dell'aderenza alla terapia

Tabella 2

- Fornitura (noleggio e vendita) di apparecchi validati per auto-misurazione e fornire assistenza tecnica (periodiche tarature, ecc)
- Supporto alla continuità/aderenza terapeutica sfruttando i numerosi contatti con il paziente
- Supporto alla gestione quotidiana: pill-box, quaderni della pressione, prenotazione esami, ecc
- Contributo all' educazione paziente per quanto riguarda i farmaci, stili di vita, ecc.
- Soluzione di problemi estemporanei: pseudo crisi ipertensive, difficoltà con i farmaci, ecc.

Condizione indispensabile per realizzare quanto sopra riportato è un'adeguata formazione del personale che opera in farmacia, sia dal punto di vista delle conoscenze tecniche sia dal punto di vista della collaborazione/integrazione con le figure mediche che si occupano d'ipertensione. Per questo motivo l'Organizzazione ONLUS "Farmacia amica del cuore" (www.farmaciamicadelcuore.org) (Figura 2). Cui aderiscono alcune centinaia di farmacie sul territorio nazionale, ha chiesto il supporto di SIIA e SIMG per realizzare un formazione mirata a queste specifiche esigenze. In particolare si affronteranno seguenti aspetti:

- Tecniche per la corretta misurazione pressoria (in farmacia, auto-misurazione)

Condizione indispensabile per realizzare il progetto è un'adeguata formazione del personale che opera in farmacia, sia dal punto di vista delle conoscenze tecniche sia dal punto di vista della collaborazione/integrazione con le figure mediche che si occupano d'ipertensione.



Figura 2

- Come comportarsi con il paziente in caso si riscontrino valori francamente patologici e/o il paziente sia sintomatico
- Come rispondere ai più frequenti quesiti dei pazienti
- Come contribuire al migliore utilizzo dei farmaci
- Come inserire la propria attività in un contesto che vede presente oltre al paziente anche il medico di famiglia e lo specialista.

Questo programma di formazione inizierà già questa primavera e rappresenterà un importante supporto al progetto "Obiettivo 70%", contribuendo a valorizzare il lavoro della rete delle farmacie, e, in particolare, di quelle che aderiscono alla Onlus. A livello locale questa iniziativa permetterà di rafforzare la collaborazione tra i membri "naturali" del team impegnato nel controllo dell'ipertensione: paziente, medico di famiglia, specialista e farmacista.

Bibliografia

1. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease 2001. *Lancet*. 2008; 371(9623):1513-8.
2. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens*. 2012 Jun;30(6):1065-74.
3. Filippi A, Paolini I, Innocenti F, Mazzaglia G, Battaglia A, Brignoli O. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice. *J of Hum Hypertens*. 2009; 23(11):758-63. Epub 2009 Feb 26.
4. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1598-605.
5. Mancia G, de Backer G, Co-Chairperson, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J of Hypertens*. 2007; 25:1105-1187.
6. <http://publications.nice.org.uk/hypertension-cg127>
7. Filippi A, Sangiorgi D, Buda S, Degli Esposti L, Nati G, Paolini I, Di Guardo A; Study Group How many hypertensive patients can be controlled in "real life": an improvement strategy in primary care. *BMC Fam Pract*. 2013 Dec 13;14:192.

Importanza del profilo farmacologico degli ACE-inibitori nella interpretazione del benefico clinico: evidenze dallo studio SMILE

Claudio Borghi, Simone Faenza, Diego delle Riva, Federico Maria Verardi, Ilenia Pareo, Eugenio Cosentino
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Cattedra di Medicina Interna-Università degli Studi di Bologna, Bologna

Tra i diversi ACE-inibitori, zofenopril dispone delle evidenze più solide in termini di "plasticità farmacologica" e rappresenta una scelta adeguata e clinicamente remunerativa

L'impiego clinico degli ACE-inibitori nel paziente con cardiopatia ischemica poggia su un solido razionale rappresentato dalla evidente attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) che caratterizza i pazienti con ischemia miocardica soprattutto se complicata da disfunzione ventricolare sinistra (1). La correzione farmacologica di tale evidente dissesto determina una chiara protezione del tessuto miocardico e del sistema vascolare in generale che si traduce in un miglioramento della prognosi clinica con riduzione della mortalità e della frequenza di ospedalizzazione che hanno rappresentato negli anni l'aspetto che ha giustificato il successo terapeutico degli ACE-inibitori (2-4) e la loro inclusione sistematica tra le strategie raccomandate dalla linee guida in ambito di cardiopatia ischemica e sue complicanze.

Molte delle evidenze relative alla efficacia degli ACE-inibitori nel paziente con cardiopatia ischemica sono emerse dai risultati del programma SMILE (Figura 1) che ha contribuito in maniera sostanziale alla dimostrazione della efficacia degli ACE-inibitori nel paziente infartuato partendo da un solido razionale farmacologico e cercando di tradurle le premesse ed i presupposti in una solida evidenza clinica che potesse risultare di supporto alla strategia di classe e alle caratteristiche intrinseche della molecola più studiata nell'ambito del programma e cioè lo

zofenopril (5). Infatti nonostante la capacità di inibire l'enzima di conversione a livello plasmatico sia comune a tutti i farmaci della classe, esistono tra gli ACE-inibitori differenze nella capacità di interagire con il sistema RAS tissutale al quale si attribuisce circa l'80% della funzionalità del sistema ed il cui blocco è probabilmente il vero responsabile del benefico clinico osservato con questi farmaci in una ampia popolazione di pazienti. In particolare la presunta superiorità di zofenopril rispetto ad altri ACE-inibitori nei pazienti con cardiopatia ischemica deriverebbe soprattutto da: 1) elevata lipofilia e conseguente maggiore capacità di inibire in maniera efficace e persistente l'enzima di conversione a livello miocardico; 2) maggiore capacità di penetrare nei tessuti e di proteggere il tessuto ischemico attraverso una estesa inibizione di uno dei responsabili della promozione e progressione del danno miocardico; 3) presenza di una struttura molecola-

Esistono tra gli ACE-inibitori differenze nella capacità di interagire con il sistema RAS tissutale al quale si attribuisce circa l'80% della funzionalità del sistema ed il cui blocco è probabilmente il vero responsabile del benefico clinico osservato con questi farmaci in una ampia popolazione di pazienti.

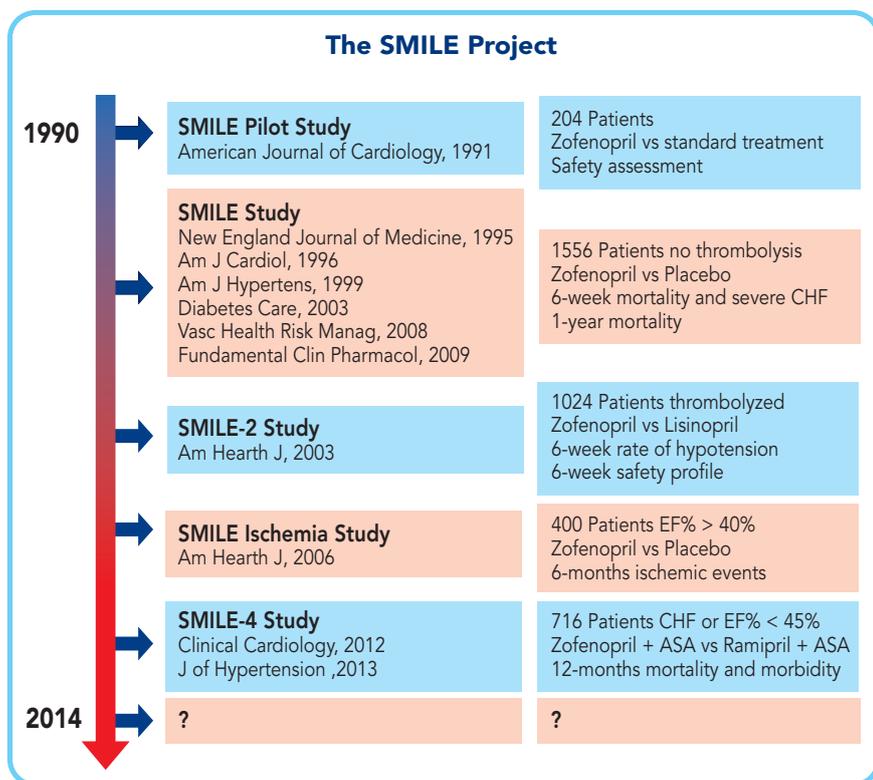


Figura 1

re che comprende un gruppo sulfidrilico (-SH) che conferisce alla molecola un ampio potere antiossidante che influisce in maniera favorevole sulla disponibilità tissutale di ossido nitrico (-NO); 4) una evidente capacità di cardioprotezione che deriva da tutti i meccanismi elencati in precedenza e si traduce in una azione antischemica che non è caratteristica della classe di farmaci.

In questa ottica lo studio della efficacia clinica degli ACE-inibitori in generale e di zofenopril in particolare, assume un aspetto assai interessante soprattutto per quanto riguarda la possibilità di identificare nel beneficio legato all'impiego di tali farmaci quegli elementi che correlano direttamente o indirettamente le loro peculiarità farmacologiche alla capacità di influire favorevolmente sulla prognosi clinica. Per quanto attiene a zofenopril, le evidenze di beneficio emerse dal programma SMILE, trovano un puntuale riscontro nelle evidenze terapeutiche ed è proprio su questi aspetti che è focalizzata la breve rassegna che segue.

A) Caratteristiche strutturali e presenza del gruppo -SH

Conferiscono alla molecola proprietà antiossidanti che risultano di grande importanza sia in termini di cardioprotezione durante la fase precoce dell'infarto miocardico sia nella prevenzione della ulteriore ischemia miocardica. La evidenza clinica risiede nella dimostrazione analisi delle informazioni emerse dallo studio. La rilevanza clinica degli aspetti peculiari di tipo farmacologico appare evidente in particolare dei risultati degli studi SMILE (4) e SMILE-ISCHEMIA (6). Il primo ha infatti dimostrato come la somministrazione precoce di zofenopril determini una riduzione della mortalità per infarto durante la fase acuta (24-48 ore) che appare assai evidente (circa il 50% della riduzione della mortalità totale) e di entità superiore rispetto a quella osservata con altri farmaci della stessa classe utilizzati in studi clinici paralleli e caratterizzati da un profilo farmacologico meno cardio-

protettivo (lisinopril e captopril) (Figura 2).

La seconda importante ricaduta clinica correlata all'effetto antiossidante risiede nella dimostrazione di un effetto antischemico, che risulta indipendente dall'effetto di zofenopril nei confronti della disfunzione ventricolare sinistra e che potrebbe giocare un ruolo non secondario nel miglioramento della prognosi clinica osservato nei pazienti con

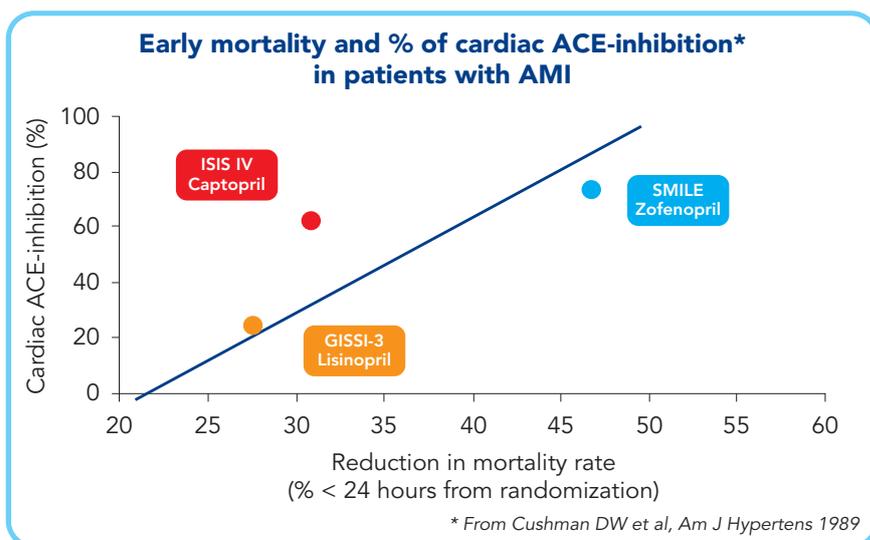


Figura 2

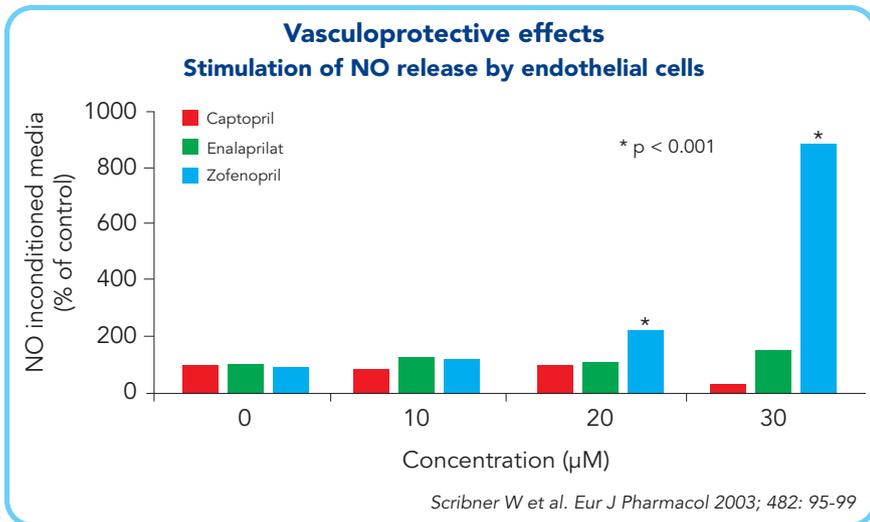


Figura 3

cardiopatia ischemica soprattutto nello studio SMILE. In particolare la azione anti-ischemica di zofenopril, che non ha mai trovato riscontro in altri ACE-inibitori con strutture molecolari diverse, (enalapril, captopril, quinapril) sarebbe responsabile di un incremento del flusso coronarico che risulterebbe da una diversa capacità di indurre un incremento di disponibilità dell'NO rispetto a dosi terapeutiche di captopril ed enalapril (Figura 3) (7) probabilmente a parità di blocco dell'enzima di conversione circolante e di modificazioni della pressione arteriosa sistemica.

In termini clinici, le evidenze in favore di un effetto anti-ischemico di zofenopril sono rappresentata da: 1) risultati dello studio SMILE-Pilota che ha dimostrato una riduzione della incidenza di angina (ricidiva o di nuova insorgenza) nella popolazione di soggetti con infarto miocardico sottoposti precocemente al trattamento con tale farmaco (2); 2) la analisi dei sottogruppi dei risultati dello studio SMILE (4) che ha dimostrando come la efficacia di zofenopril fosse più evidente nei pazienti con storia clinica di pregresso infarto miocardico e/o pregressa cardiopatia ischemica cronica, 3) le evidenze emerse dallo studio SMILE circa i pazienti con infarto miocardico senza sopraelevazione del tratto -ST (NONSTEMI) (8) i quali rappresentano il tipico esempio di pazienti il cui destino prognostico dipende strettamente dalla potenzialità di recupero del miocardio ischemico; e 4) i risultati di uno studio prospettico dedicato alla azione anti-ischemico come obiettivo primario e cioè lo studio SMILE-Ischemia (6). Quest'ultimo è stato specificamente disegnato per verificare la possibilità che il trattamento con zofenopril possa ridurre il carico ischemi-

co globale in una popolazione di pazienti con funzione sistolica conservata a partire dalla fase subacuta di un infarto miocardico. In questo studio, il trattamento con zofenopril (30-60 mg/die) ha determinato una riduzione significativa della incidenza combinata delle principali evidenze cliniche ed ergometriche di ischemia miocardica che si è associata ad una riduzione altrettanto significativa della incidenza delle principali complicanze cliniche. Tale favorevole risultato, che non era mai stato ottenuto in precedenza con altri ACE-inibitori non dotati delle stesse caratteristiche farmacologiche, ha dimostrato la stretta correlazione tra effetto

antiischemico e miglioramento della prognosi clinica ed ha suggerito come una quota non trascurabile del beneficio dimostrato nell'ambito del programma SMILE nei pazienti trattati con zofenopril possa dipendere dalla sua capacità di modulare favorevolmente la ischemia miocardica e le conseguenze che da essa derivano in termini di struttura e funzione ventricolare sinistra. Tutto ciò dimostra chiaramente come nella valutazione di efficacia di un ACE-inibitore gli elementi da tenere in considerazione siano molti di più del semplice blocco del sistema RAS e soprattutto che le caratteristiche intrinseche delle molecole possano contribuire alla entità del loro beneficio in clinica.

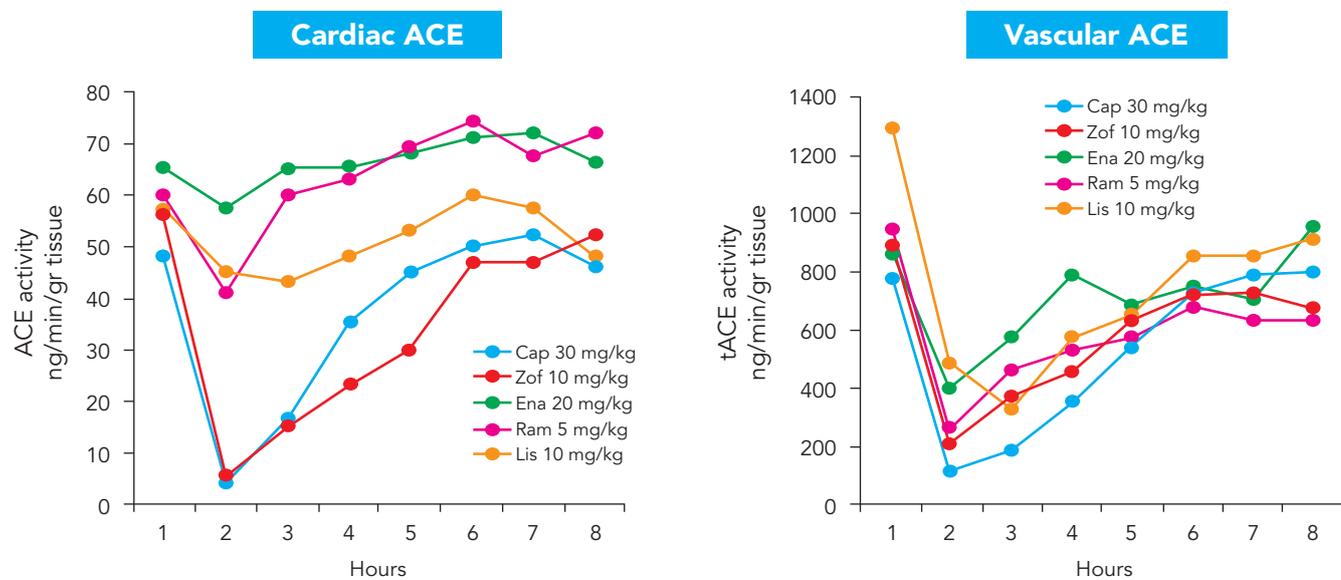
B) Legame con ACE-tissutale

Tra le caratteristiche peculiari di zofenopril, va annoverata la sua capacità di legarsi in maniera efficace e persistente all'enzima di conversione presente a livello tissuta-

In particolare la azione anti-ischemica di zofenopril, che non ha mai trovato riscontro in altri ACE-inibitori con strutture molecolari diverse, sarebbe responsabile di un incremento del flusso coronarico che risulterebbe da una diversa capacità di indurre un incremento di disponibilità dell'NO rispetto a dosi terapeutiche di captopril ed enalapril.

Nello studio SMILE-ischemia, il trattamento con zofenopril (30-60 mg/die) ha determinato una riduzione significativa della incidenza combinata delle principali evidenze cliniche ed ergometriche di ischemia miocardica che si è associata ad una riduzione altrettanto significativa della incidenza delle principali complicanze cliniche.

Inhibition of tissue ACE activity over time after equivalent oral doses of zofenopril and ramipril



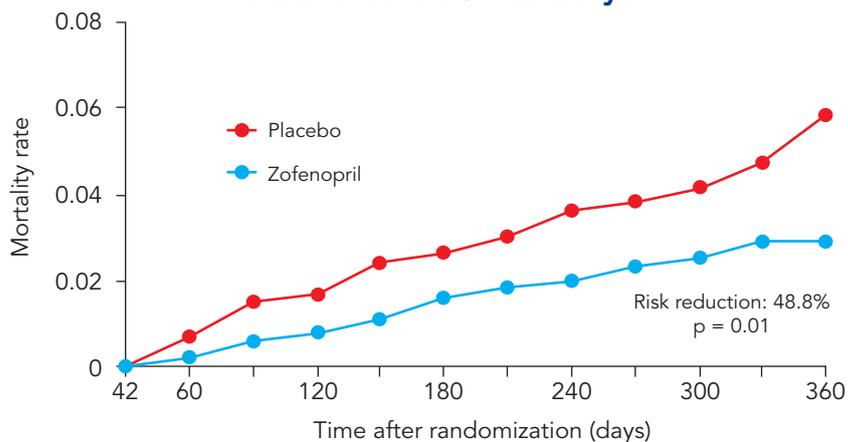
Cushman DW et al, Am J Hypertens 1989

Figura 4

le ed in particolare cardiaco e vascolare. Studi di confronto basati sulle proprietà farmacologiche hanno infatti evidenziato come a fronte di una maggiore capacità di penetrazione tissutale, l'impiego di zofenopril determini anche una maggiore capacità di legarsi con l'ACE una volta raggiunto nella sua collocazione a livello di diversi organi e tessuti coinvolti nella regolazione cardiovascolare, soprattutto miocardio e parate arteriosa (5) (Figura 4). Tale effetto combinato di importante e persistente inibizione dell'ACE a livello cardiaco e vascolare sarebbe responsabile del beneficio clinico di zofenopril sia in termini di morbi-mortalità sia di prevenzione di sviluppo dello scompenso cardiaco come è stato dimostrato nell'ambito di uno dei sotto-progetti dello studio SMILE (9). Lo stesso meccanismo di protezione miocardica conseguente al blocco tissutale dell'ACE sarebbe responsabile di uno degli aspetti clinici di maggiore interesse dello studio SMILE e cioè la persistenza dell'effetto prognostico favorevole a lungo

termine dopo il trattamento con zofenopril applicato nella fase acuta e sub-acuta dell'infarto miocardico. Le evidenze derivate dallo studio SMILE (Figura 5) hanno infatti dimostrato come il miglioramento della prognosi clinica in fase acuta si proietti a lungo termine in termini

Mortality rate after discontinuation of double-blind treatment in the SMILE study



Ambrosioni E, Borghi C, SMILE database, 2012

Figura 5

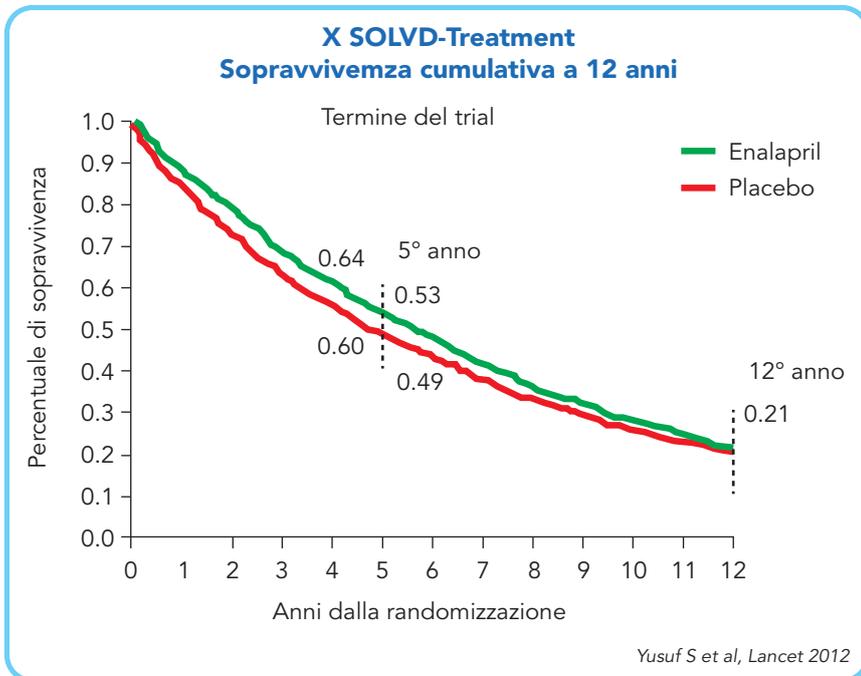


Figura 6

di sopravvivenza anche dopo la sospensione del trattamento in doppio-cieco. Tale andamento prognostico dimostra chiaramente come il beneficio determinato durante la fase acuta dello studio si associa favorevoli modificazioni di carattere strutturale e funzionale in grado di condizionare favorevolmente la prognosi clinica dei pazienti infartuati anche dopo la modifica dello schema di terapia.

Ancora una volta tale effetto appare una delle caratteristiche peculiari di zofenopril in quanto non è apparso evidente dai risultati dello studio SOLVD (10) (Figura 6) nel quale la sospensione del trattamento con un diverso ACE-inibitore, enalapril, in pazienti con disfunzione ventricolare cronica non si è tradotta in una amplificazione del beneficio clinico probabilmente in ragione della diversa natura della casistica (solo pregressi infarto miocardici), ma soprattutto delle diverse caratteristiche dell'ACE-inibitore impiegato in quanto l'enalapril presenta solo un

L'impiego di zofenopril si differenzia sensibilmente per la capacità di esercitare un effetto antiossidante che potrebbe svolgere una efficace protezione tissutale e riduzione del carico ischemico che potrebbe essere responsabile della persistenza del beneficio clinico osservato nei pazienti dello studio SMILE.

moderato tropismo per il sistema RAS cardiaco e risulta quindi in grado di esercitare un prevedibile effetto emodinamico solo durante la fase di assunzione attiva da parte del paziente. Inoltre l'impiego di zofenopril si differenzia sensibilmente anche per la capacità di esercitare un effetto antiossidante che potrebbe svolgere una efficace protezione tissutale e riduzione del carico ischemico che potrebbe essere responsabile della persistenza del beneficio clinico osservato nei pazienti dello studio SMILE (4).

Questi risultati confermano come nell'ambito di una classe di molecole apparentemente omogenee come gli ACE-inibitori sia, in realtà, possibile identificare alcune caratteristiche che ne possono influenzare l'efficacia clinica, dando quindi sostanza al concetto secondo il quale sia possibile adeguare la

sceita di un farmaco al profilo clinico del paziente al quale si somministra e superando la impostazione generalista che vuole il beneficio clinico di una classe di farmaci come dipendente solo dal loro comune meccanismo d'azione. Tutto ciò è tanto più vero quanto più è generato da i risultati di uno studio clinico costruito a priori sulla ipotesi che proprio le peculiarità del profilo farmacologico potessero essere uno degli elementi trainanti del beneficio clinico da dimostrare e questa era la ipotesi generante dello studio SMILE.

C) Interazione con il sistema RAAS tissutale

Uno degli effetti indiretti della maggiore entità della inibizione ACE tissutale che si associa all'impiego di zofenopril potrebbe essere alla base anche di un altro dei risultati interessanti del programma SMILE e cioè la maggiore efficacia nei pazienti affetti da alterazioni del profilo metabolico relativamente al profilo glicemico e lipidico. Tale effetto è evidente soprattutto nei pazienti diabetici nei quali il trattamento con zofenopril si è associato con un miglioramento della prognosi clinica (Figura 7) che dipende da una interazione favorevole tra farmaco e substrato metabolico come evidente dalla corrispondenza tra riduzione del rischio relativo nelle due popolazioni, ma maggiore riduzione assoluta del numero di eventi nei pazienti diabetici in ragione del maggiore impatto protettivo del farmaco nei pazienti con un più elevato profilo di rischio cardiovascolare di base (11).

Patients	% Relative Risk Reduction Active vs placebo		P=
	Yes	No	
Diabetes	-27.8	-20.7	0.005
MS	-29.4	-19.1	0.001
Dyslipidemia	-25.1	-21.4	0.005

Figura 7

Risultati del tutto analoghi sono stati descritti nella popolazione di pazienti affetti da sindrome metabolica (12) e nei pazienti con elevati livelli di colesterolo LDL (13) nei quali ancora una volta il beneficio clinico appare eccedente rispetto ai soggetti senza alterazioni del profilo metabolico probabilmente in conseguenza di una più favorevole interazione tra farmaco e meccanismi tissutali di attivazione del sistema RAS.

In particolare, tutte le condizioni descritte in precedenza nell'ambito di una definizione generale di pazienti con alterato profilo metabolico sono caratterizzate da una iper-espressione tissutale dei recettori di tipo AT1 per la angiotensina II i quali sono responsabili della maggior parte degli effetti negativi della stessa attraverso la attivazione di meccanismi intracellulari che contribuiscono a modificare il tono vascolare e la progressione verso la malattia aterosclerotica. Nel caso dei soggetti dislipidemicici il meccanismo di innesco sarebbero i livelli di LDL-colesterolo ossidate, mentre nei pazienti con alterazioni del profilo glicemico sarebbero la condizione di insulino-

Lo stesso meccanismo di limitazione dell'impatto negativo del RAAS tissutale indotta da fattori metabolici potrebbe risultare di grande efficacia anche nei pazienti non infartuati ed in particolare nella popolazione di soggetti ipertesi e/o diabetici.

resistenza ed i conseguenti elevati livelli di insulinemia a determinare la attivazione tissutale dell'RNA che codifica per i recettori stessi. In questo scenario di complessità metabolica e neuro-umorale la grande affinità di zofenopril per il sistema ACE tissutale si traduce in una minore produzione e quindi disponibilità locale di angiotensina II in grado di interagire sfavorevolmente con i recettori AT1 per la angiotensina anche in presenza della più elevata densità degli stessi che è propria dei tessuti di pazienti con alterazioni del profilo glicemico (IGF, IGT, diabete mellito, sindrome metabolica) e lipidico (aumento di colesterolo LDL e ridotti livelli di HDL) (14) (Figura 8).

Tale aspetto attribuisce connotati cardio-metabolici alla maggiore efficacia clinica di zofenopril nei pazienti con cardiopatia ischemica nei quali la sua capacità di interagire favorevolmente con i meccanismi di danno tissutale correlati al dissesto metabolico (probabilmente RAAS-mediati) potrebbe giocare un ruolo non secondario. In particolare è possibile che proprio tale meccanismo possa contribuire sensibilmente a potenziare gli aspetti di protezione cardiaca e vascolare di zofenopril e possa giustificare la maggiore entità del beneficio clinico osservata quando

il farmaco viene somministrato precocemente a pazienti con infarto miocardico complicato o meno da disfunzione ventricolare sinistra. Inoltre lo stesso meccanismo di limitazione dell'impatto negativo del RAAS tissutale indotta da fattori metabolici potrebbe risultare di grande efficacia anche nei pazienti non infartuati ed in particolare nella popolazione di soggetti ipertesi e/o diabetici nei quali la coesistenza tra elevati valori pressori ed alterazioni del metabolismo glicemico e lipidico supera talora l'80% della popolazione e potrebbe quindi giovare in senso preventivo del peculiare meccanismo d'azione di zofenopril nei confronti del RAAS tissutale.

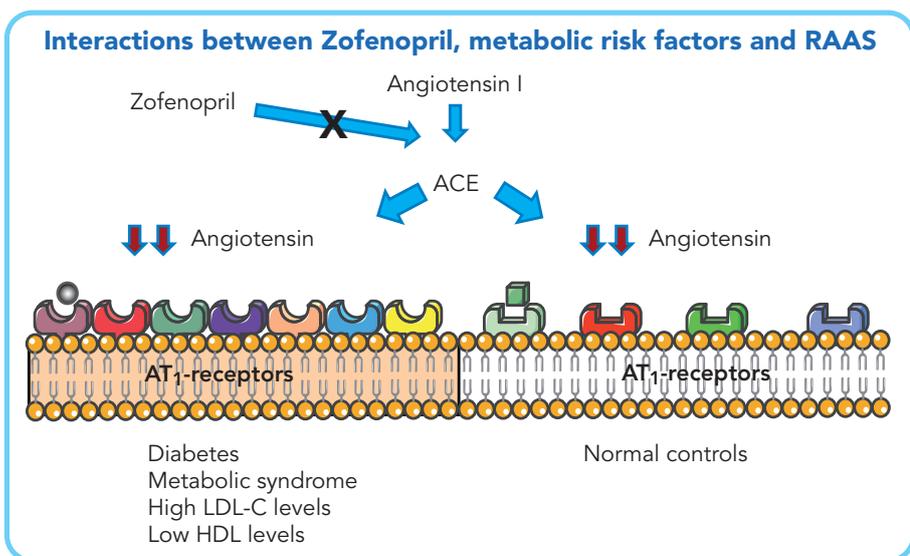


Figura 8

D) Ruolo del bilancio angiotensina II/Bradikina

Accanto alle differenze tra ACE-inibitori in termini di interazione con il sistema RAS, il programma SMILE ha messo in evidenza alcuni ulteriori elementi di diversità del meccanismo d'azione globale che sembrano potere essere diversamente attivi nella genesi dell'effetto terapeutico finale dei diversi ACE-inibitori. In particolare la efficacia clinica degli ACE-inibitori è la conseguenza della interazione tra 3 diverse componenti rappresentate da a) blocco plasmatico e b) tissutale dell'ACE e c) aumento della disponibilità di bradikina (BK) le quali appaiono variamente rappresentate nel meccanismo d'azione finale di ciascuna molecola. Di conseguenza si può ragionevolmente immaginare che tali componenti essenziali del meccanismo d'azione possano avere una diversa rilevanza reciproca nel contribuire alla entità del beneficio dei diversi farmaci. Mentre la maggior parte degli ACE-inibitori poggia la propria efficacia sulla interazione tra blocco RAS (plasmatico e tissutale) ed aumento dei livelli chinine, al meccanismo d'azione di zofenopril contribuisce anche un incremento della disponibilità tissutale di -NO che potrebbe in parte compensare per il minore impatto della disponibilità di BK. La minore dipendenza del meccanismo d'azione di zofenopril dall'incremento dei livelli di BK è stata dimostrata in numerosi modelli sperimentali e potrebbe avere una ricaduta pratica favorevole in termini di profilo di tollerabilità e di minore frequenza di interazione farmaco-farmaco. Le applicazioni cliniche di tale aspetto del profilo farmacologico sono: a) una minore incidenza di tosse che risulta evidente in una ampia revisione degli studi condotti con zofenopril in confronto con quanto rilevato con altri ACE-inibitori (15) e b) una minore interazione farmacologica nei confronti soprattutto della ASA come evidente dai risultati dello studio SMILE-4 (16) condotto per confrontare la efficacia di clinica di zofenopril e ramipril in associazione con ASA nei pazienti affetti da scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare post-infartuale. La ipotesi di fondo è rappresentata dalla possibilità che la interferenza con il meccanismo chinino-inibitore dell'ASA possa tradursi in un effetto meno sfavorevole nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra trattati con

Mentre la maggior parte degli ACE-inibitori poggia la propria efficacia sulla interazione tra blocco RAS (plasmatico e tissutale) ed aumento dei livelli chinine, al meccanismo d'azione di zofenopril contribuisce anche un incremento della disponibilità tissutale di NO che potrebbe in parte compensare per il minore impatto della disponibilità di bradikina.

zofenopril in ragione della minore dipendenza del suo meccanismo dalla attivazione di BK e dell'incremento compensatorio della disponibilità di -NO. Tale effetto di riduzione del beneficio è stato dimostrato in risposta all'impiego di ramipril e enalapril nell'ambito degli studi HOPE e SOLVD (17) mentre non appare evidente dalla analisi di sottogruppi dello studio SMILE. In termini clinici la evidenza più interessante emersa dallo studio è stata la dimostrazione di una maggiore efficacia di zofenopril vs. ramipril in termini di incidenza combinata di mortalità ed ospedalizzazione (obiettivo primario) e di ospedalizzazione per cause cardiovascolari (obiettivo secondario) (Figura 9).

Il beneficio clinico di zofenopril nell'ambito dello studio SMILE 4 ha coinvolto in maniera privilegiata alcuni sottogruppi di pazienti quali quelli con storia di ipertensione

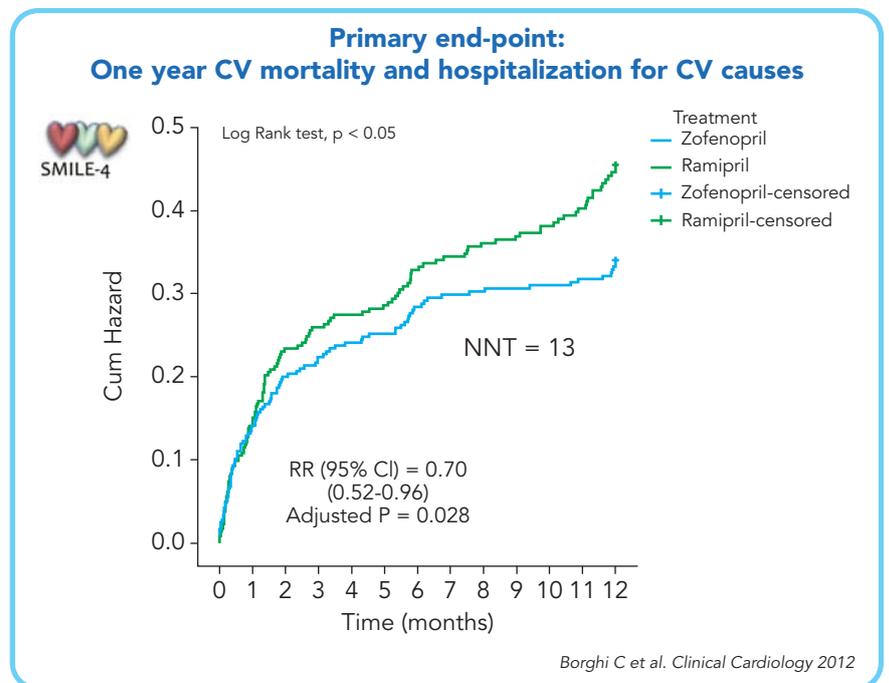


Figura 9

L'insieme di tutte queste evidenze suggerisce come la efficacia clinica degli ACE-inibitori possa essere ragionevolmente prevista sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche e delle differenze sostanziali in termini di meccanismo d'azione.

e/o elevati valori pressori all'ingresso, i pazienti con funzione sistolica preservata e quelli senza pregressa cardiopatia ischemica nei quali probabilmente la decurtazione dell'effetto dell'ACE-inibitore potrebbe giocare un ruolo più sfavorevole in termini prognostici.

L'insieme di tutte queste evidenze suggerisce come la efficacia clinica degli ACE-inibitori possa essere ragionevolmente prevista sulla base delle loro caratteristiche farmacologiche e delle differenze sostanziali in termini di meccanismo d'azione. In particolare la presenza di alcune caratteristiche più o meno spiccate può condizionare la maggiore probabilità di rendere evidente un beneficio clinico la cui dimostrazione non appartiene semplicemente all'ambito della ACE-inibizione. Questo aspetto sembra essere più evidente nei pazienti con condizioni cliniche ed emodinamiche più compromesse e complesse nei quali proprio la capacità del farmaco di agire con i meccanismi fisiopatologici sottostanti decreta la possibilità di raggiungere un successo clinico. Tra i diversi ACE-inibitori, zofenopril dispone delle evidenze più solide in termini di "plasticità farmacologica" e rappresenta una scelta adeguata e clinicamente remunerativa in tutti quei pazienti nei quali la adeguatezza dell'intervento dipende dalla capacità di adattamento del farmaco alla realtà patologica e proprio questi pazienti, in una epoca di comorbidità e multi-farmaco terapia rappresentano la indiscussa maggioranza.

Bibliografia essenziale

1. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669-677.
2. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B. Early treatment of acute myocardial infarction with angiotensin-converting enzyme inhibition: safety considerations. SMILE pilot study working party. *Am J Cardiol*. 1991;68(14):101D-110D.
3. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic review of individual data from 100,000 patients in randomi-

zed trials. *Circulation* 1998; 97: 2202-12

4. Ambrosioni E, Borghi C, Magnani B, et al. for the Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation (SMILE) Study Investigators. The effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor zofenopril on mortality and morbidity after anterior myocardial infarction. *New Engl J Med* 1995; 332: 80-85.
5. Cushman DW, Wang FL, Fung WC et al. Comparisons in vitro, ex vivo, and in vivo of the actions of seven structurally diverse inhibitors of angiotensin converting enzyme (ACE). *Br J Clin Pharmacol*. 1989; 28 Suppl 2: 115S-130S
6. Borghi C, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation Study Group. Effects of zofenopril on myocardial ischemia in post-myocardial infarction patients with preserved left ventricular function: the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE)-ISCHEMIA study. *Am Heart J*. 2007;153(3):445.e7-14.
7. Scribner AW, Loscalzo J, Napoli C. The effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial function and oxidant stress. *Eur J Pharmacol*. 2003;482(1-3):95-9.
8. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposito D, Ambrosioni E; Survival of Myocardial Infarction Long-Term Evaluation Study. Effects of early angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with non-ST-elevation acute anterior myocardial infarction. *Am Heart J*. 2006;152(3):470-7.
9. Borghi C, Ambrosioni E, Magnani B. Effects of the early administration of zofenopril on onset and progression of congestive heart failure in patients with anterior wall acute myocardial infarction. The SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am J Cardiol*. 1996; 78(3):317-22.
10. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, Ahn SA, Bangdiwala SI. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet*. 2003;361(9372):1843-8.
11. Borghi C, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E; SMILE Study. Effects of the early ACE inhibition in diabetic nonthrombolized patients with anterior acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 26(6), 2003, 1862-1868 .
12. Borghi C, Cicero AF, Ambrosioni E. Effects of early treatment with zofenopril in patients with myocardial infarction and metabolic syndrome: the SMILE Study. *Vasc. Health Risk Manag.*; 2008: 4(3), 665-671
13. Borghi C, Cicero AFG, Bacchelli S, Degli Esposti D, Ambrosioni E on behalf of the Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation (SMILE) Study. Baseline serum cholesterol levels as a survival determinant in patients early treated with zofenopril after acute myocardial infarction: a post-hoc analysis of the SMILE randomized, double-blind, clinical trial. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009 Oct;23(5):641-8.
14. Nickenig G, Harrison DG. The AT(1)-type angiotensin receptor in oxidative stress and atherogenesis: part I: oxidative stress and atherogenesis. *Circulation* 2002; 105(3), 393-396
15. Omboni S, Borghi C. Zofenopril and incidence of cough: a review of published and unpublished data. *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:459-71. doi: 10.2147/TCRM.S25976. Epub 2011 Nov 29.
16. Borghi C, Ambrosioni E, Novo S, Vinereanu D, Ambrosio G; SMILE-4 Working Party. Comparison between zofenopril and ramipril in combination with acetylsalicylic acid in patients with left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction: results of a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter, European study (SMILE-

Nuovi Farmaci antidiabetici: sostenibilità economica "di sistema"

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 1, 2014

Marco Comaschi
ICLAS - GVM Care & Research - Rapallo (GE)

Il passaggio da un Sistema universalistico a risorse esclusivamente pubbliche, ad uno misto a risorse pubbliche e solidaristiche convergenti può "salvare" il modello di welfare delle nostre Società

È molto frequente che si parli di sostenibilità economica di metodologie diagnostiche e/o terapeutiche innovative nell'ambito della malattia diabetica; in particolare la ricerca farmacologica nel campo del diabete in questi ultimi venti anni ha portato al mercato una notevole serie di molecole con particolari caratteristiche di innovazione, capaci potenzialmente di invertire la storia naturale della malattia. A partire dagli agonisti del PPAR γ , capaci di ridurre l'insulino resistenza e di modificare la differenziazione e l'attività endocrina degli adipociti, fino ai farmaci attivi sull'asse incretinico (DPP4 inibitori ed incretinomimetici), in grado forse di aumentare la massa beta-cellulare e preservarne la funzione secretoria, ed infine agli inibitori del recettore SGLT2, nuova frontiera farmacologica per ottenere contemporaneamente normoglicemia senza rischio di ipoglicemie e calo di peso, la ricerca sugli ipoglicemizzanti orali sembra vivere una stagione di grande sviluppo. Lo stesso è accaduto, e tuttora accade, nel campo delle terapie insuliniche, che si sono arricchite di una serie di analoghi con attività variabile, che consentono di personalizzare al massimo gli schemi terapeutici di ogni persona affetta da diabete ed in trattamento sostitutivo con insulina. Infine, il notevole sviluppo tecnologico ha portato alla realizzazione di sistemi di infusione continua ormai estremamente affidabili nella terapia del diabete di tipo 1, e a sistemi di controllo e monitoraggio della glicemia sempre più sofisticati e spesso associati ad algoritmi automatici vicini alla "chiusura dell'ansa". L'indubbio ed oggettivo miglioramento apportato da questi risultati si accompagna, come è ovvio, ad un incremento dei costi da sostenere per l'applicazione su scala vasta nella cura delle persone affette da diabete, che ammontano ormai, nella nostra società occidentale, a più del 6 - 7% della popolazione generale, e che rappresentano, quindi, una gran massa di persone

cui la società stessa riconosce il diritto di accesso alle migliori cure disponibili. I costi della ricerca, della sperimentazione, della sicurezza e della produzione, sostenuti dalle Industrie, si scaricano inevitabilmente sul prezzo di mercato del singolo farmaco o presidio, che deve essere in grado di garantirne la copertura e realizzare il profitto che consente di mantenere attiva la filiera stessa della produzione e della ricerca. In un sistema di "libero mercato", il costo di tutto ciò è a carico del singolo utente, ed ovviamente si realizza una profonda condizione di iniquità, tra chi è in grado di sostenere il costo e chi non lo è. In un sistema di "welfare" sociale, in cui lo Stato si fa carico del diritto alla salute dei cittadini, garantendo l'equità di accesso alle cure, si pone il problema della sostenibilità globale di questi costi aggiuntivi.

Questo problema è affrontato di solito in modo abbastanza "settoriale", con i più comuni strumenti della farmaco-economia. Le Aziende produttrici in genere presentano studi, in genere rigorosi e ben condotti, che evidenziano un buon rapporto di "cost-effectiveness" (1) o "cost-utility" (2) della loro tecnologia. Come è noto, il rapporto di Cost-Effectiveness è comunque rappresentato da un costo incrementale per ogni anno di vita guadagnato (LYGs), o, nel caso della Cost-Utility, anche valutato per la qualità della vita (QALYs). La società deve esprimere quindi una "disponibilità" a spendere di più a fronte di un risultato futuro (willingness to pay): questo va benissimo in tempi di

La ricerca farmacologica nel campo del diabete in questi ultimi venti anni ha portato al mercato una notevole serie di molecole con particolari caratteristiche di innovazione, capaci potenzialmente di invertire la storia naturale della malattia.

sviluppo economico elevato, è decisamente meno abbordabile in tempi di stagnazione o, come adesso, di recessione economica. I produttori spesso si affidano allora a studi di Cost-Minimization (3), che valutano l'insieme dei costi di una terapia in un tempo predeterminato, in genere breve (1 o 2 anni) a fronte di una terapia preesistente e consolidata con teorico identico risultato a breve termine (per esempio uguale attività di riduzione di un parametro biologico riconosciuto come target; nel caso del diabete, l'HbA1c), calcolando non solo i costi esclusivi del farmaco, ma tutti i costi diretti ed indiretti indotti da entrambi i farmaci in valutazione (Figure 1 e 2).

In campo diabetologico, gli esempi più classici di analisi di Cost-Minimization sono quelli che confrontano farmaci di nuova concezione (per esempio DPP4 inibitori) con le Sulfoniluree anche di ultima generazione. Il costo puro dei nuovi farmaci è decisamente più elevato, ma la fortissima riduzione degli episodi ipoglicemici, che provocano costi diretti pesanti (accessi ai sistemi dell'emergenza, ricoveri ospedalieri, necessità di intenso monitoraggio domiciliare della glicemia) ed indiretti notevoli (perdita di ore lavorative, inabilità alla guida di autoveicoli, infortunistica), comporta, in un tempo relativamente breve, un pareggio dei costi. Se poi, come nel

Gli strumenti classici della Farmacoeconomia

Cost Efficacy: rapporto di costo/efficacia (espressa come Y LGs) in un setting sperimentale

Cost Effectiveness: rapporto di costo efficacia (Y LGs) in un setting di daily practice (modellistica)

Cost Utility: rapporto di costo efficacia aggiustato per qualità di vita (espressa come QALY s o DALY s)

Cost Minimization: confronto dei costi tra interventi con identica efficacia in un tempo determinato

Figura 1

Pregi e difetti dell'analisi di Cost-minimization

Cost-minimization analysis

Cost-minimization analysis is a method of calculating drug costs to project the least costly drug or therapeutic modality. Cost minimization also reflects the cost of preparing and administering a dose. This method of cost evaluation is the one used most often in evaluating the cost of a specific drug. Cost minimization can only be used to compare two products that have been shown to be equivalent in dose and therapeutic effect. In many cases, there is no reliable equivalence between two products and if therapeutic equivalence cannot be demonstrated, then cost-minimization analysis is inappropriate.

Figura 2

Il costo puro dei nuovi farmaci è decisamente più elevato, ma la fortissima riduzione degli episodi ipoglicemici, che provocano aumento dei costi diretti pesanti ed indiretti, comporta, in un tempo relativamente breve, un pareggio dei costi.

caso del Linagliptin, esiste l'indicazione alla terapia anche nel paziente diabetico con IRC, e quindi la concreta possibilità di evitare il trattamento insulinico obbligato, i vantaggi complessivi dal punto di vista economico sono decisamente vistosi. In un recente studio, condotto da Antonio Nicolucci del Mario Negri Sud nella Regione Puglia, ed in via di pubblicazione, i costi dell'ipoglicemia in Italia nell'anno 2010 sono stati stimati in quasi 48 milioni di € (Figura 3).

Tali studi hanno però il grave difetto di valutare tutto in termini monetari, e la scelta del parametro di controllo non garantisce affatto i risultati attesi di salute, senza contare che la parità di effetto, assunta come sicura, è in realtà estremamente aleatoria e priva di certezze. È quindi molto frequente che i Produttori che chiedono l'immissione sul mercato del loro presidio innovativo si trovino di fronte ad Agenzie regolatorie estremamente rigide, tese a ridurre il più possibile la diffusione della tecnologia stessa, restringendone il campo a condizioni di assoluta appropriatezza accertata, ottenute attraverso l'introduzione di meccanismi di filtro e monitoraggio ad alto impatto burocratico che coinvolgono in prima persona il livello delle alte specialità cliniche, creando, di fatto, una disparità di competenze all'interno della classe medica e, in buona sostanza, un ostacolo anche all'integrazione ed alla continuità delle cure per una o più patologie di alto impatto epidemiologico e sociale, come, appunto, nel caso del diabete. Questo tipo di approccio, nel panorama europeo, è molto più marcato in alcuni Paesi, tra cui l'Italia. Le figure 4 e 5, tratte da una ricerca della London School of Economics condotta sempre da Antonio Nicolucci, mostrano con chiarezza le differenze nei mercati dei principali Paesi dell'Europa Occidentale.

Questo approccio, che abbiamo prima definito "settoriale", non è quindi destinato a dare risultati concreti, ma solo infinite

Proiezione dei costi diretti per ipoglicemie in Italia nel 2010

~ 3.000.000 individuals with diabetes

~ 16.000 hospital admissions due to hypoglycemia

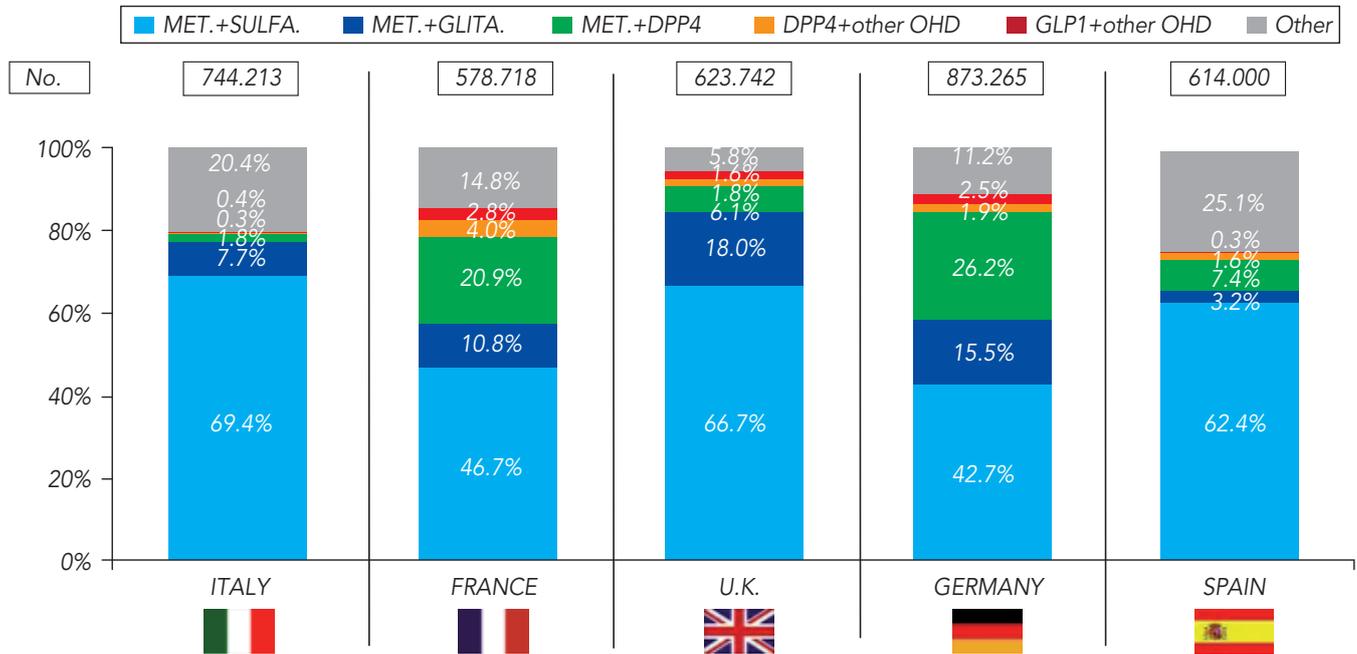
Total annual costs ~ 48.000.000 €

Nicolucci A. Comunicazione personale

Figura 3

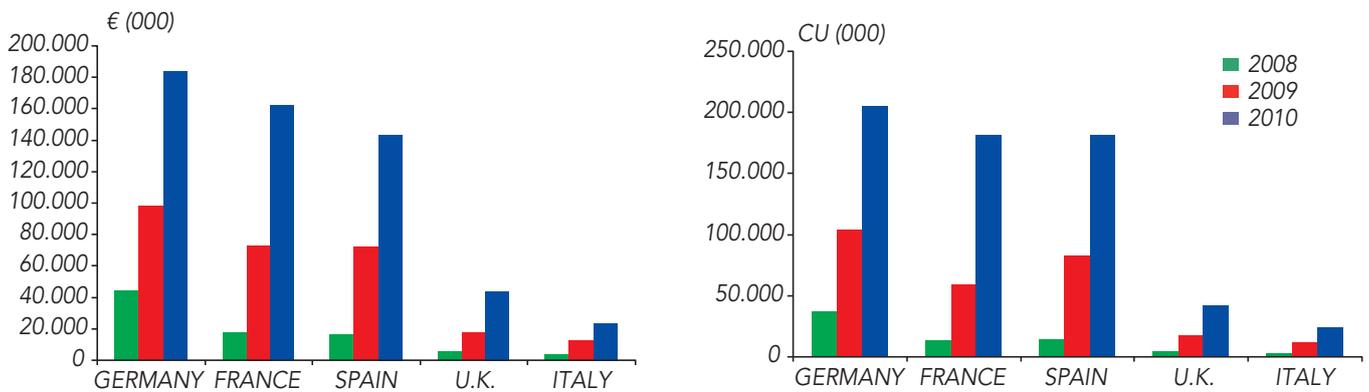
Diverse situazioni di mercato degli ipoglicemizzanti orali nei Paesi Europei Occidentali

Therapeutic schemes adopted in individuals treated with dual oral therapy



Mercato Antidiabetici Orali (e GLP-1), Q2 2010 - Source: CSD Longitudinal Patient Data

DPP-4 inhibitors: annual sales and marker share (OHA only)



	Value			CU		
	Market Share 2008	Market Share 2009	Market Share 2010	Market Share 2008	Market Share 2009	Market Share 2010
GERMANY	13,8%	25,9%	41,4%	1,6%	4,4%	8,6%
FRANCE	4,7%	17,8%	32,0%	0,6%	2,4%	6,9%
SPAIN	9,7%	32,7%	50,6%	0,9%	4,7%	10,1%
U.K.	2,6%	7,6%	14,2%	0,2%	0,8%	1,8%
ITALY	2,1%	6,3%	10,5%	0,1%	0,6%	1,1%

Source: IMS Retail

London School of Economics - Antonio Nicolucci - Comunicazione Personale

Figura 4-5

conflittualità. Il problema va affrontato nella sua globalità, e deve rispondere ad un'altra domanda: quale sostenibilità esiste oggi per un sistema sanitario così come attualmente lo conosciamo? È percorribile qualche strada alternativa che consenta di recuperare efficienza allocativa e produttiva, di identificare risorse nuove e superare le cicliche congiunture economiche?

In premessa, prima di provare a rispondere a queste domande, vanno chiariti alcuni assiomi fondamentali dei sistemi di welfare.

1. Ogni Sistema Sanitario strutturato, sia esso universalistico, solidaristico, o anche "privato", se adempie alla sua funzione di migliorare la salute dei cittadini e prolungarne la speranza di vita, è destinato a costare sempre di più. La platea degli assistibili aumenta, il consumo di risorse "sanitarie" è incrementale, i costi aumentano. Solo una sanità che non funziona e non cura i suoi assistiti può risparmiare in assoluto denaro. Ogni "esperto" di sanità pubblica sa che il "disegno" di un sistema è in grado di reggere senza riforme per non più di tre decenni, e poi ha necessità di revisioni profonde. La storia del SSN ne è una conferma: dopo la L. 833 del 1978 (4) sono state necessarie le Leggi di riforma nel 1992 (5) e del 1999 (6), ed ora siamo al limite di una nuova revisione.

2. Questi costi incrementali, che ovviamente non sono solo inerenti la sanità, ma anche la previdenza, gli ammortizzatori sociali, l'istruzione, non rappresentano un problema se l'economia della società è in continuo e progressivo sviluppo. Se il PIL di un Paese ogni anno aumenta, e lo Stato mantiene anche solo costante la percentuale del PIL che destina al Welfare, la quantità di risorse è costantemente crescente. I problemi sorgono quando l'economia è in stagnazione o in recessione: il PIL si riduce di una quota percentuale ogni anno, e la quota percentuale del Welfare non può più rimanere la stessa. Questo è uno dei capisaldi delle teorie Keynesiane dell'economia: in periodi di sofferenza economica per crisi dei mercati, gli Stati debbono mantenere ad ogni costo i sistemi di welfare, sia per la protezione sociale, sia per consentire occupazione, e riattivare così il volano economico. Le figure qui riportate (Fig. 6 e 7) evidenziano graficamente quanto esposto.

Detto questo, appare evidente che la questione delle sostenibilità, relativamente alle innovazioni tecnologiche di qualsivoglia natura, farmacologica o non, va inserita nel più ampio disegno di sostenibilità di sistema, che sia in grado di porre la tecnologia in oggetto di esplicitare al meglio la

sua funzione di "recupero di salute" nei termini di riduzione di consumo di risorse inappropriate. Infatti, nell'ottica delle patologie croniche, di cui il diabete rappresenta da sempre un modello paradigmatico, l'interesse convergente economico e di salute del cittadino è quello di ridurre l'accesso al livello ospedaliero, in parte provocato dal sorgere delle complicanze, in parte anche legato ad inefficienze di sistema. Un farmaco proposto oggi sul mercato delle rimborsabilità senza modificazioni di sistema vedrebbe comunque abbondantemente ridotta la sua percentuale di efficacia, perché andrebbe sicuramente incontro a vaste fasce di inappropriatezza prescrittiva e a scarsa aderenza d'uso: infatti la scarsissima capacità di integrazione dei diversi settori della sanità pubblica, e la sostanziale estraneità al sistema del

Variazioni incrementali della spesa sanitaria di 5 Paesi della EU

VARIAZIONE DELLA SPESA SANITARIA, 2000-2008

	Spesa totale 2000*	Spesa totale 2008*	Variazione %	Spesa pro capite 2000	Spesa pro capite 2008	Variazione %
	145,182	216,063	49%	2,458	3,468	41%
	212,435	258,620	22%	2,586	3,149	22%
	96,040	142,167	48%	1,679	2,396	43%
	45,446	95,130	109%	1,120	2,086	86%
	112,793	163,593	45%	1,915	2,657	39%

* Milioni di €

Figura 6

Andamento del finanziamento per il SSN italiano dal 2005 al 2009. L'incremento annuale del FSN è in costante riduzione

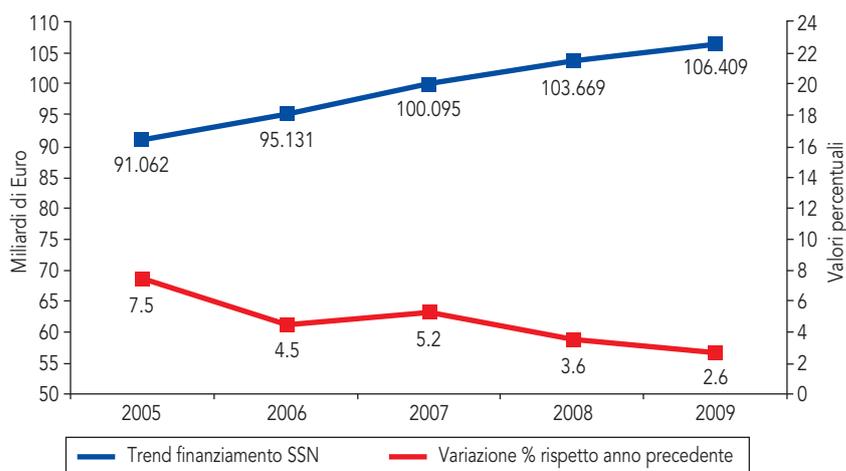


Figura 7

rapporto privato portano in sé la totale mancanza di coinvolgimento della persona affetta da diabete (il cosiddetto "empowerment"). Una bellissima ricerca del CENSIS del 2012 (9) ha definito con estrema precisione qual è il rapporto delle persone affette da cronicità con i farmaci loro prescritti: le risposte degli intervistati dal CENSIS sono riportate nella figura 8.

La carenza di empowerment rende assolutamente non "cost-effective" anche il farmaco più innovativo. È quindi interesse dei produttori che il decisore politico si muova verso un forte processo di riforma del sistema, che instauri modelli organizzativi orientati alla "patient-centred care" (7), anche con sforzi formativi rivolti agli operatori ai vari livelli. Aziende lungimiranti dovrebbero progettare più programmi formativi in tal senso piuttosto che sulla promozione del loro prodotto, e concordarne la realizzazione con i decisori politici in un'ottica di collaborazione virtuosa per la sostenibilità di sistema. Finora, purtroppo, la lungimiranza non è parsa essere una virtù, né delle Aziende, né, tantomeno, dei regolatori politici dei Servizi Sanitari delle Regioni. Il recente Piano Nazionale sul Diabete (8), pubblicato dal Ministero della Salute nel febbraio scorso, è il primo documento ufficiale che va in questa direzione, e può

Percentuali di aderenza alle cure nella popolazione italiana

La gente e i farmaci

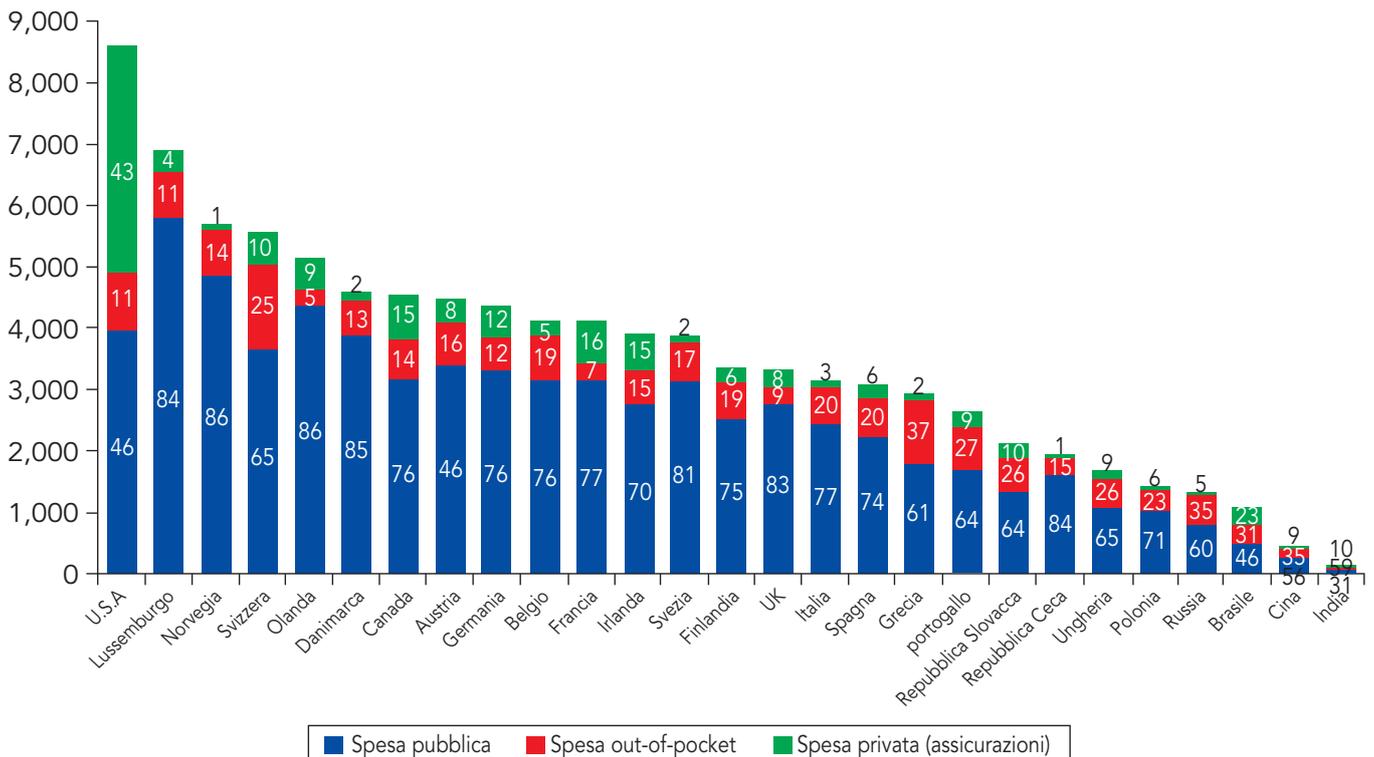
- il 41,5% degli intervistati segue precisamente le indicazioni del medico riguardo al farmaco da utilizzare
- il 46% prende il farmaco che gli viene prescritto solo se ritiene che sia veramente necessario
- il 4,1% prende farmaci autoprescritti o consigliati da amici
- il 4,4% non prende farmaci perché teme gli effetti collaterali

CENSIS 2012 (9)

Figura 8

fare da apripista a tutta una vasta serie di modifiche degli assetti del SSN che possono condurre ad una migliore efficienza allocativa e produttiva. Curare meglio le cronicità in un sistema integrato significa ridurre fortemente le spese nel settore dell'emergenza, ottenere più aderenza dai pazienti e più appropriatezza

Quote pubbliche e private di spesa sanitaria nei principali Paesi



Nota: i valori riportati all'interno delle colonne rappresentano la percentuale di ogni componente di spesa rispetto al totale del Paese.
Fonte: Elaborazione OASi su dati WHO 2013

Figura 9

Spesa sanitaria pubblica, privata e PIL (2003-2012)

	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Spesa sanitaria totale										
Miliardi di euro	106.1	116.1	121.8	125.4	130.0	134.4	136.9	138.3	138.9	137.9
In % del PIL	7.9	8.2	8.4	8.5	8.2	8.6	9.0	9.0	8.8	8.9
Spesa sanitaria pubblica corrente (*)										
Miliardi di euro	82.3	91.2	96.8	99.6	103.8	107.1	110.2	111.3	111.3	111.0
In % della spesa sanitaria totale	77.5	78.5	79.5	79.4	79.8	79.7	80.5	80.5	80.1	80.5
In % del PIL	6.1	6.5	6.7	6.7	6.7	6.8	7.2	7.2	7.0	7.1
Spesa sanitaria delle famiglie										
Miliardi di euro	23.8	24.9	25.0	25.8	26.2	27.2	26.7	27.0	27.6	26.9
In % della spesa sanitaria totale	22.5	21.5	20.5	20.6	20.2	20.3	19.5	19.5	19.9	19.5
In % del PIL	1.8	1.8	1.7	1.7	1.7	1.7	1.8	1.7	1.7	1.7
Spesa generale delle famiglie										
Miliardi di euro	801.9	830.3	857.0	891.9	920.9	940.7	923.3	950.5	979.9	965.8
In % del PIL	59.8	59.4	59.7	59.7	59.3	59.7	60.8	61.2	62.1	61.7

Nota: (*) Le stime della spesa sanitaria pubblica corrente sono rilevate dalla RGSEP ed escludono gli ammortamenti.

Fonte: Elaborazione OCPS su dati ISTAT (Contabilità Nazionale) e RGSEP 2012

Tabella 1

dai professionisti. In questo scenario il farmaco o il presidio innovativo diventa davvero uno strumento attivo di migliore salute, e non rappresenta più un costo a scarsa sostenibilità. Infine, una notazione sulla possibilità di reperire, in periodi di congiuntura economica sfavorevole come quello attuale, risorse aggiuntive da dedicare al settore sanitario del welfare. Nella realtà italiana di questi ultimi anni si è osservato, come peraltro poteva essere prevedibile, un incremento della spesa privata da parte dei cittadini che ha raggiunto quote assolutamente considerevoli, pari a circa un terzo della quota pubblica (Figura 9 e Tabella 1) (10).

In gran parte si tratta di denaro "out of pocket" da parte di un'utenza che si è rivolta al rapporto privatistico per superare carenze o lentezze del SSN; in parte invece si tratta di fondi integrativi sanitari, caratterizzati dal modello di tipo "mutualistico", che garantiscono coperture a prestazioni sanitarie sostitutive o integrative di quelle pubbliche. La totale deducibilità fiscale di contributi sanitari destinati a fondi integrativi da parte dei datori di lavoro ha già fatto sì che nella maggioranza dei Contratti Collettivi Nazionali delle industrie e del commercio sia presen-

Nella realtà italiana di questi ultimi anni si è osservato, come peraltro poteva essere prevedibile, un incremento della spesa privata da parte dei cittadini che ha raggiunto quote assolutamente considerevoli, pari a circa un terzo della quota pubblica.

te, in misura di "benefit" per il lavoratore dipendente, una copertura sanitaria, talvolta ignota al dipendente stesso, a costi molto contenuti. Si tratta di cifre decisamente considerevoli, valutabili in qualche decina di miliardi di Euro all'anno, che potrebbero rappresentare vere e proprie "boccate di ossigeno" per le Strutture del SSN, proprie o accreditate. Il passaggio da un Sistema universalistico a risorse esclusivamente pubbliche (Beveridge), ad uno misto (Beveridge/Bismarck) a risorse pubbliche e solidaristiche convergenti può "salvare" il modello di welfare delle nostre Società.

Bibliografia e sitografia

1. Cost Effectiveness Analysis - <http://www.cdc.gov/owcd/eet/costeffect2/fixed/1.html>
2. Robinson R : Cost-utility analysis - BMJ 1993; 307:859
3. Cost Minimization Analysis - <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js4876e/5.2.html>
4. LEGGE 23 dicembre 1978, 833 - Portale Trova Norme Salute www.normativasanita.it/jsp/dettaglio.jsp?id=21035.
5. DECRETO LEGISLATIVO 30 dicembre 1992, 502 www.trovanorme.salute.gov.it/dettaglioAtto?id=13209.
6. Dlgs 229/99 - Parlamento Italiano www.parlamento.it/parlam/leggi/deleghe/99229dl.htm
7. Moira Stewart : Towards a global definition of patient centred care - BMJ 2001;322:444.
8. Piano sulla malattia diabetica - Ministero della Salute www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1885_allegato.pdf
9. CENSIS. Il ruolo della sanità integrativa nel Servizio Sanitario Nazionale Sintesi dei principali risultati. Roma, 5 giugno 2012.
10. Osservatorio sulle Aziende e sul Sistema Sanitario Italiano - Rapporto OASI 2013 A cura di Elena Cantù e Francesco Longo CERGAS Bocconi Milano 2013.

L'indice di steatosi è un valido metodo alternativo diagnostico di cardiopatia ischemica in anziani diabetici di tipo 2

A. Gatti*, D. Carleo**, V. Nuzzo***

*U.O.C. Malattie del Metabolismo - P.O. "San Gennaro" - ASL NA1

**Centro di Diabetologia - Napoli 2 Nord

***U.O.C. Medicina Interna - P.O. "San Gennaro" - ASL NA1

I soggetti con steatosi epatica non alcolica hanno un alto rischio di sviluppare malattie cardiovascolari specialmente se diabetici, probabilmente a causa dei fattori di rischio associati, in particolare l'obesità e l'insulinoresistenza

Abstract

I pazienti con epatosteatosi (FL) hanno un alto rischio di sviluppare il diabete e le malattie cardiovascolari. Lo scopo del presente lavoro è stato valutare l'associazione tra FL e malattia coronarica progressiva (CHD) in un'ampia popolazione ospedalizzata di diabetici di tipo 2. In 845 soggetti anziani diabetici di tipo 2 (età > 70 anni), ricoverati negli ultimi 5 anni, abbiamo valutato compenso glicemico, enzimi epatici, lipidi, la resistenza insulinica (HOMA-R) e la presenza o meno di pregresso IMA. La presenza di FL è stata stimata utilizzando l'indice di steatosi (FLI > 60, probabilità > 78% di presenza FL; FLI < 20 probabilità > 91% assenza di FL), ovviamente non con l'ecografia troppo operatore dipendente. La popolazione è stata divisa in tre gruppi sulla base dell'indice di steatosi: G0: FLI < 20 (n=40); G1: FLI > 60 (n=544), G2: gruppo intermedio (n=261). La diagnosi di CVD con pregresso IMA è stata acquisita sulla base della storia clinica documentata o confermata con opportune indagini nel corso del ricovero.

Conclusioni: l'indice di steatosi (FLI) è un metodo pratico ed efficace e può essere usato in sostituzione dell'esame ecografico troppo operatore dipendente, inoltre in diabetici di tipo 2 anziani il rischio di cardiopatia ischemica è

associato con alti valori di FLI (OR 56,835; IC: 17,172 - 188,110; $p < 0.0001$).

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una comune causa di malattia epatica cronica e di trapianto di fegato e la sua prevalenza è in aumento nei paesi occidentali, essendo documentato essere presente nel 10-15% degli individui normali e nel 70-80% degli obesi (1-6). I soggetti con NAFLD hanno un alto rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (CVD) specialmente se diabetici (DM2T), probabilmente a causa dei fattori di rischio associati, in particolare l'obesità e l'insulinoresistenza (IR).

Recentemente, è stato riportato che i soggetti con steatosi epatica hanno livelli elevati di biomarcatori plasmatici d'infiammazione, disfunzione endoteliale (7-10) e precoci placche carotidee (11). Lo spessore intimale della carotide (IMT) è stato diverso secondo l'origine della malattia epatica: i valori più bassi sono stati osservati nei pazienti ini-

La steatosi epatica non alcolica (NAFLD) è una comune causa di malattia epatica cronica e di trapianto di fegato e la sua prevalenza è in aumento nei paesi occidentali, essendo documentato essere presente nel 10-15% degli individui normali e nel 70-80% degli obesi.

zialmente affetti da infezione da virus dell'epatite B (HBV) o il virus dell'epatite C (HCV), e più alta in quelli con NAFLD (12). Le associazioni tra malattia epatica e aterosclerosi carotidea sono indipendenti dei classici fattori di rischio, gli elementi della sindrome metabolica e l'IR (12 - 16), e indicano che altri fattori potrebbero essere coinvolti. Inoltre, NAFLD è associata a una maggiore mortalità generale e predice in modo indipendente il rischio di futuri eventi cardiovascolari complessi (17-21). Le attuali evidenze suggeriscono fortemente che la NAFLD è probabilmente associata a un aumentato rischio cardiovascolare, e suggeriscono la possibilità che NAFLD potrebbe non essere solo un marcatore ma anche un mediatore precoce di aterosclerosi (12).

Lo studio è un progetto retrospettivo con il fine di valutare la possibile relazione tra NAFLD, valutata attraverso l'indice di steatosi (FLI), e rischio cardiovascolare in una popolazione di anziani diabetici di tipo 2 ospedalizzati, con o senza pregresso IMA.

Soggetti e metodi

Abbiamo analizzato retrospettivamente i dati di circa 850 pazienti DM2T ricoverati nei nostri reparti negli ultimi 5 anni, tutti i soggetti avevano oltre 70 anni con, al momento del ricovero. Nella Tabella 1 sono riportate le medie, le deviazioni standard ed i range riscontrati nella popolazione in esame al momento del ricovero. In tutte le cartelle erano presenti dati certi e verificati della presenza o meno di un pregresso IMA, criterio alla base della divisione della popolazione in due gruppi.

Raccolta dati medici e procedure standard biologiche

I dati medici sono stati raccolti in base ad un questionario standardizzato contenuto nella cartella clinica informatizzata. Sono state raccolte le informazioni riguardanti la storia medica, le abitudini di vita e l'uso di farmaci. La diagnosi di CVD con pregresso IMA è stata acquisita sulla base della storia clinica documentata o confermata con opportune indagini nel corso del ricovero.

Il peso è stato misurato con un'approssimazione di 0.5 Kg, l'altezza è stata misurata con un'approssimazione di 0.5 cm, e quindi è stato calcolato il BMI. La circonferenza della vita è stata misurata la circonferenza più stretta tra il margine della costola inferiore e la spina iliaca anteriore superiore con un'approssimazione di 0.5 cm. Le pressioni arteriose (BP) brachiali a riposo sono state misurate durante tre diverse visite con uno sfigmomanometro aneroido (revisionato periodicamente) ed un bracciale di idonee dimensioni, il soggetto era seduto per almeno 10 minuti in condizioni di relax psico-fisico, facendo una media di tre misurazioni. Le analisi ematochimiche sono state misurate dal laboratorio centrale

Medie \pm deviazione standard e range dei parametri rilevati nella popolazione di diabetici di tipo 2 anziani in esame al momento del ricovero

n - %	845	100%	Range	
	M	ds	Min	Max
Glicemia (mg/dl)	180,89	76,47	33,00	515,00
HbA1c (%)	8,43	1,97	4,40	18,60
Età (anni)	75,11	4,25	70,00	95,00
BMI (kg/m ²)	29,30	5,74	16,33	54,14
Peso reale (Kg)	74,61	15,03	38,00	130,00
Circonferenza Vita (cm)	106,94	12,79	51,00	155,00
PAS (mmHg)	142,22	19,45	100,00	260,00
PAD (mmHg)	79,66	10,09	50,00	120,00
Creatinina (mg/dl)	1,20	0,55	0,50	5,90
GOT	24,66	24,71	7,00	349,00
GPT	24,08	24,67	2,00	342,00
Colesterolo (mg/dl)	190,79	46,95	70,00	363,00
Trigliceridi (mg/dl)	153,55	89,29	43,00	896,00
HDL (mg/dl)	46,61	12,68	13,00	99,00
LDL (calcolato)	118,61	35,81	31,00	241,00
GGT	47,63	73,46	6,00	821,00
IRI	38,86	64,73	0,10	650,00
C peptide	2,09	4,77	0,00	129,00
HOMA IR	19,17	56,11	0,02	332,22
MDRD	57,02	17,96	7,42	130,30
MAU	85,74	400,30	0,00	7490,90
Anni Diabete	19,64	7,71	1,00	25,00
Indice Steatosi (FLI)	67,29	25,42	2,00	100,00

Tabella 1

del nostro ospedale con le normali metodiche routinarie. Il colesterolo LDL, l'HOMA-R e MDRD sono state calcolate con le relative formule matematiche di uso routinario.

Indice del fegato grasso (FLI)

Nel disegnare lo studio gli AA hanno ritenuto opportuno non utilizzare dati ecografici per la determinazione della steatosi epatica essendo troppo operatore dipendente, e quindi abbiamo usato esclusivamente l'indice di steatosi (FLI), recentemente validato in un ampio gruppo di soggetti con e senza sospetta malattia epatica, per categorizzare i pazienti (22). L'indice utilizza un algoritmo basato sul BMI, circonferenza vita, trigliceridi (TG), e GGT con una precisione di 0,84 (intervallo di confidenza 95 % [CI] 0,81-0,87) nel rilevare fegato grasso. Abbiamo deciso di utilizzare cut-off più restrittivi (FLI<20 e FLI>60), servendoci di quanto sostenuto da Gastaldelli et al. (23) che ha stimato la probabilità di avere o non avere la steatosi epatica attraverso l'utilizzazione del teorema di Bayes, così quando il valore dell'indice (FLI) è maggiore o uguale a 60 la probabilità di avere steatosi è maggiore del 78% (gruppo G1), se FLI è inferiore a 20 la probabilità di non avere fegato grasso è maggiore del 91% (gruppo G0), ed un gruppo intermedio con FLI da 21 a 59 (gruppo G2).

Analisi statistica

I dati quantitativi sono espressi come media \pm SD. Le medie sono state valutate utilizzando la correlazione bivariata. La significatività statistica è stata fissata per $p < 0,05$. L'Odds Ratio è stato utilizzato per valutare il rischio di malattia ischemica sulla base del FLI. È stato utilizzato il software SPSS ver. 20.0.

Risultati

Caratteristiche della popolazione in studio

La popolazione di questo studio consisteva di 845 soggetti, 365 uomini (43%) e 480 donne (57%), quindi è stato cal-

Nel disegnare lo studio gli autori hanno ritenuto opportuno non utilizzare dati ecografici per la determinazione della steatosi epatica essendo troppo operatore dipendente, e quindi abbiamo usato esclusivamente l'indice di steatosi (FLI).

L'indice di steatosi, ovviamente, era decisamente più alto nel gruppo G1, nonostante il gruppo G1 mostrasse una durata della malattia diabetica leggermente inferiore.

La steatosi epatica può essere valutata mediante spettroscopia di risonanza magnetica, tomografia computerizzata, scansione (rapporto milza/fegato), ultrasuoni, o tramite la biopsia epatica, quest'ultima procedura invasiva non esente da rischi.

colato il FLI. I soggetti sono stati poi divisi in tre gruppi in base al valore del FLI: gruppo 0 (G0) ha una bassa probabilità di avere fegato grasso (<9%), gruppo 1 (G1) ha alta probabilità di avere epatosteatosi (>78%), gruppo 2 (G2) è intermedio.

BMI, circonferenza addominale, GGT, e TG sono nell'equazione che definisce il FLI, così come previsto presentano valori aumentati da G0 a G1. L'età media dei due gruppi era sovrapponibile (G0: 74.80 vs G1: 74.84 anni). L'indice di steatosi, ovviamente, era decisamente più alto nel gruppo G1 (G0: 13.25 vs G1: 83.60), nonostante il gruppo G1 mostrasse una durata della malattia diabetica leggermente inferiore (G0: 20.50 anni vs G1: 18.98 anni).

Discussione

Abbiamo valutato le associazioni tra NAFLD e pregresso IMA in un'ampia popolazione (n = 845) di soggetti diabetici di tipo 2 anziani, arruolati nei 2 reparti. FLI, è stato usato come una stima della presenza di epatosteatosi, è stata associata con la presenza di pregresso IMA, il che indica che i soggetti con valori di FLI>60 non solo hanno un'alta probabilità di avere fegato grasso (>78%), hanno anche un aumentato rischio di malattia coronarica.

Conclusioni

La diagnosi differenziale tra steatosi e steatoepatite è basata sull'eventuale contemporanea presenza di livelli elevati di transaminasi. La steatosi epatica può essere valutata mediante spettroscopia di risonanza magnetica (MRS), tomografia computerizzata (CT) scansione (rapporto milza/fegato), ultrasuoni (che non è specifica perché può rilevare steatosi epatica solo se > 30%), o alla biopsia epatica, una procedura invasiva anche associata con alcuni rischi. Tutte queste procedure sono piuttosto costose e

Caratteristiche cliniche della popolazione in esame, paragonando le medie riscontrate nei diabetici con FLI < 20 (G0), con le medie riscontrate nei pazienti con FLI > 60 (G1)

n - %	G0+G1+G2		G0 - normali		G1 - alterati		G2- dubbi	
	845	100%	40	4.7%	544	64.4%	261	30.9%
	M	ds	M	ds	M	ds	M	ds
Glicemia (mg/dl)	180,89	76,47	162,58	51,83	188,28 ^s	79,60	168,30	70,88
HbA1c (%)	8,43	1,97	8,19	1,75	8,47 ⁿ	1,93	8,39	2,09
Età (anni)	75,11	4,25	74,80	4,36	74,84 ⁿ	4,30	75,70	4,08
BMI (kg/m ²)	29,30	5,74	20,98	1,96	31,96 ^{****}	5,18	25,02	2,48
Peso reale (Kg)	74,61	15,03	53,07	7,74	81,15 ^{****}	13,42	64,27	8,92
Circonf. Vita (cm)	106,94	12,79	83,50	10,01	113,0 ^{****}	10,48	97,89	6,53
PAS (mmHg)	142,22	19,45	136,75	17,85	143,17 ^s	19,74	141,07	18,95
PAD (mmHg)	79,66	10,09	77,00	8,83	80,59 ^s	9,97	78,12	10,30
Creatinina (mg/dl)	1,20	0,55	1,03	0,35	1,24 ^s	0,58	1,15	0,49
GOT	24,66	24,71	18,45	7,27	25,98 [*]	27,45	22,86	19,71
GPT	24,08	24,67	15,70	8,00	26,32 ⁿ	28,55	20,70	15,21
Colesterolo (mg/dl)	190,79	46,95	182,08	32,27	194,22 ⁿ	48,03	184,99	45,94
Trigliceridi (mg/dl)	153,55	89,29	97,73	31,35	173,1 ^{****}	99,55	121,28	52,05
HDL (mg/dl)	46,61	12,68	51,03	12,40	45,47 ^{***}	12,16	48,32	13,46
LDL (calcolato)	118,61	35,81	111,55	22,63	120,93 ⁿ	36,65	114,87	35,32
GGT	47,63	73,46	23,45	20,50	59,51 ^{***}	87,67	26,57	23,94
IRI	38,86	64,73	42,87	98,62	41,51 ⁿ	67,39	32,70	51,03
C peptide	2,09	4,77	1,34	1,21	2,37 ⁿ	5,83	1,64	1,41
HOMA IR	19,17	56,11	15,61	37,49	22,21 ⁿ	67,82	13,39	18,66
MDRD	57,02	17,96	65,61	16,97	54,90 ^{***}	18,28	60,13	16,61
MAU	85,74	400,30	42,98	103,39	103,39 ⁿ	483,17	55,50	170,71
Anni Diabete	19,64	7,71	20,50	7,05	18,98 ⁿ	8,01	20,87	7,02
Indice Steatosi (FLI)	67,29	25,42	13,25	4,87	83,60 ^{****}	12,03	41,55	10,97

NS=n 0.05=\$ 0.01=* 0.001=** 0.0001=***

Tabella 2

non sempre utilizzabili in grandi studi epidemiologici. L'aumento degli enzimi epatici può essere una misura sostitutiva di NAFLD, tuttavia, la steatosi epatica può essere presente anche con normali livelli di transaminasi. Numerosi indici sono stati sviluppati per predire la presenza di fegato grasso, e tra questi il FLI è stato recentemente proposto e validato nella popolazione generale (16). L'indice è stato dimostrato essere molto preciso nel rilevare fegato grasso (accuratezza 0.84 e specificità >0,86 per un FLI >6016).

È stato dimostrato che pazienti affetti da NAFLD hanno

umentata incidenza di CVD (5 - 7), e aterosclerosi carotidea (6, 8), tuttavia, la maggior parte degli studi precedenti include soggetti con fattori di CVD con e senza DM2. Nella nostra popolazione, priva di questi fattori di confondimento essendo stati arruolati solo diabetici di tipo 2, FLI era associato positivamente con affermati fattori di rischio cardiovascolare, pertanto la presenza di FLI

È stato dimostrato che pazienti affetti da NAFLD hanno aumentata incidenza di CVD, e aterosclerosi carotidea.

I risultati da noi ottenuti confermano ampiamente che il riscontro di epatosteatosi è associata alla cardiopatia ischemica, e che, senza alcun dubbio, il FLI è da preferirsi all'esame ecografico avendo una alta accuratezza, specificità e sensibilità.

alto (epatosteatosi) risulta associato con il rischio di sviluppare infarto del miocardio; l'OR=56.835 indica che chi ha un alto valore dell'Indice di Steatosi ha un rischio 56.83 volte più alto di avere IM rispetto a chi ha un basso valore dell'Indice di Steatosi (IC: 17.172, 188.11 - $p < 0.0001$).

Possiamo concludere che i risultati da noi ottenuti confermano ampiamente che il riscontro di epatosteatosi è associata alla cardiopatia ischemica, e che, senza alcun dubbio, il FLI è da preferirsi all'esame ecografico avendo una alta accuratezza, specificità e sensibilità, e essendo caratterizzato da una mera valutazione numerica di dati obiettivi che prescinde dalle capacità interpretative del singolo operatore.

Bibliografia

1. Clark JM. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl 1): S39-S43.
2. Ruhl CE, Everhart JE. Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clin Liver Dis* 2004; 8: 501-519, vii.
3. Gatti A, Carleo R: "Etiopatogenesi della steatosi epatica nei pazienti diabetici: Studio retrospettivo" Atti della IV Riunione Annuale AMD - Campania su: Diabete Mellito e Patologia Gastroenterica - Palazzo Reale di Caserta, 7 Maggio 1994, pag.:83-84.
4. Gatti A, Carleo R: "Hepatic Steatosis in Diabetics: probable etiopathogenetic causes", - First International Congress of Clinical Physiology, and Postgraduate Course in Intraoperative Echocardiography - NO in Atherosclerosis, Diabetes Mellitus, and Intensive Care - Programme Abstracts - Stockholm, September 7-9, 1995, pag. 129.
5. Gatti A, Gallo M, Bonavita M, De Matteo A, Gobbo M, Veno L, Fuccio F: "La steatosi epatica in pazienti diabetici: risultati di uno studio retrospettivo sulle possibili cause etiopatogenetiche" - III Congresso Nazionale S.I.M.D.O., Spoleto, 12 - 14 Ottobre 1995, pag. 59-60.
6. Gatti A, Bonavita M, Fuccio F, Gobbo M, Carleo R: Possibili cause etiopatogenetiche della steatosi epatica in pazienti diabetici. *Quad Med Chir* 13 (2), 1997.
7. Villanova N, Moscattiello S, Ramilli S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *HEPATOLOGY* 2005; 42: 473-480.
8. Targher G, Bertolini L, Scala L, Zoppini G, Zenari L, Falezza G. Non-alcoholic hepatic steatosis and its relation to increased plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in non-diabetic men. Role of visceral adipose tissue. *Diabet Med* 2005; 22: 1354-1358.
9. Gatti A, Carleo D, Giannettino R, Iodice V, Nocerino L: "Leptina e Steatosi Epatica: causa ed effetto" - VII Congresso Nazionale SIMDO - Capri, 17-19 Ottobre 2003, pag. 56-7.
10. Gatti A, Carleo D, L. Nocerino, R. Giannettino R, Carleo R: "Leptina e Steatosi epatica: nesso casuale o semplice marcatore?" - IX Congresso Nazionale SIMDO - Capri, 19-21 Ottobre 2005, pag. 64-65.
11. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Zenari L, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with carotid artery wall thickness in diet-controlled type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 55-60.
12. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 2007; 191: 235-240.
13. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, Bouter LM, Stehouwer CD, Heine RJ, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 391-396.
14. Volzke H, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffmann W, Ludemann J, et al. Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1848-1853.
15. Aygun C, Kocaman O, Sahin T, Uraz S, Eminler AT, Celebi A, et al. Evaluation of metabolic syndrome frequency and carotid artery intima-media thickness as risk factors for atherosclerosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 1352-1357.
16. Brea A, Mosquera D, Martin E, Arizti A, Cordero JL, Ros E. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with carotid atherosclerosis: a case-control study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 1045-1050.
17. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
18. Gatti A, Carleo D: "L'epatosteatosi predispone all'infarto miocardico nel diabetico?" - X Congresso Nazionale SIMDO - Capri, 5-7 Novembre 2010, pag. 25-28.
19. Gatti A: "L'epatosteatosi predispone all'infarto miocardico nel diabetico?" - Progetto Quicksolution 2010: la gestione integrata del paziente diabetico con patologia cardiovascolare concomitante in terapia insulinica - inScience Communications - Pomezia (RM), pagg.40-44.
20. Gatti A: "Hepatosteatosi and myocardial infarction in diabetic patients: peaceful coexistence or cause and effect?" - Abstract Book - XVII Congresso nazionale FADOI - Palacongressi di Rimini, 5-8 Maggio 2012 - Italian Journal of Medicine, pag. 64
21. Hills SA, Balkau B, Coppock SW, Dekker JM, Mari A, Natali A, et al. The EGIR-RISC STUDY (the European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and objectives. *Diabetologia* 2004; 47: 566-570.
22. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006; 6: 33.
23. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, et al: Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Nutrients*. 2013 May; 5(5): 1544-1560.

