



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 V - N. 2, 2013

ISSN 2039-8360

LA SURVEY CRISTAL PRENDE IL LARGO

MALATTIA DA DEPOSITO DI URATO
E NORMO-IPERURICEMIA

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA
DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI

LA VALUTAZIONE PRESSORIA
NELLE NUOVE LINEE GUIDA ESH/ESC 2013.
QUALE PRESSIONE?

LA VALUTAZIONE PRESSORIA
NELLE NUOVE LINEE GUIDA ESH/ESC 2013.
AUTOMISURAZIONE PRESSORIA: QUALI NOVITÀ

DIABETE MELLITO ED EPATOPATIE CRONICHE

ACIDO URICO E FUNZIONI COGNITIVE:
UNA RELAZIONE PERICOLOSA

La Survey Cristal prende il largo	5
Malattia da deposito di urato e normo-iperuricemia <i>Crescenzo Bentivenga</i>	6
Farmacocinetica e Farmacodinamica dei nuovi anticoagulanti orali <i>Eugenio Roberto Cosentino, Ilaria Ricci Iamino, Lucia Marconi</i>	10
La valutazione pressoria nelle nuove Linee Guida ESH/ESC 2013. Quale pressione? <i>Guido Grassi</i>	15
La valutazione pressoria nelle nuove Linee Guida ESH/ESC 2013. Automisurazione pressoria: quali novità <i>Claudio Borghi</i>	17
Diabete mellito ed epatopatie croniche (estratto da "Beyond Glycemia - n. 2, 2013) <i>Giuseppina Manzoni, Federico Martucci, Alice Oltolini, Simona Villa, Guido Lattuada, Gianluca Perseghin</i>	19
Acido urico e funzioni cognitive: una relazione pericolosa <i>Claudio Borghi, Giovambattista Desideri</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 ©2013 SINERGIE S.r.l.

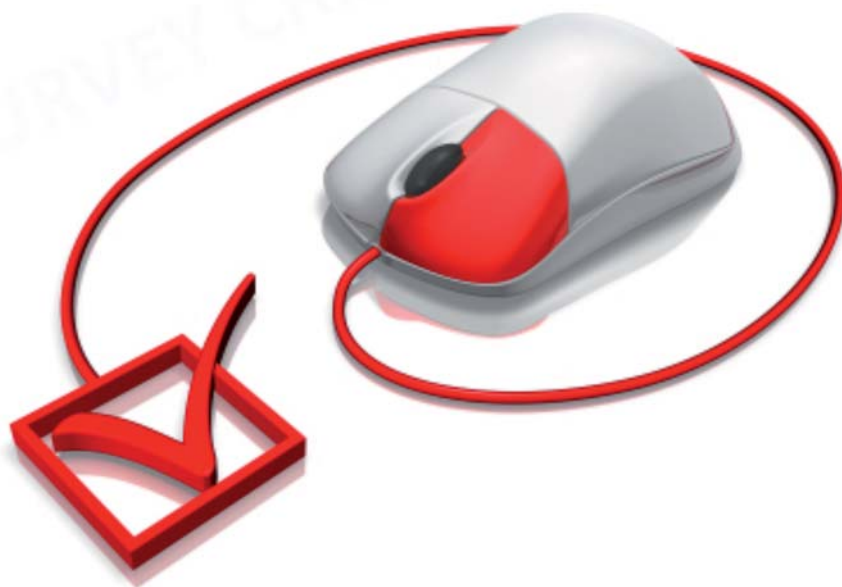
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

La Survey Cristal prende il largo

Il progetto Cristal, di cui questa uscita della rivista ospita uno dei temi scientifici tra i più affascinanti, la relazione tra uricemia e funzione cognitive, nasce come riflessione multidisciplinare sul ruolo dell'iperuricemia cronica con e senza depositi di urato nel panorama del rischio cardio-nefro-metabolico. Nel febbraio scorso è partita la fase applicativa del progetto Cristal, quella del "confronto sul campo" su quegli aspetti dell'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato che vengono percepiti come più rilevanti dalla comunità scientifica e che per questo motivo necessitano di considerazioni condivise. La Survey Cristal - strumento di questo "confronto sul campo" - ha destato un ampio inte-

resse nella comunità scientifica, testimoniato dal grande numero di medici che hanno già compilato il questionario della Survey. Questi lusinghieri risultati ci hanno indotto ad estendere la Survey a tutto il 2013 al fine di condividerne i contenuti culturali con una platea che, se il trend di questi mesi verrà mantenuto, alla fine dell'anno avrà raggiunto dimensioni assolutamente ragguardevoli. La Survey Cristal, ospitata sulla piattaforma web di Patient and Cardiovascular Risk (www.patientandcvr.com), vi aspetta quindi per farVi dire la vostra e... prendere il largo.

www.patientandcvr.com



Malattia da deposito di urato e normo-iperuricemia

Crescenzo Bentivenga

Dirigente Medico di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera-Universitaria S.Orsola-Malpighi Bologna

La scommessa che si impone per le potenziali e roboanti ripercussioni sulla salute generale è la necessità di identificare i soggetti che sia pur asintomatici presentino dei segni diretti di depositi di cristalli di urato ancorchè clinicamente silenti ma in predicato di evoluzione verso una patologia di ordine articolare o cardiovascolare

Introduzione

Il termine iperuricemia comprende un insieme di alterazioni eterogenee, genetiche ed acquisite del metabolismo purinico. La gotta è una malattia infiammatoria causata dal deposito di cristalli di urato monosodico nei tessuti articolari e periarticolari rappresentando senza alcun dubbio la malattia articolare infiammatoria cronica più frequente nella popolazione generale interessando più dell'1% della popolazione con una prevalenza che risulta in deciso aumento negli ultimi decenni. Dati assolutamente recenti, riferiti agli Stati Uniti, stimano come iperuricemici circa il 4% della popolazione adulta (8.3 milioni). La prevalenza è aumentata in seguito ad abnormi abitudini alimentari oltre che all'invecchiamento della popolazione, alla presenza di numerose comorbidità (ipertensione arteriosa sistemica, obesità diabete mellito, insufficienza renale e sindrome metabolica in generale) che condizionano negativamente l'iperuricemia, l'implementazione di terapia con effetto netto negativo sul metabolismo dell'acido urico (diuretici e ASA in primis). Le succitate condizioni, soprattutto nella coorte di pazienti anziani, determinano sicuramente un aggravio e ulteriore complessità nella gestione globale del problema gotta. Il prerequisite essenziale di tale patologia è l'iperuricemia, una condizione definita da valori di uricemia pari a 6.8 mg/dl, che rappresenta grossolanamente il punto di saturazione per la solubilità

dell'urato ai normali livelli di temperatura, pH, vascolarizzazione etc. La malattia da deposito di urato che ne consegue risulta generalmente e clinicamente asintomatica e solo in una minoranza di casi può comportare una manifestazione acuta di artrite più spesso nelle articolazioni periferiche a più bassa temperatura o pH. Ancora l'iperuricemia se non adeguatamente trattata può portare alla fase cronica della gotta, caratterizzata da una deposizione grossolana di cristalli nei tessuti molli e nelle articolazioni (tofi). La gotta è il risultato della deposizione di cristalli di urato

La gotta è senza alcun dubbio la malattia articolare infiammatoria cronica più frequente nella popolazione generale interessando più dell'1% della popolazione.

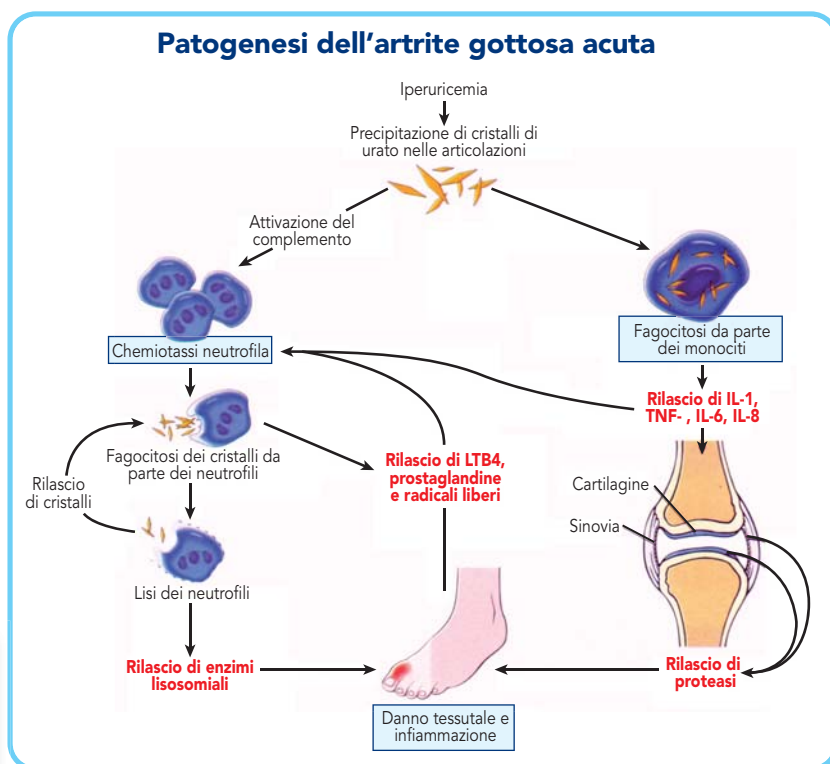


Figura 1

monosodico nelle articolazioni o comunque nei tessuti. I cristalli sembra che attivino la prima linea di difesa dai patogeni nota come PAMPs (pathogen associate molecular patterns) risultano dunque pro-infiammatori agendo inoltre su particolari recettori presenti sui monociti (Toll-Like Receptors) che a loro volta determinano la formazione di un complesso citochinico a livello citoplasmatico denominato NAPL3-inflammasoma e attraverso il clivaggio della caspasi successiva attivazione dell'interleukina 1beta responsabili dei successivi eventi infiammatori e distruttivi (Fig. 1). La gotta viene infatti a tutt'oggi considerata una Malattia Auto-Infiammatoria Sistemica (MAIS) Le MAIS sono un gruppo di affezioni ereditarie caratterizzate da ricorrenti episodi di infiammazione determinate da una disregolazione del sistema dell'immunità innata senza un coinvolgimento dei T linfociti o di autoanticorpi specifici con manifestazioni principalmente a carico di articolazioni o cute ma anche sistemiche (febbre).

Già nel XIX secolo è stata segnalata un'associazione tra gotta e malattie cardiovascolari e renali. Del tutto recentemente il concetto di malattia da deposito di urati, con manifestazioni meramente articolari, si arricchisce quotidianamente di molteplici e sempre più convincenti evidenze riguardo ad un possibile ruolo da co-protagonista nel determinismo di un cospicuo aumento del rischio cardiovascolare in toto ma anche sulla morbilità di patologie renali o metaboliche. Numerosi studi infatti sostengono l'ipotesi di uno stretto rapporto causale tra iperuricemia e svariate condizioni quali l'ipertensione arteriosa, coronaropatie, malattie cerebrovascolari, pre-eclampsia e aterosclerosi. Sino all'85% dei pazienti affetti da gotta presenta ipertensione arteriosa sistemica e l'iperuricemia precede la comparsa della ipertensione postulando una causalità supportata anche dall'osservazione di una associazione evidente soprattutto negli adolescenti. Oltre il 45% dei soggetti presenta dislipidemia, il 30% vasculopatie periferiche, carotidiche e coronariche con aumento della mortalità e morbilità per IMA o ictus. Direttamente un danno renale o di aggravare una preesistente insufficienza renale indipendentemente dalla deposizione di urati si riscontra ancora nel 30% dei pazienti mentre solamente il 25% si associa a diabete. La prevalenza della sindrome metabolica in tali soggetti sfiora il 60% interpretata come diretta conseguenza dell'iperinsulismo che riduce la escrezione renale di acido urico. La gotta si associa a maggiore mortalità e morbilità nei pazienti con scompenso cardiaco. Numerose ipotesi sono state prospettate per la spiegazione di questo accelerata aterosclerosi dalla attivazione dei Toll like receptors che condizionano negativamente il metabolismo lipidico o l'innescò del sistema Renina-angiotensina che notoriamente si associa ad un aumentato rischio cardiovascolare o ancora legato alle capacità di tale molecola di poter interagire con il fattore di trascrizione NF-kB, un potente induttore della risposta infiammatoria o per ulteriori (Yang Zhou, 2012) meccanismi ancora non chiaramente defini-

ti. Certo è che al momento nessuna ipotesi risulta completamente dimostrata, presentando ancora elementi di discussione tanto che a tutt'oggi non è possibile annoverare l'acido urico tra i fattori di rischio cardiovascolari. Per converso anche la diminuita concentrazione plasmatica di acido urico sembra aumentare il rischio di sviluppare malattie di ordine neurovegetativo fra cui sclerosi multipla, Parkinson-demenza etc.

L'acido urico peraltro risulta uno dei principali antiossidanti ematici naturali rallentando la degradazione dell'enzima superossidodismutasi riducendo la formazione di perossinitrito direttamente coinvolto nel determinismo delle malattie cardiovascolari ma anche di neoplasie e malattie neurodegenerative a carico di queste ultime infatti l'acido urico rivestirebbe un ruolo di protezione se non di prevenzione.

L'incidenza annuale di gotta è direttamente correlata all'entità dell'iperuricemia; in soggetti con valori di uricemia oltre i 9mg/dl si hanno manifestazioni articolari acute in circa il 5% dei pazienti mentre risultano inferiori qualora i valori di uricemia siano inferiori a 6.8-7mg/dl e le manifestazioni artritiche calano percentualmente per valori inferiori a 6mg/dl. I rapporti tra uricemia e nefropatia pratica appaiono invece meno evidenti e certamente per concentrazioni di acido urico più elevate (> 13mg/dl nel maschio e di 10 nelle femmine).

La causa assolutamente prevalente dell'iperuricemia sino al 85-90% dei casi è riconducibile a ridotta escrezione renale (insufficienza renale, farmaci, alimenti, etc); solamente nel restante 10-15% l'iperuricemia consegue a sovrapproduzione di acido urico (deficit enzimatico, malattie linfo-proliferative, psoriasi citolisi post terapia).

Nei paesi occidentali l'uricemia è in progressivo aumento come ben documentato dall'analisi emergente dal confronto tra i grandi studi epidemiologici americani (NHANES); da concentrazioni di circa 3.5mg/dl comuni negli anni 20 del secolo scorso si è passati a valori odierni mediamente raddoppiati o triplicati risultando in progressivo e inesorabile aumento. Vi è una differenza di genere attribuibile all'effetto uricosurico degli estrogeni in età fertile nella donna; tale vantaggio tende ad attenuarsi sino a scomparire nelle decadi seguenti dopo la menopausa. Come ben documentato nelle osservazioni rinvenienti dallo studio di Framingham i soggetti con 7 mg/dl di acido urico hanno una probabilità inferiore al 2% di manifestare un attacco di gotta. Tale rischio aumenta al 25% per valori di uricemia compresi tra 8 e 9 mg/dl; il rischio aumenta linearmente per valori di uricemia superiori. Il tempo di progressio-

La causa assolutamente prevalente dell'iperuricemia sino al 85-90% dei casi è riconducibile a ridotta escrezione renale; solamente nel restante 10-15% l'iperuricemia consegue a sovrapproduzione di acido urico.

ne da un'iperuricemia asintomatica ad un attacco acuto di gotta è assai variabile da qualche anno ad alcune decine.

Attualmente, alla luce delle numerose co-morbidità extrarticolari associate all'iperuricemia e soprattutto in considerazione delle ricadute negative in termini di mortalità e morbilità sulla popolazione affetta, la scommessa che si impone per le potenziali e roboanti ripercussioni sulla salute generale è la necessità di identificare i soggetti che sia pur asintomatici presentino dei segni diretti di depositi di cristalli di urato ancorché clinicamente silenti ma in predicato di evoluzione verso una patologia di ordine articolare o cardiovascolare.

Negli ultimi anni sono state elaborate linee guida per la gestione dell'iperuricemia/gotta da parte degli organismi istituzionali reumatologici statunitense, europeo e anche Italiano (American College of Rheumatology, European League Against Rheumatism, Società Italiana di Reumatologia).

Consensus e Raccomandazioni SIR 2012

1. Il trattamento ottimale della gotta richiede strategie farmacologiche e non farmacologiche e dovrebbe essere personalizzato in base a: (a) specifici fattori di rischio (livelli di uricemia, attacchi precedenti, alterazioni radiologiche); (b) fase clinica (gotta acuta/ricorrente, fase intercritica, gotta cronica tofacea); (c) fattori di rischio generali (età, sesso, obesità, consumo di alcool, farmaci che possono indurre iperuricemia, interazioni farmacologiche e comorbidità).
2. Sono aspetti fondamentali del trattamento l'educazione del paziente ed uno stile di vita appropriato (sana alimentazione e moderazione nel consumo di bevande contenenti fruttosio e alcool, in particolar modo di birra).
3. Comorbidità e fattori di rischio quali iperlipidemia, ipertensione, obesità e fumo dovrebbero essere presi in considerazione come parte importante nella gestione dei pazienti con gotta.
4. Colchicina e/o FANS sono farmaci di prima linea per il trattamento sistemico degli attacchi acuti di gotta. I corticosteroidi possono essere considerati un'opzione conveniente ed accettabile. La proposta terapeutica dovrà comunque tener conto delle comorbidità e delle controindicazioni.
5. La colchicina a basse dosi (fino a 2 mg/die) è efficace e sicura per i alcuni pazienti con gotta acuta.
6. L'artrocentesi e l'infiltrazione intra-articolare con corticosteroide a lento rilascio sono un trattamento e sicuro dell'attacco acuto.
7. La terapia ipouricemizante è indicata nei pazienti con attacchi acuti, artropatia cronica, depositi tofacei o alterazioni radiologiche tipiche della gotta.
8. L'obiettivo della terapia ipouricemizante consiste nel promuovere la dissoluzione e nel prevenire la formazione dei cristalli di urato monosodico. Ciò è possibile mantenendo i livelli di uricemia al di sotto del punto di saturazione dell'urato monosodico ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$ o 6 mg/dl).
9. L'allopurinolo è un farmaco appropriato per la terapia ipouricemizante a lungo termine. La somministrazione andrebbe iniziata a basse dosi (100 mg/die) e aumentata, se necessario, di 100 mg/die ogni 2-4 settimane. Il dosaggio deve essere adattato nei pazienti con insufficienza renale. In caso di tossicità da allopurinolo le opzioni terapeutiche includono l'uso di farmaci uricosurici (laddove disponibili) o di altro inibitore della xantina-ossidasi.
10. Il Febuxostat è un inibitore selettivo non purinico della xantina-ossidasi indicato nei pazienti intolleranti o non rispondenti all'allopurinolo. La somministrazione andrebbe iniziata a basse dosi e aumentata se necessario.
11. Nella profilassi dell'attacco acuto nei primi mesi della terapia ipouricemizante possono essere utilizzati colchicina a basso dosaggio (0.5-1 mg/die) e/o FANS. Nei pazienti non rispondenti o intolleranti a questi farmaci, i corticosteroidi a basso dosaggio presentano una possibile alternativa, se non sussistono controindicazioni.
12. Quando la gotta si associa a terapia diuretica sospendere, se possibile, il diuretico; per l'ipertensione e l'iperlipidemia considerare l'uso rispettivamente di losartan e fenofibrati (entrambi hanno un modesto effetto uricosurico).

Dall'analisi delle raccomandazioni si evince chiaramente la necessità di trattamento con farmaci ipouricemizanti oltre che nelle classiche, generiche e note indicazioni anche la prospettiva di un trattamento che promuova la dissoluzione e la prevenzione della formazione di cristalli di urato e la sua deposizione cercando di mantenere i livelli di acido urico inferiori a 6mg/dl e come è ben riportato nelle indicazioni dell'EULAR e dell'ACR anche su valori inferiori in particolari condizioni (<5mg/dl).

Negli ultimi anni l'ecografia in reumatologia ha assunto progressivamente un ruolo sempre più da protagonista soprattutto per le caratteristiche di semplicità, non invasività, sensibilità, specificità, versatilità, praticità e non ultimo economicità di applicazione in particolare nelle artriti ove rappresentano il gold standard come strumento in grado di documentare una infiammazione e l'eventuale danno articolare in essere o ancora risulta utile nel monitoraggio dell'attività residua di malattia

dopo terapia di fondo. La disponibilità tecnica di sonde ad alta frequenza ha permesso di superare quello che era il limite riconosciuto ed evidente a tutti gli operatori, dell'ecografia nell'applicazione dello studio dei microcristalli ovvero l'assenza di ampie ed adeguate "finestre acustiche" e i piani di scansioni più ottimali. Abbiamo pertanto disegnato uno studio pilota che ha lo scopo di valutare ecograficamente i pazienti che ai valori di uricemia considerati normali possano presentare in tutta evidenza depositi di urato.

Obiettivo

Lo scopo del presente studio nasce dunque dall'esigenza di verificare in una popolazione di pazienti (pts) con valori di uricemia basale compresi in un range tra 6,8 e 7 mg/dl quale sia la prevalenza di depositi urato non tofacei nelle articolazioni esenti dai classici segni clinici di flogosi.

Materiali e metodi

Sono stati pertanto valutati 18 pts (13 M e 5 F); età media di 67 ± 13 anni; range 49-87). Tutti i pts venivano sottoposti ad una valutazione preliminare clinica, laboratoristica, terapeutica e solo successivamente strumentale con valutazione ecografica delle articolazioni metatarso-falangee, delle articolazioni dei tarsi e dei tendini dei quadricipiti. Nessun paziente riferiva anamnesi suggestiva per attacchi di gotta o assumeva farmaci ipouricemizanti.

Risultati

Il 33% (6) dei pts presentavano all'ecografia articolare segni classici di depositi di urato con l'immagi-

Tabella 1

Figura 2 A
Depositi iperecogeni
di cristalli di urato

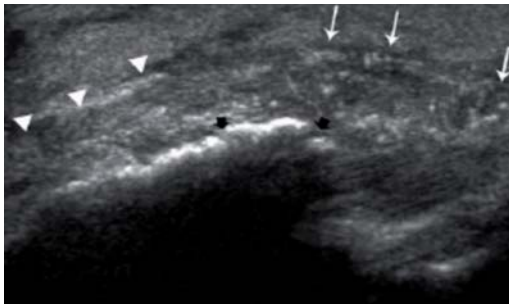


Figura 2 B
Artrite segnale
power positivo



Figura 2 C
Cartilagine articolare
con segno del doppio
contorno o binario



Figura 2

ne assolutamente tipica del doppio binario. Il rimanente 67% (12) dei pts presentavano invece un quadro di calcificazioni non meglio caratterizzabili ecograficamente e comunque assimilabile a patologie di tipo degenerativo.

Conclusioni

L'iperuricemia e la malattia da deposito di urato rappresentano sempre più un problema emergente anche in considerazione delle abitudini alimentari fortemente sbilanciate e penalizzanti sul metabolismo purinico. Recentemente Pineda e coll. hanno documentato l'alterazione tipica del deposito di urato nelle articolazioni nel 25% dei soggetti iperuricemici asintomatici. Il nostro contributo, ancorchè eseguito su un campione limitato, sembra dimostrare che il deposito di urati avviene precocemente e per concentrazioni decisamente inferiori a quelli generalmente considerate come non intimamente legate ad un danno articolare e men che meno cardiovascolare e questo in assenza di chiara suggestività clinica. Infatti un terzo dei pazienti con una uricemia basale non francamente patologica presentava depositi di urato non tofacei con il classico quadro a binario; la percentuale dei pazienti era dunque superiore (33%vs 25%) rispetto alla segnalazione dianzi descritta. Riteniamo dunque che sia assolutamente indispensabile ripensare alla problematica uricemia o meglio, malattia da deposito di urato, con meno preconcetti dando maggior credito all'ipotesi di un danno articolare precoce e potenzialmente anche

Lo scopo del presente studio nasce dunque dall'esigenza di verificare in una popolazione di pazienti con valori di uricemia basale compresi in un range tra 6,8 e 7 mg/dl quale sia la prevalenza di depositi urato non tofacei nelle articolazioni esenti dai classici segni clinici di flogosi.

con gravi effetti cardiovascolari che per di più si concretizza per livelli di acido urico uguali o di poco superiori a quelli chimico-fisici di saturazione generalmente accettati. Studi osservazionali di più grandi dimensioni ed ulteriori evidenze sono auspicabili ma già da adesso sembra mandatorio, in assonanza con le raccomandazioni EULAR, cercare pervicacemente di raggiungere valori di uricemia pari o inferiori a 6 mg/dl.

Bibliografia essenziale

- Pineda C, Amezcua-Guerra LM et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13:R4
- Chen SY, Chen CL, Shen ML. Manifestations of metabolic syndrome associated with male gout in different age strata. *Clin Rheumatol* 2007;26:1453 7.
- Johnson R, Kang DH, Feig D et al. Is there a pathogenic role for uric acid in hypertension and cardiovascular renal disease? *Hypertension* 2003;41:1183 90.
- Caspi D, Lubart E, Graff E et al. The effect of mini-dose aspirin on renal function and uric acid handling in elderly patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:103 8.
- Choi H, Soriano L, Zhang Y, Rodriguez L. Anti-hypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *Br Med J* 2012;344.
- Hueskes B, Roovers E, Mantel-Teeuwisse A et al. Use of diuretics and the risk of gouty arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2012;41: 879 89.
- Sanchez-Lozada L, Tapia E, Soto V et al. Treatment with the xanthine oxidase inhibitor febuxostat lowers uric acid and alleviates systemic and glomerular hypertension in experimental hyperuricaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1179 85.
- Krishnan E, Baker J, Furst D, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006;49:2688 96.
- Krishnan E, Svendsen K, Neaton J. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med* 2008;168:1104 10.
- Choi H, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007; 116:894 900.
- Edwards N. The role of hyperuricaemia in vascular disorders. *Curr Opin Rheum* 2009;21:132 7.
- Kim S, Guevara J, Kim K et al. Hyperuricaemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res* 2009;61:885 92.
- Baker J, Schumacher H, Krishnan E. Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial. *Angiology* 2007;58:450 7.
- Thansaaoulis G, Brophy J, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use and heart failure outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:1358 64.

Farmacocinetica e Farmacodinamica dei nuovi anticoagulanti orali

Eugenio Roberto Cosentino, Ilaria Ricci Iamino, Lucia Marconi
Dipartimento di Medicina Interna, Invecchiamento e Malattie Nefrologiche dell'Università di Bologna

Dopo lunga attesa, AIFA ha concesso la rimborsabilità al medicinale dabigatran per la prevenzione dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale. La rimborsabilità del farmaco nella nuova indicazione entrerà in vigore a decorrere dal 16 giugno 2013

Dopo lunga attesa, AIFA ha concesso la rimborsabilità al medicinale dabigatran per la prevenzione dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale.

La Gazzetta Ufficiale n. 127 del 1° giugno 2013 ha infatti pubblicato la Determina del 20 maggio 2013 relativa al dosaggio da 110 mg mentre sulla GU n.129 del 4 giugno è stato pubblicato il regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del dosaggio da 150 mg. di dabigatran. La rimborsabilità del farmaco nella nuova indicazione entrerà in vigore a decorrere dal 16 giugno 2013. Tra i vecchi anticoagulanti orali, ricorderemo i derivati cumarinici, warfarina e acenocumarolo. I farmaci di entrambi i gruppi sono definiti anticoagulanti ad azione indiretta, perché non hanno alcun effetto sui fattori circolanti della coagulazione ma agiscono a livello epatico, come antagonisti della vitamina K, interferendo nella sintesi dei fattori vitamina K-dipendenti (II, VII, IX, X), e di alcuni inibitori della coagulazione come la proteina C e la proteina S. Tanto i fattori della coagulazione, che le proteine anticoagulanti, hanno tempo di dimezzamento (T1/2) diversi fra di loro con valori, approssimativamente, di appena 6 ore per il fattore VII e di 50 ore per il fattore II, "l'effetto anticoagulante pieno" viene raggiunto soltanto dopo alcuni giorni dall'inizio della terapia con warfarina, anche se il tempo di protrombina può risultare allungato già poco tempo dopo la sua somministrazione a causa della più rapida riduzione dei fattori con emivita più breve, in particolare del fattore VII.

Tutto questo spiega l'esistenza di una fase di latenza che, per dosi equivalenti, è quasi uguale per i diversi farmaci anticoagulanti. I farmaci ad emivita breve, come l'acenocumarolo e il fenindione e quelli ad emivita media, come la warfarina, sono impiegati più frequentemente del fenprocumone e del difenadione, che hanno un'emivita lunghissima, circa 120 ore. La warfarina e l'acenocumarolo, vengono assorbiti per via orale in modo rapido, completo, e non sono influenzati dal cibo; la loro distribuzione nell'organismo è caratterizzata da un legame molto elevato con le sieroproteine, mentre il volume di distribuzione è relativamente basso (circa 10-12% del peso corporeo ma nettamente superiore a quello dell'eparina). I farmaci possono formare legami reversibili con diverse proteine dell'organismo.

Di tutte le proteine a cui i farmaci si possono legare, l'albumina plasmatica è la più importante, in quanto è la proteina plasmatica più abbondante. Come altre proteine, l'albumina è una grande molecola, con un peso molecolare di 69.000. Bisogna notare che le molecole di farmaco sono molto più piccole dell'albumina (la massa molecolare di un farmaco medio va da circa 300 a 500 in

Tanto i fattori della coagulazione, che le proteine anticoagulanti, hanno tempo di dimezzamento (T1/2) diversi fra di loro con valori, approssimativamente, di appena 6 ore per il fattore VII e di 50 ore per il fattore II.

La warfarina e l'acenocumarolo, vengono assorbiti per via orale in modo rapido, completo, e non sono influenzati dal cibo; la loro distribuzione nell'organismo è caratterizzata da un legame molto elevato con le sieroproteine, mentre il volume di distribuzione è relativamente basso.

paragone a 69.000 dell'albumina). Di conseguenza, un farmaco può esistere o legato o non legato (libero). Per i farmaci che hanno la capacità di legarsi all'albumina plasmatica, solo alcune molecole saranno legate in un determinato momento. La percentuale di molecole di farmaco che sono legate è determinata dalla forza di attrazione tra l'albumina e il farmaco. Per esempio, l'attrazione tra l'albumina e il warfarin (un anticoagulante) è forte, e ciò causa il legame di quasi tutte (99%) le molecole di warfarin nel plasma, con soltanto l'1% del farmaco che rimane libero. Per la gentamicina (un antibiotico), il rapporto tra il farmaco legato e quello libero è molto diverso; dal momento che l'attrazione tra gentamicina e albumina è relativamente debole, meno del 10% di molecole di gentamicina nel plasma sono legate, con quindi il 90% del farmaco rimasto libero. Una conseguenza importante del legame alle proteine è la restrizione della distribuzione del farmaco. Poiché l'albumina è troppo grande per lasciare la circolazione, anche le molecole di farmaco che sono legate all'albumina non possono lasciarla. Di conseguenza, le molecole legate non possono raggiungere i siti d'azione, metabolismo ed escrezione.

Oltre a restringere la distribuzione dei farmaci, il legame con le proteine può essere una sorgente di interazioni farmacologiche. Ciascuna molecola di albumina possiede solo pochi siti per il legame con le molecole di farmaco. A causa di questa limitazione, i farmaci capaci di legare l'albumina competeranno tra di loro per i siti di legame. Di conseguenza, un farmaco può scalzare un altro dall'albumina, e ciò porta ad un aumento della concentrazione di farmaco libero.

Aumentando il livello di farmaco libero, la competizione per il legame può aumentare l'intensità delle risposte farmacologiche, e da ciò può risultarne tossicità. Per quanto riguarda il T1/2 plasmatico, circa 36 ore per la warfarina, e circa 24 ore per l'acenocumarolo, dipende soprattutto dalla velocità di biotrasformazione in quanto entrambi sono quasi metabolizzati a prodotti di idrossilazione a livello microsomiale epatico, e sono suscettibili di induzione enzimatica. Nella tabella 1 e 2 sono sin-

L'attrazione tra l'albumina e il warfarin è forte, e ciò causa il legame di quasi tutte (99%) le molecole di warfarin nel plasma, con soltanto l'1% del farmaco che rimane libero.

tizzate le principali interazioni con i farmaci cardiovascolari e con gli antibiotici. Warfarina ed acenocumarolo sono sintetizzati sotto forma di miscela racemica di due enantiomeri; la forma S e la forma R. La forma S della warfarina è nettamente più attiva ma possiede una maggiore velocità di eliminazione e un diverso metabolismo. L'eliminazione di entrambi i farmaci avviene prevalentemente per via epatica con formazione di metaboliti inattivi. La loro escrezione renale in forma non metabolizzata è scarsa, in quanto il legame con le sieroproteine ne previene la filtrazione glomerulare.

Interazione fra warfarin e farmaci cardiovascolari

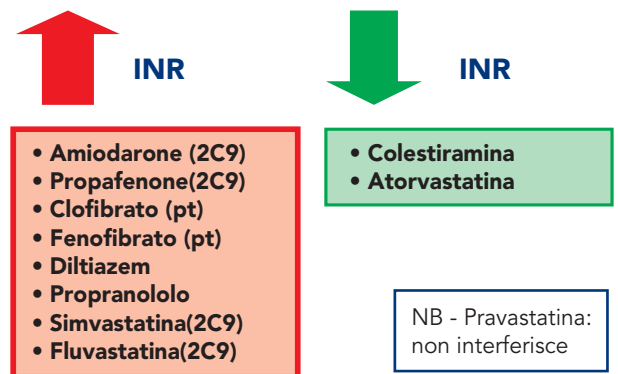


Tabella 1

Interazione fra warfarin e antibiotici

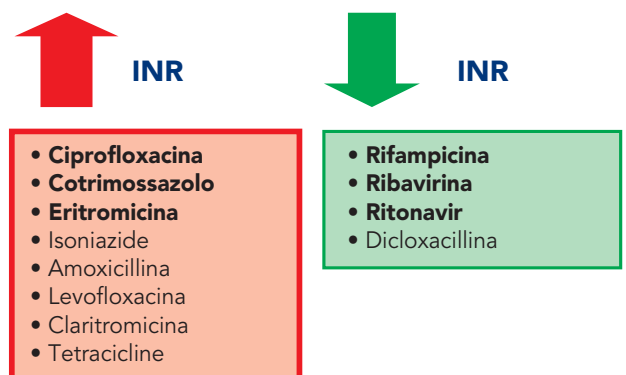
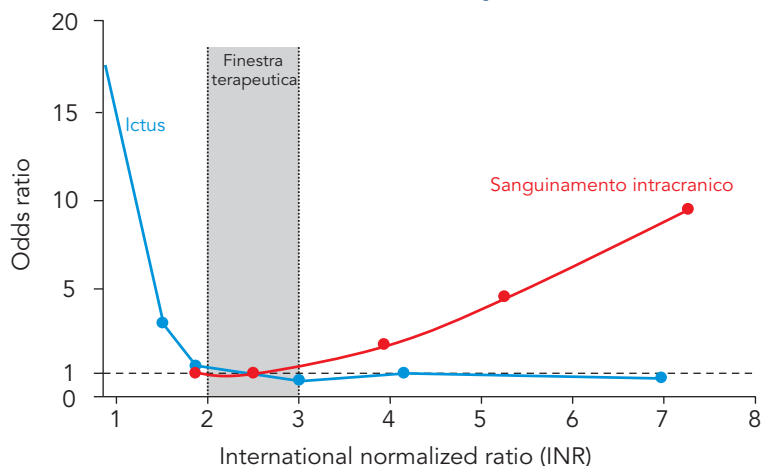


Tabella 2

3 - Quali fattori limitano il rispetto della ristretta finestra terapeutica di AVK?
Limiti del trattamento anticoagulante tradizionale con AVK

Limiti del trattamento con warfarin: ristretta finestra terapeutica



AVK = antagonista della vitamina K
American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/Heart Rhythm Society focused update guidelines

tratta da Fuster V et al. *Circulation* 2011;123:e269-367
Wann LS et al. *Circulation* 2011;123:104-23 & *Circulation* 2011;123:1144-50

Figura 1

Esiste un intervallo nei livelli plasmatici del farmaco, che cadono tra la MEC e la concentrazione tossica, e che è chiamato intervallo terapeutico. Quando i livelli plasmatici sono all'interno dell'intervallo terapeutico, c'è abbastanza farmaco per produrre le risposte terapeutiche ma non così tanto da avere tossicità. L'obiettivo del dosaggio farmacologico è di mantenere i livelli plasmatici di farmaco all'interno dell'intervallo terapeutico. L'ampiezza dell'intervallo terapeutico è il determinante maggiore della facilità con cui un farmaco può essere usato in modo sicuro. I farmaci che hanno un intervallo terapeutico stretto come la warfarina sono difficili da somministrare in modo sicuro (Fig. 1).

Al contrario, i farmaci che hanno un intervallo terapeutico ampio possono essere somministrati in modo sicuro con una relativa facilità. Il paracetamolo, per esempio, ha un intervallo terapeutico relativamente ampio: La concentrazione tossica è circa 30 volte più grande della

I farmaci che hanno un intervallo terapeutico stretto come la warfarina sono difficili da somministrare in modo sicuro.

MEC. A causa di questo intervallo terapeutico ampio, non serve che il dosaggio sia altamente preciso; un ampio intervallo di dosi può essere impiegato per produrre livelli plasmatici al di sopra della MEC ed al di sotto della concentrazione tossica.

Tra i nuovi anticoagulanti orali, dabigatran, un inibitore diretto della trombina agisce modulando la trasformazione del fibrinogeno in fibrina e inibisce l'attivazione trombina-mediata dei fattori V, VII, XI, XII con effetto anticoagulante. Il dabigatran è un potente inibitore diretto reversibile della trombina, sia nella sua forma libera che legata alla fibrina, inibisce l'attività della trombina ma anche la sua generazione. Dabigatran viene somministrato come pro-farmaco (dabigatran etexilato) e viene assorbito e convertito da esterasi plasmatiche nella forma attiva; l'emivita è di 12-17 ore, il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge dopo 1,5-3 ore da una dose orale. L'eliminazione è per l'80% renale e per il 20% biliare. Non viene metabolizzato dal citocromo P450 pertanto presenta un basso profilo di

interazioni farmacologiche ed alimentari; le interazioni sono limitate ai farmaci induttori della glicoproteina P come la rifampicina o inibitori come la chinidina, l'amiodarone, il verapamil, la co-somministrazione con i quali può rispettivamente determinare riduzione dell'assorbimento intestinale ed aumento dei livelli plasmatici (Fig. 2).

Sotto il profilo farmacocinetico piccoli cambiamenti sono stati osservati solo negli anziani e sono attribuibili alle modificazioni della funzione renale. Il dabigatran produce effetti farmacodinamici prevedibili e costanti, pertanto non richiede il regolare monitoraggio della

Dabigatran viene somministrato come pro-farmaco e viene assorbito e convertito da esterasi plasmatiche nella forma attiva; l'emivita è di 12-17 ore, il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge dopo 1,5-3 ore da una dose orale.

Dabigatran non viene metabolizzato dal citocromo P450 pertanto presenta un basso profilo di interazioni farmacologiche ed alimentari; le interazioni sono limitate ai farmaci induttori della glicoproteina P.

Principali interazioni di dabigatran

Fattori che possono aumentare il rischio di sanguinamento

Fattori farmacocinetici e farmacodinamici	<ul style="list-style-type: none"> • Età ≥75 anni
Fattori che aumentano i livelli plasmatici di dabigatran	<p><i>Maggiori:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza renale moderata (CrCl 30–50 mL/min) • Co-trattamento con inibitori della P-glicoproteina <p><i>Minori:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Basso peso corporeo (<50kg)
Interazioni farmacodinamiche	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirina • FANS • Clopidogrel • SSRIs or SNRIs • Altri farmaci che possono compromettere l'emostasi
Patologie/procedure con particolare rischio emorragico	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti • Trombocitopenia e disturbi della funzionalità delle piastrine • Recente biopsia o trauma maggiore • Endocardite batterica • Esofagite, gastrite o reflusso gastro-esofageo

ClCr = clearance della creatinina; FANS= Farmaci antiinfiammatori non steroidei

http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

Figura 2

coagulazione né adeguamenti di dosaggio. Accanto ai risultati di efficacia e sicurezza ulteriori vantaggi della terapia con dabigatran sono rappresentati dalla minore variabilità di risposta interindividuale, dal minor profilo di interazioni farmacologiche. Il fattore Xa costituisce un target importante per la progettazione di nuove molecole anticoagulanti: posizionato all'inizio della via comune della cascata coagulatoria la sua inibizione riduce la formazione di trombina sempre più a monte, ma non blocca la trombina circolante le cui tracce possono intervenire nell'emostasi conferendo a questa strategia un profilo di sicurezza maggiore circa il rischio emorragico. Tra gli inibitori del fattore Xa, ricorderemo rivaroxaban e apixaban.

Rivaroxaban è una molecola non peptidica, con biodisponibilità orale dell'80%, presenta rapido inizio di azione, possiede una emivita di 7-11 ore, viene metabolizzato in parte a livello epatico in processi CYP3A4-dipendenti e in parte escreto immodificato con le urine. La

monosomministrazione giornaliera del rivaroxaban risulta appropriata e vantaggiosa dal punto di vista economico.

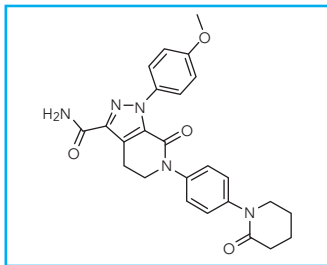
Apixaban è un inibitore orale diretto del fattore Xa, rapidamente assorbito, con una emivita di 12 ore, metabolizzato in parte a livello epatico in processi CYP3A4 dipendenti. La biodisponibilità di apixaban è di circa il 50% per dosi fino a 10 mg. Apixaban è rapidamente assorbito con concentrazioni massime (Cmax) che si riscontrano da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della compressa. L'assunzione con il cibo non influisce sull'AUC o la Cmax di apixaban alla dose di 10 mg. Apixaban può essere assunto indipendentemente dal cibo. Apixaban dimostra farmacocinetiche lineari con aumenti proporzionali alla dose nell'esposizione per dosi orali fino a 10 mg. Il legame con le proteine plasmatiche nell'uomo è di circa l'87%. Il volume di distribuzione (Vss) è circa 21 litri. Apixaban ha molteplici vie di eliminazione. Della dose di apixaban somministrata nell'uomo, circa il 25% è stata rilevata come metaboliti, con la maggioranza riscontrata nelle feci. L'escrezione renale di apixaban rappresenta circa il 27% della clearance totale. Negli studi clinici e non clinici ulteriori

contributi osservati sono stati l'escrezione biliare e quella intestinale diretta, rispettivamente. L'utilizzo di Apixaban non è raccomandato nei pazienti che ricevono terapia sistemica concomitante con dei potenti inibitori sia del CYP3A4 sia della P-gp, come antimicotici azolici (p. es. ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo) ed inibitori delle proteasi dell'HIV (p. es. ritonavir). Questi medicinali possono aumentare l'esposizione ad apixaban di 2 volte o più in presenza di fattori addizionali che aumentano l'esposizione ad apixaban (per es. insufficienza renale grave). L'uso concomitante di apixaban con dei potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp (p. es. rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital o erba di San Giovanni) può portare a una riduzione di circa il 50% dell'esposizione all'apixaban. Potenti induttori sia del CYP3A4 sia della P-gp devono

Apixaban è metabolizzato principalmente tramite il CYP3A4/5 con contributi minori da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, e 2J2.

Caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di apixaban

- **Inibitore diretto, reversibile Xa**
- **Rapido assorbimento, picco dopo 3h**
- **Biodisponibilità fra 51-85%**
- **Lunga emivita, leggermente più lunga nei pts anziani (15 hrs)**
- **Doppia via di eliminazione**
 - 25% renale
 - 75% biliare
- **Metabolismo via CYP3A4, SULT1AA**



Perzborn et al., *J Thromb Haemost* 2005.
Kubitzka et al., *J Clin Pharmacol* 2007.

Frost C, Yu Z, Moore K, Nepal S, Barrett Y, Mosqueda-Garcia R, Shenker A. APIXABAN, AN ORAL DIRECT FACTOR XA INHIBITOR: MULTIPLE-DOSE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS IN HEALTHY SUBJECTS. *J Thromb Haemost* 2007; 5 Supplement 2: P-M-664

Tabella 3

essere somministrati in concomitanza con cautela. Apixaban è metabolizzato principalmente tramite il CYP3A4/5 con contributi minori da CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19, e 2J2. Apixaban immodificato è il maggior componente farmaco correlato presente nel plasma umano, senza metaboliti attivi in circolazione. Non si è osservato alcun impatto della compromissione della funzionalità renale sul picco plasmatico di apixaban. C'è stato un aumento dell'esposizione ad apixaban correlato ad una diminuzione della funzionalità renale, valutato tramite misurazione della clearance della creatinina.

Negli individui con insufficienza renale lieve (clearance della creatinina 51-80 ml/min), moderata (clearance della creatinina 30-50 ml/min) e grave (clearance della creatinina 15-29 ml/min), le concentrazioni plasmatiche di apixaban (AUC) sono aumentate rispettivamente del 16, 29, e 44%, rispetto ai soggetti con clearance della creatinina normale. L'insufficienza renale non ha avuto effetti evidenti sul rapporto tra le concentrazioni plasmatiche di apixaban e l'attività anti FXa. Le modifiche dell'attività anti-Fattore Xa e dell'INR in corso di insufficienza epatica sono risultate paragonabili tra i soggetti con insufficienza epatica da lieve a moderata e i soggetti

Numerosi sono i vantaggi finora dimostrati dai nuovi anticoagulanti orali: prevedibilità della risposta, non necessità di monitoraggio della coagulazione, significativa riduzione del rischio emorragico, minime interazioni farmacologiche, assenza di interazioni alimentari.

sani. I pazienti anziani (oltre i 65 anni) hanno mostrato concentrazioni plasmatiche più elevate dei pazienti più giovani, con dei valori medi di AUC di circa il 32% più alti. Le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di apixaban sono riassunte nella tabella 3. Concludendo è iniziata una nuova era nella terapia anticoagulante orale con l'introduzione di nuove molecole che sembrano capaci di superare i limiti storici della TAO con antagonisti della vitamina K, e che potrebbero implementare significativamente la quota di pazienti trattati. Numerosi sono i vantaggi finora dimostrati: prevedibilità della risposta, non necessità di monitoraggio della coagulazione, significativa riduzione del rischio

emorragico, minime interazioni farmacologiche, assenza di interazioni alimentari. Accanto alle luci bisogna però sottolineare le ombre legate all'assenza di sistemi di monitoraggio laboratoristico dell'effetto anticoagulante, mancanza di un antidoto in caso di sovradosaggio o emorragie, difficoltà a valutare l'aderenza alla terapia, necessità di conferma dei dati di efficacia e sicurezza nella scena reale.

Bibliografia

1. Hirsh J. Reversal of anticoagulant effects of warfarin by vitamin k1. *Chest* 114: 1505;1998
2. Alquwaizani M, Buckley L, Adams C, Fanikos J. Anticoagulants: A Review of the Pharmacology, Dosing, and Complications. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2013 June; 1(2): 83-9
3. Mungall D. BIR Boehringer. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:905-907.
4. Stangier J, Clemens A. Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009, 15 (suppl 1):9S-16S.
5. Eisert WG, Huel N, Stangier J, et al. Dabigatran: an oral novel potente reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1885-1889.
6. Bounameaux H, Reber G. New oral antithrombotics: a need for laboratory monitoring against. *J Thromb Haemost* 2010;8:627-630.
7. Rivaroxaban: Practical Considerations for Ensuring Safety and Efficacy. *Pharmacotherapy*. 2013
8. Fleming TR, Emerson S. Evaluating Rivaroxaban for Nonvalvular Atrial Fibrillation Regulatory Considerations. *NEJM* 2011. 27;365(17):1557-9.
9. Smythe MA, Fanikos J, Gulseth MP, Wittkowsky AK, Spinler SA, Dager WE, Nutescu EA. Rivaroxaban: Practical Considerations for Ensuring Safety and Efficacy. *Pharmacotherapy*. 2013
10. Eriksson BI, Quinlan DJ, Weitz JI. Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral direct thrombin and factor Xa inhibitors in development. *Clin Pharmacokinetics* 2009;48:1-22.

La valutazione pressoria nelle nuove Linee Guida ESH/ESC 2013. Quale pressione?

Guido Grassi

Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Monza, Università Milano-Bicocca

Il più basso costo economico rispetto al monitoraggio rende la pressione domiciliare il marker pressorio di più vasto impiego nel prossimo futuro

La nuova edizione delle linee guida della Società Europea di Ipertensione/Società Europea di Cardiologia offre ampio risalto all'argomento relativo alla misurazione pressoria sia sfigmomanometrica (o clinica) che ambulatoria o domiciliare. Pur ribadendo l'insostituibilità della misurazione "clinica" della pressione arteriosa come step diagnostico di primo livello, le linee guida 2013 sottolineano l'importanza dello sviluppo e del perfezionamento delle diverse metodiche di rilevazione pressoria di nuova acquisizione. Esse forniscono inoltre una risposta al quesito relativo a quali pressioni privilegiare nella pratica clinica (Figura 1).

Pressione Clinica

Per quanto riguarda la pressione clinica, viene sottolineata l'importanza di questa valutazione, pur tenendo ben presenti i limiti dell'approccio. Due aspetti vengono enfatizzati. Il primo riguarda la necessità che il medico rilevi sempre all'atto della misurazione sfigmomanometrica della pressione, anche la frequenza cardiaca, parametro di primaria importanza per determinare il rischio cardiovascolare. Il secondo la possibilità che nell'ambulatorio del medico oltre alla misurazione sfigmomanometrica della pressione si effettuino misurazioni pressorie ripetute con apparecchi di rilevazione automatica, in modo da avere a disposizione valori pressori il più possibile vicini quelli quotidiani, in modo simile a quanto si ottiene con la pressione delle 24 ore o con quella domiciliare.

Pressioni in ambito extra-clinico (out-of-office)

Le nuove linee guida sottolineano i vantaggi connessi a questo tipo di valuta-

La necessità che il medico rilevi sempre all'atto della misurazione sfigmomanometrica della pressione, anche la frequenza cardiaca, parametro di primaria importanza per determinare il rischio cardiovascolare.

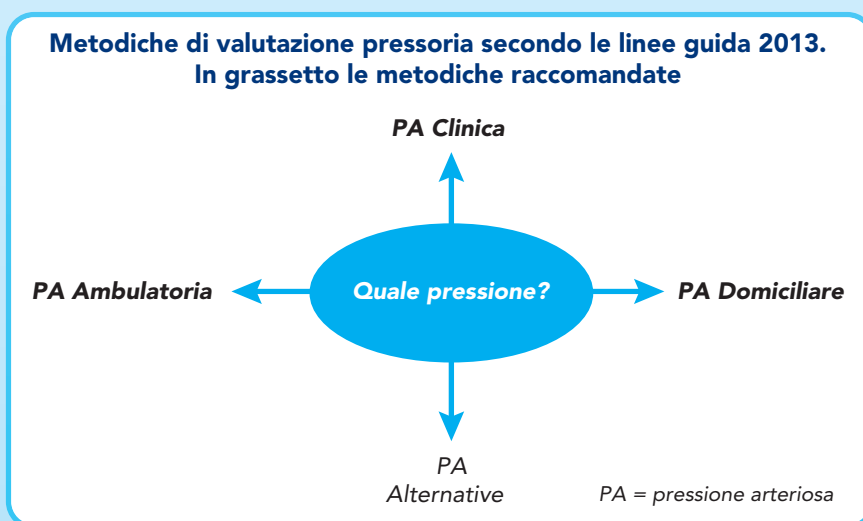


Figura 1

Viene riconosciuta ancora una volta la superiorità della misurazione domiciliare rispetto alla clinica a scopo diagnostico, nella valutazione del rischio cardiovascolare nonché nella determinazione degli effetti della terapia.

Nel caso dei dati derivati dal monitoraggio pressorio, le linee guida 2013 sottolineano l'importanza dei dati pressori riferentesi non solo alle 24 ore ma in particolare al periodo diurno e a quello notturno, quest'ultimo per la possibile rilevanza del fenomeno "dipping" o "non dipping".

zione che include la pressione ambulatoria e la pressione domiciliare monitorata dal paziente. Viene riconosciuta ancora una volta 1) la superiorità di tali pressioni rispetto alla clinica a scopo diagnostico, nella valutazione del rischio cardiovascolare nonché nella determinazione degli effetti della terapia e 2) la complementarietà delle pressioni "out-of-office" nel fornire informazioni sul profilo pressorio di un determinato paziente. Nel caso dei dati derivati dal monitoraggio pressorio, le linee guida 2013 sottolineano l'importanza dei dati pressori riferentesi non solo alle 24 ore ma in particolare al periodo diurno e a quello notturno, quest'ultimo per la possibile rilevanza del fenomeno "dipping" o "non dipping". Altri dati di potenziale interesse derivati dall'analisi del monitoraggio pressorio sono rappresentati: 1) dal picco pressorio nelle prime ore del mattino, 2) dalla variabilità pressoria e 3) dalla distensibilità arteriosa derivata in maniera dinamica, nell'arco delle 24 ore, dai dati di monitoraggio pressorio. Questi nuovi indici, seppure di interesse, sono per ora ancora confinati all'ambito di ricerca in quanto richiedono di ulteriori conferme sperimentali. Infine, le linee guida 2013 sottolineano la grande rilevanza prognostica, sia in termini di eventi che in termini di danno d'organo, che assumono le informazioni sul profilo pressorio delle 24 ore. La superiorità del monitoraggio pressorio nei confronti della pressione clinica nel predire eventi cardiovascolari futuri e lo sviluppo di danno d'organo vale anche per la pressione automisurata dal paziente al proprio domicilio con apparecchiature automatiche. Il più basso costo economico di quest'ultimo approccio rispetto al monitoraggio rende la pres-

Rimane a tutt'oggi da valutare se ed in che misura la stima della pressione centrale possa fornire informazioni aggiuntive rispetto a quelle ottenute con le pressioni "tradizionali".

sione domiciliare il marker pressorio di più vasto impiego nel prossimo futuro.

Pressioni Alternative

Il documento Linee guida 2013 esamina anche le potenzialità di altre valutazioni pressorie alternative, o meglio complementari, a quelle tradizionali. E' questo il caso delle risposte pressorie all'esercizio fisico o a stimoli di laboratorio. E' questo inoltre il caso della pressione centrale (o aortica) mediante il calcolo del cosiddetto "augmentation index" dall'analisi dell'onda pressoria pulsatoria registrata a livello di una arteria periferica. Rimane a tutt'oggi da valutare se ed in che misura la stima della pressione centrale possa fornire informazioni aggiuntive rispetto a quelle ottenute con le pressioni "tradizionali".

Quale pressione?

Anche se la pressione sfigmomanometrica viene ancora oggi considerata il gold-standard delle metodiche, non vi è dubbio che le pressioni cosiddette "out-of-office" abbiano specifiche indicazioni, come raccomandato dalle Linee guida 2013. Queste raccomandazioni trovano particolare rilevanza nel caso della forme di ipertensione 1) "da camice bianco" caratterizzata da elevati valori pressori clinici con normali pressioni ambulatorie o domiciliare, 2) "mascherata", caratterizzata da normali valori pressori clinici ed elevati valori "out-of-office" e 3) resistente (Tabella 1).

Quando far ricorso alle metodiche di rilevazione della pressione ambulatoria e domiciliare

- ✓ sospetto di ipertensione "da camice bianco"
- ✓ sospetto di ipertensione "mascherata"
- ✓ identificazione del fenomeno dipping
- ✓ valutazione della variabilità pressoria
- ✓ diagnostica dell'ipertensione resistente
- ✓ valutazione dell'efficacia della terapia
- ✓ sospetto clinico di pre-eclampsia

Tabella 1

La valutazione pressoria nelle nuove Linee Guida ESH/ESC 2013. Automisurazione pressoria: quali novità

Claudio Borghi

Cattedra di Medicina Interna- Policlinico S.Orsola- Università di Bologna

In termini strettamente pratici, le nuove linee guida suggeriscono come nonostante la natura integrata delle informazioni che può fornire, la misurazione domiciliare della pressione presenti alcuni aspetti di primaria importanza che la rendono più abbordabile rispetto al monitoraggio pressorio

Uno degli elementi che culturalmente e in pratica contraddistingue le nuove linee guida ESH-ESC è certamente la grande enfasi posta sul problema della importanza della misurazione pressoria e del suo significato in termini di implicazioni prognostiche. In particolare la disponibilità di nuove evidenze e l'avanzamento progressivo della tecnologia hanno permesso un notevole rafforzamento del messaggio relativo alla importanza della misurazione domiciliare della pressione arteriosa come strumento di valutazione del grado di controllo pressorio in una realtà più consona alla vita del paziente senza necessariamente dovere ricorrere all'impiego di tecnologia e di personale richiesto dal monitoraggio ambulatorio della pressione (ABPM).

Per quanto riguarda le novità relative alla automisurazione pressoria domiciliare, la prima risiede nel **ruolo** che ad essa si attribuisce per l'inquadramento del quadro ipertensivo e della efficacia della terapia considerando la possibilità che una valutazione del profilo pressorio condotta in un ambiente meno influenzato da pressioni di ordine sanitario (come possono essere gli ambulatori) possa fornire una stima più attendibile della realtà di rischio CV. Il secondo aspetto sotto-

lineato dalla linee guida ESH-ESC di natura pratica è una considerevole **enfasi sul significato e le modalità di esecuzione della misurazione domiciliare** le cui finalità dovrebbero essere adeguatamente spiegate al paziente servendosi eventualmente anche di istruzioni scritte e non solo verbali. Inoltre una corretta misurazione domiciliare deve avvalersi di una fase di assunzione di familiarità con la metodica sotto controllo possibilmente medico e che permetta di contare su una corretta esecuzione della stessa e di conseguenza una attendibilità dei suoi risultati. In termini diagnostici, la rilevazione domiciliare della pressione dovrebbe essere condotta almeno per 3-4 giorni consecutivi, ma possibilmente per 7 giorni eseguendo misurazioni mattutine e serali preferibilmente in una stanza tranquilla, in posizione seduta e con il braccio poggiato ed eseguendo, per ogni rilevazione, 2 misurazioni ad un minuto di intervallo. Molta importanza è posta dalle linee guida ESH-ESC 2013 sulla **interpretazione dei risultati del monitoraggio domiciliare della pressione** che deve essere eseguita sempre sotto controllo (o supervisione) medico e deve tenere conto della maggiore variabilità dei valori pressori rilevati a breve (a distanza di ore), privilegiando la lettura dei dati domiciliari sulla base di intervalli di confronto relativamente ampi (almeno 24 ore) onde evitare di trarre dalle misurazioni conclusioni affrettate e sorgente di decisioni inefficaci o dannose. Inoltre il valore diagnostico e prognostico della misurazione domiciliare della pressione non deve essere considerato alternativo a quello del monitoraggio ambulatorio rispetto al quale possiede valore complementare ed even-

In termini strettamente pratici, le nuove linee guida suggeriscono come nonostante la natura integrata delle informazioni che può fornire, la misurazione domiciliare della pressione presenti alcuni aspetti di primaria importanza che la rendono più abbordabile rispetto al monitoraggio pressorio.

tualmente additivo che è stato dimostrato dalla attenta analisi dello studio PAMELA e che costituisce uno degli aspetti sottolineati con maggiore enfasi dalla versione attuale delle linee guida. In particolare la importanza delle diverse metodologie di approccio alla misurazione pressoria (ambulatoriale, domiciliare o ambulatoria) rappresentano proprio una delle note salienti di queste linee guida che sulla integrazione tra le diverse informazioni derivanti dal singolo paziente hanno costruito un algoritmo di inquadramento della malattia ipertensiva che permette la costruzione di una strategia di intervento individualizzabile ed adeguata alle caratteristiche del singolo paziente e non solo ai suoi valori di pressione arteriosa. Per quanto riguarda il raffronto diretto tra i dati ricavabili dalla misurazione domiciliare della pressione e quelli che possono essere ottenuti con altre metodiche "out-of-office", le linee guida sottolineano come la corrispondenza tra livelli pressori rilevati a domicilio e mediante monitoraggio ABPM siano solo parzialmente corrispondenti anche se entrambe le metodiche vanno interpretate sulla base di livelli di normalità che sono significativamente più ridotti rispetto ai valori pressori rilevati con un approccio tradizionale in ambulatorio. Da ciò deriva una conferma circa i livelli di pressione arteriosa da prendere in considerazione per la definizione di ipertensione arteriosa che per la pressione domiciliare si collocano a livelli uguali o superiori a 135/85 mmHg.

In termini strettamente pratici, le nuove linee guida suggeriscono come nonostante la natura integrata delle informazioni che può fornire, la misurazione domiciliare della pressione presenti alcuni aspetti di primaria importanza che la rendono più abbordabile rispetto al monitoraggio pressorio. In particolare l'aspetto di maggiore interesse per la applicazione su popolazione è rappresentato dalla possibilità di ottenere ripetute misurazioni, in giorni diversi e con modalità facilmente accessibili (basta dotarsi di uno strumento affidabile) ed a costi molto contenuti. Per contro con le rilevazioni domiciliari non è possibile ottenere informazioni sul profilo diurno/notturno della pressione e sulle modificazioni della stessa durante la attività giornaliera il che supporta in maniera chiara la complementarietà delle metodiche di rilevazione pressoria. Tuttavia l'aspetto intrinsecamente più importante per un efficace utilizzo delle informazioni che derivano dalla misurazione domiciliare della pressione arteriosa è certamente quello della **modalità di attuazione pratica della rilevazione pressoria** che essendo affidata al paziente o ai suoi familiari (ribadiamo dopo un accurato training) deve essere condotta secondo

Una corretta misurazione domiciliare deve avvalersi di una fase di assunzione di familiarità con la metodica sotto controllo possibilmente medico e che permetta di contare su una corretta esecuzione della stessa e di conseguenza una attendibilità dei suoi risultati-

Tra gli aspetti più qualificati per un impiego corretto della misurazione domiciliare della pressione va tuttavia considerata la affidabilità dello strumento di misurazione che deve essere incluso tra quelli certificati e validati secondo standard e criteri rigidamente fissati e ribaditi con vigore dalla linee guida ESH/ESC.

procedure che minimizzino la possibilità di errori che potrebbe essere sia di natura procedurale che strumentale. Dal punto di vista della sequenza di accorgimenti necessari ad una esecuzione corretta, le linee guida ESH-ESC ribadiscono innanzitutto che le misurazioni dovrebbero essere condotte mediante bracciale mentre l'impiego di strumenti che rilevano la pressione arteriosa a livello del polso dovrebbe essere limitato ai soggetti obesi con braccia di diametro "oversize" nei quali l'impiego di un bracciale adeguato diventa un aspetto limitante per la correttezza della misurazione, ma non sempre realizzabile nella routine della rilevazione domiciliare. Tra gli aspetti più qualificati per un impiego corretto della misurazione domiciliare della pressione va tuttavia considerata la affidabilità dello strumento di misurazione che deve essere incluso tra quelli certificati e validati secondo standard e criteri rigidamente fissati e ribaditi con vigore dalla linee guida ESH-ESC. In particolare, lo strumento utilizzato dovrebbe essere sottoposto ad una periodica procedura di calibrazione che ne assicuri la capacità di rilevare i valori pressori in maniera corretta nel tempo. Inoltre, poiché la rilevazione dei dati pressori viene affidata al paziente o al suo "entourage" familiare, esiste la possibilità che i valori riferiti non corrispondano strettamente alla realtà della misurazione e per questo motivo le linee guida ESH-ESC 2013 suggeriscono il valore non trascurabile di strumenti di misurazione dotati di memoria che sono in grado di incamerare i dati rilevati e di permetterne una riletture successiva in sequenza e secondo le modalità che appaiono più opportune.

In conclusione, come intuibile la misurazione della pressione arteriosa e la definizione di livelli pressori significativi rappresentano due degli aspetti più enfatizzati dalle nuove linee guida ESH-ESC. Tale atteggiamento è largamente intuibile sulla base delle evidenze epidemiologiche che dimostrano come il potenziale di rischio CV della ipertensione sia correlato ai valori di pressione e delle risultanze terapeutiche che suggeriscono la importanza di un adeguato controllo pressorio per la appropriatezza delle strategie di prevenzione. La disponibilità di tecnologie e conoscenze permette di raggiungere oggi un elevato livello di affidabilità nella rilevazione della pressione e ciò rappresenta uno dei capisaldi della prevenzione cardiovascolare sulla base della sequenza naturale dell'intervento preventivo e terapeutico che vuole che l'accertamento preceda l'intervento e questo principio trova nelle recenti linee guida ESH-ESC 2013 una conferma indistruttibile.

Diabete mellito ed epatopatie croniche

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 2, 2013

Giuseppina Manzoni¹, Federico Martucci¹, Alice Oltolini¹, Simona Villa¹, Guido Lattuada¹, Gianluca Perseghin^{1,2}

¹ Medicina Metabolica, Policlinico di Monza, Monza

² Dipartimento di Scienze Mediche per la Salute, Università degli Studi di Milano, Milano

La NAFLD può costituire un evento patogenetico importante per lo sviluppo del diabete di tipo 2 e probabilmente anche per lo sviluppo delle sue complicanze macrovascolari, e dall'altro lato il diabete può influenzare significativamente la progressione delle malattie epatiche in una sorta di circolo vizioso che diventa difficile da affrontare nell'ambito della gestione clinica dei pazienti diabetici con epatopatia

Le malattie epatiche nel diabete mellito

Il diabete di tipo 2 costituisce un problema di notevole entità per le società moderne per la larga diffusione che ha raggiunto in questi ultimi anni nella popolazione e per le sue complicanze che non risparmiano praticamente nessun organo, sistema ed apparato dell'organismo con conseguenti costi molto elevati per il sistema sanitario.

La ridotta aspettativa di vita nei pazienti con il diabete di tipo 2 non è dovuta solo all'associazione con l'aterosclerosi e le sue manifestazioni acute, al cancro e alle complicanze renali ma anche ad un rischio elevato di largo spettro di malattie epatiche tra cui la cirrosi e carcinoma epatocellulare (HCC) (1,2).

Se da un lato è noto che il diabete conferisce rischio più elevato di malattia epatica è vero anche il contrario; nei pazienti con cirrosi epatica l'elevata incidenza di diabete è stata riconosciuta essere secondaria proprio alla malattia epatica già dal 1906 quando il termine "diabete epatogeno" venne introdotto in letteratura per la prima volta (3). I pazienti con cirrosi epatica sono noti da tempo per essere caratterizzati da una profonda alterazione del metabolismo del glucosio (4); (Figura 1).

Lo sviluppo del diabete sembra essere inoltre relativamente rapido nei pazienti con cirrosi (8). L'intero spettro delle malattie epatiche può essere riscontrato nel paziente con diabete di tipo 2; dalla comunemente riscontrata alterazione

dei livelli circolanti degli enzimi epatici alla cirrosi, all'HCC fino all'insufficienza epatica acuta. Esiste anche una non chiara associazione con l'epatite da virus C, ma anche la colelitiasi è più frequente nei pazienti diabetici.

E' noto però che la "non-alcoholic fatty liver disease" (NAFLD), la malattia epatica più comune e diffusa nei paesi Occidentali, è molto comune nel paziente con diabete di tipo 2 e può essere addirittura considerata la condizione patogeneticamente predisponente al diabete per la sua forte associazione con lo stato di insulino resistenza sistemica che non interessa solo le vie di regolazione del metabolismo del glucosio a livello epatico ma anche a livello del muscolo scheletrico, nonché la regolazione del metabolismo degli acidi grassi sia a livello epatico che del tessuto adiposo (9).

Sulla base di queste semplici osservazioni epidemiologiche e fisiopatologiche si può concludere che da un lato la NAFLD può costituire un evento patogenetico importante per lo sviluppo del diabete di tipo 2 e probabilmente anche per lo sviluppo delle sue complicanze macrovascolari, e dall'altro lato il diabete può influenzare significativamente la progressione delle malattie epatiche in una sorta di circolo vizioso che diventa difficile da affrontare nell'ambito della gestione clinica dei pazienti diabetici con epatopatia.

Alterazioni degli enzimi epatici nel diabete di tipo 2

Il riscontro di livelli serici elevati di alanina aminotransferasi (ALT) è poco comune nella popolazione sana, ma diventa frequente nei pazienti con diabete di tipo 2. In una serie di studi focalizzati sull'uso dei tiazolidinedioni nei pazienti con diabete è stato osservato che la prevalenza di elevati livelli di transaminasi è presente in una percentuale variabile tra il 2-24% (10), e in un altro studio che ha raccolto più di 5000 pazienti diabetici, a dispetto dell'esclusione di coloro che avevano valori superiori di 2.5 volte il valore superiore di normalità di ALT, AST, e fosfatasi alcalina, il 5-6% manifestava un lieve aumento (< 2.5 volte) dei markers di danno epatico (11). Il 98% di questi individui aveva fatty liver o epatite cronica e la forma più comunemente riscontrata era la NAFLD (11).

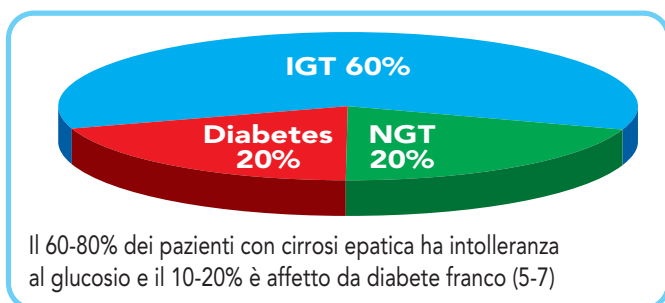


Figura 1

NAFLD e il diabete di tipo 2

Ruolo della NAFLD nella patogenesi del diabete di tipo 2: NAFLD e insulino resistenza.

La NAFLD costituisce uno spettro di malattie epatiche che va dalla semplice steatosi epatica alla steatoepatite (12). Durante gli ultimi 10-15 anni l'uso di tecniche sofisticate come la risonanza magnetica in spettroscopia del protone (Figura 2) hanno permesso la quantificazione precisa del contenuto dei trigliceridi intraepatici in vivo nell'uomo senza la necessità di ottenere biopsie epatiche.

Sebbene la semplice steatosi epatica sia considerata una condizione benigna, essa si accompagna a multiple alterazioni metaboliche a carico di organi e tessuti sotto controllo dell'insulina: ridotta inibizione della produzione endogena (epatica) di glucosio (13, 14), ridotto utilizzo muscolare di glucosio (15,16), ridotta inibizione della lipolisi (13-16). Anche studi di intervento evidenziano questa associazione: il trattamento dei pazienti con diabete di tipo 2 con una dieta ipocalorica a basso contenuto lipidico ha determinato una riduzione dei trigliceridi intraepatici dell'81% con il ripristino dell'insulino sensibilità epatica (16) e in pazienti con diabete di tipo 2 in terapia insulinica, il contenuto intra epatico di trigliceridi risultava essere il parametro metabolico più strettamente associato al fabbisogno insulinico di questi pazienti (17). A supporto di questo effetto sfavorevole del fegato grasso sulla sensibilità insulinica a livello dei diversi organi e tessuti e in questi, a livello delle diverse vie metaboliche insulino-dipendenti ci sono diverse osservazioni. Per esempio, il contenuto intraepatico di trigliceridi correla molto meglio che il contenuto intramuscolare di trigliceridi e/o il grasso viscerale e/o il tessuto adiposo sottocutaneo con la resistenza insulinica in vivo nell'uomo non diabetico (18) e diabetico (19). Nel modello dell'uomo obeso ma metabolicamente sano (non insulino resistente), la preservata insulino sensibilità è associata in modo più robusto al basso contenuto di trigliceridi intraepatici piuttosto che con qualsiasi altro parametro antropometrico registrabile con metodiche per immagini

E' noto però che la "non-alcoholic fatty liver disease" (NAFLD), la malattia epatica più comune e diffusa nei paesi Occidentali, è molto comune nel paziente con diabete di tipo 2 e può essere addirittura considerata la condizione patogeneticamente predisponente al diabete.

ad alta sensibilità e specificità (20). Una simile osservazione è stata da noi riportata anche negli adolescenti obesi che sono risultati essere più insulino resistenti se affetti da steatosi epatica rispetto a coloro che a parità di obesità non avevano steatosi epatica (21). Da ultimo, è dimostrato che in condizioni di carenza di tessuto adiposo congenite (sindromi lipodistrofiche congenite) l'estrema insulino resistenza sistemica è largamente sostenuta dalla massiva steatosi epatica che caratterizza questi pazienti; la somministrazione s.c. di leptina a questi individui infatti determina un miglioramento della sensibilità insulinica che è parallelo alla mobilizzazione dei lipidi intraepatici (22).

Ruolo della NAFLD nella patogenesi del diabete di tipo 2: NAFLD e β -cellula.

Se da un lato l'associazione tra steatosi epatica e insulino resistenza è robusta e convincente, quella tra steatosi epatica e disfunzione β -cellulare è abbastanza controversa.

Infatti il contenuto intra epatico di trigliceridi correla strettamente con l'iperinsulinemia al mattino a digiuno, ma anche con i livelli a digiuno di C-peptide, un marker più specifico dell'insulina di secrezione β -cellulare (23). Usando un approccio trasversale noi abbiamo osservato come nei soggetti non diabetici il contenuto di trigliceridi intraepatici correla non solo con il grado di insulino resistenza ma anche con parametri di funzionalità pancreatica indipendentemente dalle caratteristiche antropometriche degli individui suggerendo che sia la resistenza insulinica che la secrezione intra portale di insulina concorrono alla steatosi epatica (24), come confermato dai dati di Kotronen et al. (25) in cui il C-peptide è risultato essere il parametro più strettamente associato al fegato grasso.

Nello sforzo di cercare di identificare alterazioni della funzione β -cellulare in pazienti con fegato grasso dobbiamo ricordare che l'iperinsulinemia riflette probabilmente eventi metabolici che hanno luogo verosimilmente a livello degli organi e tessuti periferici come il tessuto adiposo e il muscolo scheletrico, mentre un C-peptide elevato potrebbe riflettere più da vicino eventi che hanno luogo a livello β -cellulare e portale. Non dobbiamo però neppure dimenticare che il fegato ha un importante ruolo nel metabolismo dell'insulina e nella sua degradazione (26,27); l'iperinsulinemia risultante da una ridotta clearance epatica, infatti potrebbe a sua volta determinare l'insorgenza di insulino resistenza periferica (tessuto adiposo e muscolo) come dimostrato nei modelli di iperinsulinemia indotta dall'insulinoma (28). A sostegno di questa ipotesi è stato osservato che l'infusione prolungata di octreotide in pazienti cirrotici estremamente insulino resistenti ha corretto

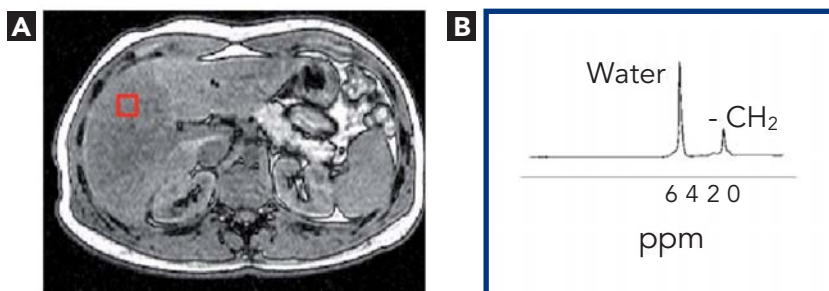


Figura A. Immagine in risonanza magnetica in proiezione assiale della cavità addominale di volontario con steatosi epatica. Questa immagine è stata ottenuta con T1 "fuori-fase" alla ricerca di una "caduta di segnale" a livello del parenchima epatico che indica l'accumulo intra epatocitario di trigliceridi. La caduta di segnale è evidente come area più scura nella quale è stato posizionato il "volume di interesse", "VOI".

Nella figura B è invece rappresentato lo spettro dell'1H del volontario ottenuto dal sopraccitato VOI con il segnale dell'acqua (4.7 ppm) e dei residui -CH₂ delle catene alifatiche degli acidi grassi che costituiscono i trigliceridi (1.35 ppm)

Figura 2

l'iperinsulinemia e ha determinato una normalizzazione dell'insulina sensibilità (29).

Ruolo della NAFLD nella patogenesi del diabete di tipo 2: NAFLD e infiammazione

Un altro aspetto comune sia alla NAFLD che al diabete di tipo 2 è l'attivazione dell'infiammazione sistemica di basso grado determinabile a livello sistemico e modulata a livello del tessuto adiposo ma verosimilmente anche a livello del fegato stesso. Il fattore che è comune alle due condizioni e che giustifica l'insorgenza dei processi pro-infiammatori è rappresentato dall'aumentato flusso lipolitico che è in grado di attivare a livello intracellulare le vie metaboliche dell'infiammazione (NF-κB) (30). È importante sottolineare che in biopsie epatiche di individui con diabete di tipo 2 il grado di infiltrazione lipidica del fegato era proporzionale all'aumentata espressione di geni coinvolti nei processi di modulazione dell'infiammazione probabilmente a partire dai monociti/macrofagi (31). Si potrebbe ipotizzare che l'eccesso di acidi grassi o di loro metaboliti come diacilglicerolo, acilcoenzima A siano in grado di attivare IκB chinasi e NF-κB (32) localmente e che questo processo si rifletta a livello sistemico, come suggerito da alcuni studi nei modelli animali.

Evidenze epidemiologiche che associano la NAFLD all'incidenza del diabete di tipo 2

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che le transaminasi, ed in particolare le elevate ALT e γ-glutamyltransferasi (γ-GT), anche entro il range di normalità, si associano all'incidenza del diabete di tipo 2. Diversi studi prospettici hanno dimostrato che ALT e GGT elevate precedono la manifestazione del diabete (33,34). ALT predice l'insorgenza di diabete di tipo 2 indipendentemente dai fattori di rischio classici e dalla proteina C reattiva (35) e recentemente uno studio di popolazione su larga scala ha dimostrato che anche valori di poco superiori alla norma di ALT predicono la futura insorgenza di diabete (36).

L'uso di marcatori di NAFLD più solidi e robusti delle transaminasi come quelli morfologici (ecografici) predittori di diabete è meno frequentemente riportato in letteratura. In una coorte di individui Coreani la determinazione su base ecografica della NAFLD era predittiva di futuro diabete incidente (37) in modo simile a quello che è stato riportato in una popolazione di casi-controlli Cinese (38) e Giapponese (39). Più recentemente è stata posta l'enfasi sull'utilizzo di markers surrogati di NAFLD. In particolare Bedogni et al hanno proposto il "fatty liver index" (FLI) (40) (quest'ultimo basato sulla conoscenza di BMI, circonferenza vita, trigliceridi e GGT) e Balkau et al il "NAFLD fatty liver score" (41) e in entrambe queste coorti i surrogati predicevano la futura insorgenza del diabete.

NAFLD, diabete di tipo 2 e rischio cardiovascolare

L'importanza della NAFLD nella sindrome metabolica e nel diabete di tipo 2 è robusta (42) e per taluni autori la NAFLD viene considerata la compo-

Il riscontro di livelli serici elevati di alanina aminotransferasi (ALT) è poco comune nella popolazione sana, ma diventa frequente nei pazienti con diabete di tipo 2.

nente epatica della sindrome metabolica (43,44). Il suo ruolo viene però attualmente allargato alla prognosi generale del paziente con diabete; viene infatti ipotizzato che la NAFLD eserciti un effetto sul rischio cardiovascolare con un impatto sulla mortalità anche superiore a quello che potrebbe avere sull'evoluzione della malattia epatica (45,46).

NAFLD e disfunzione endoteliale

L'endotelio delle pareti delle arterie è un bersaglio dei fattori di rischio proaterosclerotici. La disfunzione endoteliale costituisce un processo fisiopatologico molto precoce nell'aterosclerosi. La risposta vasodilatatoria arteriosa, mediata dall'ossido nitrico rilasciato dalle cellule endoteliali, può essere sperimentalmente misurata in vivo nell'uomo in modo non invasivo dopo lo stress "di parete" indotto dall'occlusione arteriosa generata dal manicotto dello sfigmomanometro. Villanova et al. (47) hanno misurato questa risposta vasodilatatoria a livello dell'arteria brachiale in pazienti con NAFLD e hanno osservato una ridotta risposta rispetto a dei soggetti di controllo. Inoltre, siccome nei pazienti con NAFLD la diagnosi era basata sull'istologia della biopsia gli autori hanno dimostrato come il difetto fosse più marcato nei pazienti con NASH rispetto a coloro che avevano un "puro" fegato grasso.

Malattia coronarica in pazienti con diabete di tipo 2 e NAFLD

I dati morfologici relativi alla gravità di malattia coronarica nei pazienti con NAFLD presenti in letteratura non sono a tutt'oggi conclusivi. Lautamaki et al. (48) hanno riportato uno studio angiografico eseguito in 55 pazienti con diabete di tipo 2 segregati a seconda che avessero anche un elevato contenuto di trigliceridi intra-epatici o meno, e non hanno dimostrato una più severa malattia coronarica nei pazienti con NAFLD rispetto ai pazienti diabetici senza NAFLD. Più recentemente è stato riportato un lavoro eseguito in 29 soggetti con NAFLD comparati a 32 controlli paragonabili per caratteristiche antropometriche nei quali lo studio è stato eseguito mediante TC coronarica (49). In questo studio i pazienti con NAFLD hanno dimostrato una prevalenza maggiore di placche coronarie calcifiche e non, nonché di stenosi coronariche non ostruttive (34% vs 14%; $P < 0.01$) e la presenza di fegato grasso (quantificata in TC) era strettamente associata alla gravità della malattia coronarica indipendentemente dalla presenza o meno di sindrome metabolica e di markers di infiammazione.

Metabolismo energetico cardiaco in individui con NAFLD

Nello studio citato precedentemente da Lautamaki et al. (48) sono stati eseguiti anche studi mediante utilizzo della PET nei quali l'utilizzo del 2-deossi-2-[18 F]fluoro-D-glucosio ha permesso di valutare selettivamente l'uptake cardiaco di glucosio durante stimolo insulinico dimostrando che i pazienti diabetici con NAFLD avevano una resistenza insulinica cardiaca per il metabolismo del glucosio più marcata rispetto ai soggetti diabetici senza NAFLD. Anche studi di risonanza magnetica in spettroscopia del fosforo hanno dimostrato la presenza di alterazioni del metabolismo dei fosfati ad alta energia in individui con fegato grasso rispetto a soggetti di controllo comparabili per le stesse caratteristiche antropometriche (50).

Evidenze epidemiologiche che associano la NAFLD alla CVD

Rispondere a questa domanda implica la scelta del marcatore di NAFLD

che viene preso in considerazione: 1) indiretto, come le transaminasi e GGT, gli algoritmi surrogati che si basano sul calcolo matematico aggiustato per alcuni parametri biochimici, antropometrici o storici del paziente, 2) diretto, morfologico relativo al contenuto intra epatico di lipidi misurato mediante metodiche semi-quantitative (ecografia) o quantitative (risonanza magnetica in spettroscopia del ^1H o attenuazione in TC) o 3) diretto morfologico su biopsia con determinazione istologica dell'infiltrato infiammatorio e della eventuale fibrosi.

In letteratura sono disponibili diversi studi che prendono in considerazione la GGT serica ma il più significativo è rappresentato dallo British Regional Heart Study, uno studio prospettico con 6,997 uomini di età compresa tra i 40-59 anni senza storia pregressa di CVD gestiti dai loro "general practitioners" in 24 cittadine Britanniche e osservati per 24 anni. In questa coorte le GGT sono associate ad un aumentato rischio di ictus, malattia coronarica fatale e mortalità cardiovascolare indipendentemente da fattori di rischi classici (Score di Framingham) (51). Uno studio che si è basato sulla NAFLD identificata sulla base ecografica è uno studio di popolazione di 1637 individui Giapponesi nei quali il rischio di malattia coronarica non fatale, ictus ischemico ed emorragico si associavano alla NAFLD indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari tradizionali durante i 5 anni di osservazione (52). Una durata simile ha avuto lo studio Verona in una coorte di 248 pazienti con diabete di tipo 2 e 496 controlli comparabili per caratteristiche antropometriche che non avevano CVD al basale ma hanno avuto più frequentemente morte cardiovascolare, infarto del miocardio non fatale, ictus ischemico e procedure di rivascolarizzazione se avevano NAFLD (53). Risultati simili sono stati riportati sempre utilizzando la metodica ultrasonografica dal Valpolicella Heart Study (54) e dallo Study of Health in Pomerania (55).

Nel Diabetes Heart Study 623 individui sono stati studiati mediante metodica TC e la steatosi epatica è stata definita come attenuazione fegato:milza < 1. In questo studio è stata accuratamente misurata anche la quota di tessuto adiposo viscerale, sottocutaneo nonché lo score di calcificazione sia nel distretto coronarico che carotideo e il distretto carotideo con ecografia. Gli autori riportano una mancanza di associazione tra l'attenuazione fegato:milza e i surrogati intermedi di malattia cardiovascolare (56). Nello studio Dijon, 101 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati studiati utilizzando la ^1H -MRS epatica per la determinazione del contenuto intra epatico dei trigliceridi e l'ecografia per la determinazione dell'Intima-Media-Thickness carotidea in assenza di una significativa associazione tra i due parametri (57). Questo studio è però in contrasto con i dati proposti precedentemente da Targher et al. (58) in una popolazione molto simile nella quale però la presenza di NAFLD è stata oggettivata mediante biopsia epatica e nella quale non solo si trovava un'associazione tra NAFLD e IMT (58) ma anche un IMT più elevata nei pazienti con NASH rispetto a coloro con steatosi epatica semplice (46).

Più recentemente utilizzando il sopra citato FLI (40) abbiamo dimostrato nello studio di popolazione Cremona della durata del periodo di osservazione di 15 anni che individui con FLI più elevato non solo era più elevata la mortalità epatologica (cirrosi e HCC) ma anche la mortalità per tutte le cause, quella cardiovascolare e quella per cancro (59), anche se l'inclusione del surrogato di insulino resistenza HOMA-IR nell'analisi multivariata eliminava il FLI come predittore indipendente per le cause di morte non epa-

tologiche a suggerire la stretta connessione degli effetti lungo termine tra NAFLD ed insulino resistenza.

Ruolo del diabete di tipo 2 nella storia naturale della NAFLD

Allo scopo di chiarire le interazioni che esistono tra NAFLD e diabete di tipo 2 dobbiamo completare la visione che non solo la NAFLD costituisce fattore patogenetico del diabete e delle sue complicanze macrovascolari, ma che in un circolo vizioso il diabete può peggiorare la prognosi epatologica del paziente con NAFLD.

Aspetti fisiopatologici

Originariamente è stato proposto che il danno epatico nei pazienti con NAFLD fosse generato secondo una serie di eventi denominata "two-hits hypothesis" (60). In questa visione il primo insulto sarebbe rappresentato dall'accumulo di trigliceridi nel citoplasma epatocitario che genererebbe a sua volta uno stato di insulino-resistenza sistemica. Il secondo insulto sarebbe rappresentato dallo stress ossidativo conseguente all'accumulo prolungato del substrato con alterato metabolismo degli acidi grassi e disfunzione mitocondriale che determinerebbe la genesi di radicali liberi e i prodotti della perossidazione lipidica con danno di membrana e apoptosi epatocellulare che a sua volta sosterebbe il processo infiammatorio locale che amplificherebbe il processo patologico.

Più recentemente sono stati proposti modelli più complessi detti "multi-hits" che prevedono l'eccessivo flusso lipolitico dal tessuto adiposo verso il fegato, e l'ostruzione venulare epatica come elementi fondamentali che possono portare alla cirrosi epatica (61). Tilg and Moschen hanno proposto l'ipotesi degli "multiple parallel hits" (62) che enfatizza il ruolo di molti e diversi processi che possono contribuire allo sviluppo dell'infiammazione epatica (eventualmente anche con il contributo della flora batterica intestinale e i suoi prodotti e del tessuto adiposo). Sono due gli aspetti prognostici epatologici principali che possono affliggere un paziente con diabete di tipo 2: l'evoluzione a cirrosi e l'insorgenza di HCC.

I pazienti con diabete sono spesso sovrappeso/obesi e le adipochine che il tessuto adiposo è in grado di produrre possono mediare i processi di fibrogenesi epatica. In particolare, obesità, diabete e NAFLD possono generare nei loro processi di interazione un cocktail di eventi che scatena l'apoptosi che a sua volta media i processi di infiammazione e fibrosi epatica (63); tra questi eventi contribuiscono non solo l'insulino resistenza, la steatosi e lo stress ossidativo, ma anche il sovraccarico di ferro, l'azione di adipocitochine, il danno di DNA e lo stress del reticolo endoplasmatico (64).

Inoltre, se è vero che la maggior parte dei casi di HCC si manifesta come conseguenza dell'infezione da virus dell'epatite B o C, in circa la metà dei casi viene ipotizzato un ruolo dell'obesità e del diabete di tipo 2, grazie all'azione favorente l'evoluzione a NASH (65).

Gli stessi fattori sopra descritti ad azione pro-fibrogenetica possono mediare un ruolo pro-carcinogenetico. In particolare, fosfatidilinositolo 3-chinasi

Inoltre, se è vero che la maggior parte dei casi di HCC si manifesta come conseguenza dell'infezione da virus dell'epatite B o C, in circa la metà dei casi viene ipotizzato un ruolo dell'obesità e del diabete di tipo 2, grazie all'azione favorente l'evoluzione a NASH.

(PI3K)/fosfatasi e l'asse PTEN/Akt possono essere influenzati da tale alterato sistema con uno squilibrio favorente la crescita tessutale, la sopravvivenza, l'apoptosi e la differenziazione. In particolare PTEN un "soppressore" tumorale, che è tipicamente disregolato in condizioni come l'obesità, insulino resistenza e diabete di tipo 2 costituisce la via metabolica che sembra essere oggi maggiormente coinvolta nella patogenesi dell'HCC (66). Questo è un aspetto importante perché alcuni studi sembrano suggerire che l'approccio terapeutico che si instaura nei pazienti con diabete di tipo 2 potrebbe avere una ricaduta sulla prognosi epatologica dei pazienti diabetici con l'insulina e le strategie pro-secretorie che aumentino il rischio di HCC mentre gli insulino sensibilizzati che la riducono (67,68).

Evidenze cliniche ed epidemiologiche: diabete e cirrosi

Sono soprattutto i dati basati su studi di popolazione Americana di molti anni fa che suggeriscono che il diabete, o anche condizioni più precoci di dis-glicemia come l'intolleranza al carico orale di glucosio, o ancora l'obesità, aumenta il rischio di progressione della fibrosi e di mortalità epatologica tra coloro che hanno una diagnosi di NAFLD (69). Anche i nostri dati di popolazione della regione Veneto suggeriscono l'importanza dell'impatto del diabete sulla mortalità epatologica, anche e soprattutto nei primissimi anni dopo l'insorgenza della malattia (1,2). Questo impatto prognostico sfavorevole del diabete sarebbe addirittura più importante rispetto alla presenza di cirrosi stessa al basale (70,71). Infatti la cirrosi criptogenica, che è largamente associata al diabete, costituisce la terza condizione di indicazione al trapianto di fegato negli Stati Uniti (72).

Diabete e HCC (e colangiocarcinoma)

I dati di prognosi epatologica nei pazienti con diabete sono supportati da molti reports (73) che associano il diabete a HCC (74). A tutt'oggi rimane ancora da chiarire quale sia il ruolo del diabete nella esatta sequenza di eventi patogenetici del HCC. Non è infatti chiaro se l'associazione tra HCC e diabete sia indipendente da altri fattori o passi necessariamente dalla condizione di spiccata fibrosi/cirrosi. Secondo alcuni autori infatti, l'insorgenza di HCC nel paziente con diabete si può manifestare anche in assenza di un precedente passaggio da fibrosi/cirrosi (75,76).

Alcuni dati sembrano inoltre suggerire nei pazienti con NAFLD e diabete/insulino resistenza un rischio più elevato non solo di HCC ma anche di colangiocarcinoma (77).

Diabete e HCV

La prevalenza dell'infezione da virus HCV è più elevata tra i pazienti affetti da diabete che nella popolazione generale ed in particolare la presenza di anticorpi anti HCV è pari al 4.2% tra i diabetici rispetto all'1.6 della popolazione generale (78,79). Questa osservazione è da interpretare in relazione al fatto che pazienti con infezione da HCV sono più predisposti a sviluppare diabete ad esempio rispetto a pazienti che hanno l'infezione da HBV (20% vs 10% circa) suggerendo un effetto specifico dell'infezione da HCV (80). È possibile che questa predisposizione specificatamente legata all'HCV dipenda dalla sua capacità di interferire sul signalling del substrato del recettore insulinico (81), ma è anche noto che dei possibili genotipi dell'HCV, il genotipo 3 potrebbe essere il più importante presumibilmente per la sua capacità di indurre spiccata insulino resistenza (82) in associazione a elevati

La prevalenza dell'infezione da virus HCV è più elevata tra i pazienti affetti da diabete che nella popolazione generale ed in particolare la presenza di anticorpi anti HCV è pari al 4.2% tra i diabetici rispetto all'1.6 della popolazione generale.

livelli di TNF-alpha e ridotti livelli di adiponectina che rendono questi pazienti particolarmente predisposti a sviluppare importante steatosi epatica. Non bisogna neppure dimenticare la possibilità di interazione tra l'infezione da HCV e il suo trattamento con interferone e l'insorgenza del diabete.

Diabete e insufficienza epatica acuta

La stretta connessione tra diabete e malattie epatiche è sostenuta anche e dai dati epidemiologici che associano il diabete all'insufficienza epatica acuta e non solo alle malattie epatologiche croniche sopra descritte. L'incidenza di insufficienza epatica infatti è più elevata nei pazienti con diabete rispetto alla popolazione generale (2.31 vs, 1.44 per 10,000 persone-anno) (83). In questa associazione gioca un ruolo fondamentale la terapia farmacologica utilizzata nel trattamento del diabete (84) e la sua potenziale tossicità epatica rimane ancora da chiarire.

Diabete ed epatopatia cronica

La NAFLD è una condizione di rischio elevato di futura insorgenza di diabete di tipo 2 e delle complicanze macro-vascolari ad esso associate

- NAFLD è associata ad insulino resistenza sistemica particolarmente marcata nei pazienti con cirrosi
- 20% dei pazienti con NAFLD/NASH hanno diabete
- 80% dei pazienti con cirrosi hanno diabete o IGT
- la malattia cardiovascolare è la causa principale di morte nei pazienti con NAFLD avanzata
- l'incidenza di eventi cardiovascolari è > nella NAFLD indipendentemente dai fattori di rischio cardiovascolari tradizionali e dalla sindrome metabolica

Il diabete è una condizione di rischio elevato sia di epatopatia cronica metabolica severa (NASH) sia di evoluzione o insorgenza indipendente di fibrosi e HCC

- 50% dei pazienti diabetici hanno NAFLD
- il rischio di fibrosi e HCC è più alto se il paziente è diabetico e diabetico obeso
- i pazienti con diabete di tipo 2 e transaminasi persistentemente elevate dovrebbero eseguire screening per epatiti virali ed in particolare anti-HCV

Box 1

Implicazioni terapeutiche nel paziente con diabete di tipo 2 ed epatopatia cronica

La severità della malattia diabetica e quella della malattia epatica influenza l'approccio alla terapia del diabete. Sono pochi i clinical trias randomizzati che si sono occupati della gestione del paziente diabetico con malattia epatica e con numero di pazienti molto piccolo. Le implicazioni non sono

solo da riferire all'efficacia terapeutica ma anche ai potenziali effetti collaterali ed eventi avversi che peggiorano la prognosi epatologica del paziente o che a sua volta la malattia epatica può condizionare a livello sistemico.

Intervento nutrizionale

NAFLD

L'intervento nutrizionale con dieta ipocalorica riduce la stasi epatica e migliora la sensibilità insulinica epatica nei pazienti con diabete di tipo 2 (85) ma la sua efficacia nel tempo è a tutt'oggi da stabilire. Una dieta ipocalorica a ridotto contenuto di carboidrati piuttosto che a ridotto contenuto di lipidi capace di determinare una riduzione ponderale di 1 kg alla settimana sembra essere un approccio appropriato (86,87). Rimane da stabilire che una Dieta Mediterranea ricca in carboidrati complessi, acidi grassi mono-insaturi, moderate quantità di vino e basso contenuto di carne rossa potrebbe essere appropriata per i pazienti diabetici con NAFLD (88).

L'alcool dovrebbe essere evitato non solo per la sua tossicità epatica ma anche per la sua densità calorica, nonché per le potenziali interazioni farmacologiche con i farmaci per la cura del diabete, specialmente con le sulfoniluree (89).

Malattia epatica avanzata

La maggioranza dei pazienti con malattia epatica severa è affetto da malnutrizione energetico-proteica. In questi pazienti la cura del diabete è frequentemente complicata o comunque deve tener conto dallo scarso stato nutrizionale che caratterizza il paziente. L'intervento nutrizionale in questo caso deve quindi essere volto a identificare e migliorare i deficit nutrizionali che affliggono questi pazienti.

Terapia farmacologica

Nella maggioranza dei pazienti con malattia epatica la terapia del diabete non differisce da quella dei pazienti senza malattia epatica. Anche se esiste il dubbio teorico che l'alterato metabolismo dei farmaci indotto dalla epatopatia possa rappresentare un problema di sicurezza, ad oggi solo i pazienti con insufficienza epatica conclamata caratterizzati dalla presenza di ascite, alterata coagulazione ed encefalopatia hanno evidentemente un alterato metabolismo dei farmaci. Non esiste neppure evidenza che i pazienti con malattia epatica siano più predisposti ad epatotossicità farmaco-indotta in acuto (90). E' importante comunque ricordare la pochezza dei dati presenti in letteratura in riferimento all'impatto che la terapia farmacologica possa avere sulla evoluzione e severità della malattia epatica nel tempo in condizioni di cronicità.

Metformina

La terapia di prima scelta del diabete, la metformina, non è controindicata nel paziente con NAFLD anche se aveva inizialmente dimostrato qualche beneficio nei pazienti con epatopatia steatosica (91) la sua reale efficacia nel determinare una riduzione del contenuto intraepatico di trigliceridi rimane controversa (92) ed è dimostrato non avere alcun effetto sull'istologia del fegato e non deve essere raccomandata per la terapia della NAFLD. Nei pazienti con cirrosi, sono recenti le osservazioni di un miglior "hard" outcome in termini di sopravvivenza in pazienti con cirrosi HCV-correlata trattati con metformina rispetto alle altre strategie anti iperglicemiche (compreso il

La terapia di prima scelta del diabete, la metformina, non è controindicata nel paziente con NAFLD anche se aveva inizialmente dimostrato qualche beneficio nei pazienti con epatopatia steatosica.

solo intervento nutrizionale) (67). Questi studi sono molto interessanti perché anche se eseguiti in un numero ridotto di pazienti hanno garantito un lungo periodo di osservazione e hanno generato notevoli differenze tra il gruppo in metformina vs. quello in qualsiasi altro intervento terapeutico. DA ultimo si deve ricordare che esiste una controindicazione relativa generale all'utilizzo di metformina nei pazienti con malattia epatica avanzata (perché comune a rischio di ipossiemia) perché potrebbe predisporre ad acidosi lattica.

Sulfoniluree

Le sulfoniluree sono generalmente sicure nei pazienti con epatopatia, ma non sono patogeneticamente efficaci nel correggere l'insulino resistenza e i difetti di secrezione tipici del diabete. Per questo motivo potrebbero essere preferite le sulfoniluree ad emivita breve anche se, specialmente nei pazienti con cirrosi avanzata, la difficoltà a contrastare gli eventi ipoglicemici secondaria alla malattia epatica, impone quando questo tipo di trattamento viene scelto, un attento controllo della risposta alla terapia in termini di auto-monitoraggio della glicemia da parte del paziente.

Inibitori alpha-glucosidasi

L'acarbiosio può causare lieve e reversibili incrementi dei livelli di ALT e più raramente malattia epatica severa (93). A dispetto di ciò più recentemente nel tempo si è osservato che potrebbe essere di particolare utilità nei pazienti diabetici con malattia epatica perché riducendo la digestione e quindi l'assorbimento di glucosio potrebbe essere di aiuto nel contrastare l'iperglicemia post-prandiale che affligge questi pazienti. E' stato riportato un clinical trial in cui l'acarbiosio è stato introdotto a pazienti con diabete di tipo 2 e cirrosi non scompensata in terapia insulinica con miglioramento sia della glicemia a digiuno che di quella post-prandiale (94) e un altro trial controllato contro placebo in pazienti con encefalopatia epatica, nei quali l'acarbiosio migliorava emoglobina glicosilata e glicemia a digiuno e post-prandiale accompagnati anche da una riduzione dell'ammonio circolante che è stato giustificato come dovuto alla potenziale selezione di batteri saccharolitici invece che proteolitici (95).

Tiazolidinedioni

Il pioglitazone potrebbe essere utile nella terapia della NAFLD proprio per la sua azione insulino-sensibilizzante in relazione al fatto che nella NAFLD il deficit di azione insulinica è l'aspetto metabolico più eclatante. Il dubbio di utilizzo di questa classe di farmaci in relazione alla epatotossicità scatenata dal capostipite troglitazone ritirato dal mercato proprio per questa ragione non sembra aver motivo di essere in relazione al pioglitazone, l'unico principio attivo di questa classe ancora disponibile sul mercato. Questo perché negli studi clinici randomizzati la terapia con pioglitazone si è associata ad incremento delle transaminasi comparabile a quello osservato nel gruppo in placebo o in alcuni casi una riduzione (96). Negli ultimi anni, il pioglitazone si è imposto come strumento farmacologico di trattamento della NAFLD per la sua capacità di ridurre il contenuto intraepatico di trigliceridi

di, di ridurre le degenerazioni epatocitarie e di ridurre l'infiltrato infiammatorio in almeno due clinical trial randomizzati (97,98).

Da ultimo è abbastanza recente il report secondo il quale l'uso del pioglitazone (e del rosiglitazone) nei pazienti diabetici si è associato ad un rischio ridotto di cancro del fegato rispetto ad altre strategie terapeutiche (68). Questo studio è stato generato dall'analisi di dati relativi a 606583 pazienti di Taiwan con diabete di tipo 2 senza storia di cancro al basale posti in terapia nel 2000 e rivalutati nel 2007.

Inibitori di DPP4

I livelli serici di DPP-4 sono elevati nei pazienti con cirrosi epatica (99) e si ritiene già da molti anni che la ragione sia un'aumentata espressione specifica proprio a livello epatico (100). Più recentemente è stato dimostrato che i livelli di DPP-4 serici sono aumentati anche nei pazienti con epatopatia HCV-correlata (101) e NAFLD (102).

Alcuni studi su modelli animali suggeriscono che la terapia con sitagliptin (103) e linagliptin (104) possano determinare un miglioramento della steatosi ma i dati attualmente disponibili nell'uomo sono pochi. Uno studio riporta un miglioramento delle transaminasi e della degenerazione balloniforme in pazienti con diabete di tipo 2 e NAFLD in terapia con Sitagliptin (105); il pregio dello studio è il disegno longitudinale e il read-out basato sulla biopsia epatica, ma deve essere enfatizzato in fatto che non è stato controllato con un gruppo di controllo e il numero di pazienti era piuttosto contenuto (n=15). In particolare per Linagliptin, che non ha un organo rilevante per la sua metabolizzazione essendo eliminato prevalentemente immodificato, non è necessario aggiustare il suo dosaggio nei pazienti diabetici eventualmente epatopatici anche con grado maggiore di severità dell'epatopatia cronica (106).

GLP1-RA

Il razionale di utilizzo dei GLP1RA è sostenuto dal fatto che nei modelli animali il recettore specifico espresso a livello epatocitario è down-regolato e dal fatto che la terapia con GLP1-RA induce un miglioramento dell'espressione di geni coinvolti nel metabolismo ossidativo degli acidi grassi e migliora l'insulino sensibilità epatica (107). A tutt'oggi però, come per i DPP4-inibitori, i dati disponibili in vivo nell'uomo sono scarsi. A nostra conoscenza esiste un singolo report di somministrazione non controllata sia di Exenatide che di Liraglutide in un gruppo di 25 soggetti diabetici obesi nei quali il trattamento ha indotto una riduzione del 25% del contenuto intra epatico di trigliceridi misurato mediante 1H MRS (108).

Insulina

La terapia con insulina è necessaria in pazienti con malattia epatica scompensata, ma il fabbisogno insulinico e le modalità di somministrazione possono variare da paziente a paziente e nelle diverse fasi della malattia epatica e quindi nella storia del singolo paziente. In molti pazienti per esempio

il fabbisogno insulinico che per molto tempo può essere stato molto elevato per la marcata condizione di insulino resistenza (109) può ridursi anche improvvisamente per la ridotta capacità funzionale del fegato di produrre glucosio tramite la via gluconeogenetica e glicogenolitica. Per questi pazienti è quindi necessaria un'attenta sorveglianza delle glicemie giornaliere per adattare prontamente il fabbisogno insulinico. Nei pazienti con encefalopatia nei quali la dieta è generalmente caratterizzata da alto contenuto di carboidrati, si può spesso osservare iperglicemia post-prandiale che richiede selettivamente l'utilizzo di analoghi rapidi dell'insulina ai pasti.

Terapie concomitanti nel paziente con diabete di tipo 2

Le statine sono comunemente utilizzate nei pazienti con diabete di tipo 2 in prevenzione cardiovascolare primaria/secondaria e terziaria. L'uso di questi farmaci può determinare un piccolo ma transitorio incremento delle transaminasi (110). Il fegato però si adatta con il proseguimento della terapia e non ci sono conseguenze nel lungo termine. Epatotossicità severa e insufficienza epatica da statina sono eventi molto rari (110) e alcuni dati sembrano suggerire un effetto epatoprotettivo in pazienti con transaminasi elevate basamente in pazienti con infezioni HCV-correlate (111). Attualmente i dati a disposizione se non controindicano l'utilizzo delle statine nei pazienti con NAFLD, non indicano neppure il loro utilizzo per il trattamento della epatopatia anche se rimane forte l'indicazione in relazione al rischio vascolare dei pazienti con NAFLD come descritto nello specifico paragrafo.

Gli ACE inibitori sono stati implicati nella possibilità di causare insufficienza epatica fulminante per reazioni epatocellulari ma anche colestatiche (112,113). In modo simile il losartan è stato associato a epatotossicità (114) ma nello stesso tempo è stato utilizzato per il trattamento della NAFLD (115). Non ci sono però raccomandazioni per il monitoraggio degli eventi idiosincrasici sopra descritti.

Anche l'acidoacetilsalicilico è potenzialmente epatotossico, ma solo a dosi elevate e non per quelle comunemente utilizzate nei pazienti con diabete per la prevenzione cardiovascolare.

Problemi aperti: l'identificazione del paziente con fibrosi avanzata

La storia naturale della NAFLD può avere percorsi molto diversi. La semplice steatosi "pura", il "fatty liver" costituisce una condizione clinica benigna mentre la presenza di NASH può evolvere verso condizioni cliniche di malattia epatica severa. Il problema quindi è di tipo diagnostico e si basa sulle indagini da effettuare per stabilire il livello di severità della malattia epatica. E' noto che l'unica procedura diagnostica sufficientemente sensibile e specifica è rappresentata dall'indagine istologica della biopsia epatica. Ciononostante i costi, le potenziali complicanze, l'errore nell'ottenere il campione rendono la procedura poco utilizzata (116). La determinazione delle transaminasi e le metodiche imaging (ecografiche, elastografiche, TC e RM) non sono solide per stabilire la presenza di steatoepatite e fibrosi epatica (117).

La terapia con insulina è necessaria in pazienti con malattia epatica scompensata, ma il fabbisogno insulinico e le modalità di somministrazione possono variare da paziente a paziente e nelle diverse fasi della malattia epatica e quindi nella storia del singolo paziente.

Attualmente i dati a disposizione se non controindicano l'utilizzo delle statine nei pazienti con NAFLD, non indicano neppure il loro utilizzo per il trattamento della epatopatia anche se rimane forte l'indicazione in relazione al rischio vascolare dei pazienti con NAFLD.

Forme di epatopatia steatosica

In questo paragrafo si vuole ricordare che quando nel paziente con diabete di tipo 2 viene identificata la presenza di sospetta NAFLD (generalmente grazie all'esecuzione dell'ecografia addominale o alle transaminasi "mosse") è necessario escludere la presenza delle più comuni cause di epatopatia cronica secondaria (Box 2) che possono presentarsi con steatosi macro- o micro-vescicolare.

Forme comuni di epatopatia steatosica

Forme macrovescicolari

- abuso di alcool (consumo > 21 nell'uomo e > di 14 nella donna alla settimana di bevande alcoliche) (116)
- emocromatosi (la ferritina modestamente/moderatamente aumentata può essere presente nella NAFLD)
- epatopatie croniche virali (HCV, in particolare genotipo 3)
- lipodistrofia congenita
- nutrizione parenterale, malnutrizione e/o digiuno prolungato
- abetalipoproteinemia
- malattia di Wilson
- farmaci (amiodarone, metotrexate, tamoxifene, corticosteroidi)

Forme microvescicolari

- Sindrome di Reye
- Farmaci (valproato, antiretrovirali)
- Lipodistrofia acquisita (farmaci antiretrovirali)
- Fegato grasso acuto in gravidanza
- Sindrome HELLP
- malattie epatiche autoimmuni (con elevate transaminasi e globuline)
- deficit enzimatici del metabolismo degli acidi grassi (geneticamente determinati)

Box 2

Fattori di rischio della NAFLD

Inoltre, i fattori di rischio della NAFLD che devono poi essere presi in considerazione perché potenzialmente trattabili sono elencati nel Box 3 e sono definiti come stabiliti o emergenti.

I fattori di rischio per NAFLD

Fattori di rischio stabiliti

- Obesità
- Diabete tipo 2
- Dislipidemia
- Sindrome metabolica

Fattori di rischio emergenti

- Sindrome Ovaio Policistico
- Ipotiroidismo
- Ipogonadismo
- Ipopituitarismo
- Sindrome apnee notturne
- Resezione pancreato-duodenale

Box 3

I surrogati di fibrosi avanzata

E' necessario ricordare in area diabetologica che la presenza di sindrome metabolica è un robusto predittore di steatoepatite per cui la persistente alterazione dei parametri biochimici in un paziente diabetico con NAFLD può determinare indicazione alla biopsia epatica, soprattutto quando non si può escludere la presenza competitiva (non escl-

ubile sulla base delle indagini cliniche) di una delle condizioni descritte nel Box 2.

Proprio in relazione alle difficoltà diagnostiche e alle difficoltà a porre indicazione alla procedura diagnostica bioptica, esiste un'area di grande interesse volta a cercare di identificare un surrogato di NASH che si possa ottenere in modo semplice e non invasivo.

Sono stati identificati il NAFLD fibrosis score (algoritmo che si basa sulla conoscenza di età, BMI, iperglicemia, conta piastrine, albumina, rapporto AST/ALT) secondo la formula disponibile su <http://nafl-d-score.com> (118). Questo score identifica due cut-offs al di sotto dei quali la sensibilità e specificità di escludere la fibrosi avanzata è rispettivamente del 90% e 60% e al di sopra del quale la sensibilità e specificità di identificare la presenza di fibrosi avanzata è del 67% e 97% rispettivamente.

Esiste poi l'Enhanced Liver Fibrosis Panel (ELF Panel) che si basa sulla determinazione plasmatica di acido ialuronico, TIMP-1, PIIINP e che si caratterizza per sensibilità e specificità rispettivamente dell'80% e del 90% per identificare paziente con fibrosi avanzata (118,119).

La determinazione della citocheratina-18 plasmatica è stato riportato essere un potenziale e promettente biomarker (118,119), ma a tutt'oggi non esiste un cut-off sufficientemente sensibile e specifico per stabilire la presenza di fibrosi avanzata.

L'elastografia che misura la consistenza (rigidità e durezza) epatica in modo non invasivo si è mostrato un valido strumento nelle forme secondarie a infezione HBV e HCV. Per la NAFLD la presenza di un significativo spessore della plica adiposa sottocutanea come si riscontra molto spesso nei pazienti diabetici e obesi o con sindrome metabolica rendono la metodica poco sensibile a mano a mano che la si usa in range di BMI crescenti (116).

Surrogati di fibrosi avanzata in studio

- NAFLD fibrosis score
- ELF panel
- Elastografia
- Citocheratina-18

Box 4

Conclusioni

Il diabete di tipo 2 si associa a numerose epatopatie o disordini epatici che vanno dalle alterazioni dei livelli circolanti delle transaminasi, steatosi epatica, steatoepatite, fibrosi/cirrosi, HCC e colangiocarcinoma per arrivare all'insufficienza epatica acuta, senza dimenticare la colelitiasi. Esiste anche un'associazione a tutt'oggi non meglio spiegata tra diabete di tipo 2 e epatopatia da HCV. Questa associazione è corresponsabile della cattiva prognosi cardiovascolare e metabolica dei pazienti con diabete e sindrome metabolica da un lato e della cattiva prognosi epatologica dei pazienti con diabete.

A dispetto di questa stretta relazione tra epatopatia e diabete le implicazioni relative alla terapia del diabete da un lato e dell'epatopatia dall'altro sono poche a meno che il paziente non sia affetto da insufficienza epatica scompensata.

E' possibile che queste scarse implicazioni nella terapia del paziente diabetico con NAFLD dipendano semplicemente dalla paucità di questi dati e rimane alto il bisogno di studi di lunga durata e placebo controllati che aiu-

tino a chiarire gli effetti a breve e lungo termine sul diabete, le sue complicanze micro e macrovascolari nonché sulle complicanze epatologiche delle diverse strategie terapeutiche anti iperglicemia. I pochi studi che cominciano a rendersi disponibili in letteratura sono, da questo punto di vista, molto promettenti.

Referenze

1. Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G et al Type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (Suppl 2): 24-7.
2. De Marco R, Locatelli F, Zoppini G et al Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 1999;22:756-61.
3. Der Diabetes Mellitus. In Naunyn B. *Nothnagels Handbuch*. Wien: A. Holder, 1906.
4. Perseghin G, Mazzaferro V, Sereni LP et al. Contribution of reduced insulin sensitivity and secretion to the pathogenesis of hepatogenous diabetes: effect of liver transplantation. *Hepatology* 2000; 31: 694-703.
5. Megyesi C, Samols E, Marks V. Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease. *Lancet* 1967;2:1051-1056.
6. Conn HO, Schreiber W, Elkington SG et al. Cirrhosis and diabetes. Increased incidence of diabetes in patients with Laennec's cirrhosis. *I. Am J Dig Dis* 1969;14:837-852.
7. Conn HO, Schreiber W, Elkington SG. Cirrhosis and diabetes. Association of impaired glucose tolerance with portal-systemic shunting in Laennec's cirrhosis. *Am J Dig Dis* 1971;16:227-239.
8. Gentile S, Loguercio C, Marmo R et al Incidence of altered glucose tolerance in liver cirrhosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1993;22:37-44.
9. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease; A Feature of the Metabolic Syndrome. *Diabetes* 2001; 50:1844-1850.
10. Belcher G, Schemthaler G: Changes in liver tests during 1-year treatment of patients with type 2 diabetes with pioglitazone, metformin or gliclazide. *Diabet Med*; 2005; 22:973-979.
11. Lebovitz HE, Kreider M, Freed MI: Evaluation of liver function in type 2 diabetic patients during clinical trials: evidence that rosiglitazone does not cause hepatic dysfunction. *Diabetes Care* 2002; 25:815-821.
12. Angulo P. Non-Alcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 1221-1231.
13. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3023-8.
14. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia* 2005;48:634-42.
15. Pietilainen KH, Rissanen A, Kaprio J et al Acquired obesity is associated with increased liver fat, intra-abdominal fat, and insulin resistance in young adult monozygotic twins. *Am J Physiol*. 2005;288:E768-74.
16. Petersen KF, Dufour S, Befroy D et al Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54:603-8.
17. Ryysy L, Häkkinen A-M, Goto T et al Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2000;49:749-58.
18. Hwang J-H, Stein DT, Barzilai N et al Increased intrahepatic is associated with peripheral insulin resistance: in vivo MR imaging and spectroscopy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:E1663-9.
19. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M et al Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007;133:496-506.
20. Stefan N, Kantartzis K, Machann J et al Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 68: 1609-1616, 2008.
21. Perseghin G, Bonfanti R, Magni S et al Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;291:E697-703.
22. Petersen KF, Arioglu Oral E, Dufour S et al Leptin reverses insulin resistance and hepatic steatosis in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2002;109:1345-50.
23. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med* 1999;107:450-5.
24. Perseghin G, Caumo A, Lattuada G et al Elevated fasting plasma C-peptide occurs in non-diabetic individuals with fatty liver irrespectively of insulin resistance. *Diabet Med*. 2009;26:847-54.
25. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R et al Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3490-7.
26. Kotronen A, Vehkavaara S, Seppälä-Lindroos A et al Effect of liver fat on insulin clearance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;293:E1709-15.
27. Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M et al Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology*. 2008;135:122-30.
28. Battezzati A, Terruzzi I, Perseghin G et al. Defective insulin action on protein and glucose metabolism during chronic hyperinsulinemia in subjects with benign insulinoma. *Diabetes* 1995;44:837-44.

29. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE et al Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 1998;28:141-9.
30. Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes* 2003;52:2882-7.
31. Westerbacka J, Kolak M, Kiviluoto T et al. Genes involved in fatty acid partitioning and binding, lipolysis, monocyte/macrophage recruitment, and inflammation are overexpressed in the human fatty liver of insulin-resistant subjects. *Diabetes* 2007;56:2759-65.
32. Perseghin G, Petersen KF, Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance; potential links with inflammation. *Int J Obes* 2003;27:S6-S11.
33. André P, Balkau B, Born C et al. Hepatic markers and development of type 2 diabetes in middle aged men and women: a three-year follow-up study. The D.E.S.I.R. Study. (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome). *Diabetes Metab*. 2005;31:542-50.
34. Fraser A, Thinggaard M, Christensen K, Lawlor DA. Alanine aminotransferase, gamma-glutamyl-transferase (GGT) and allcause mortality: results from a population-based Danish twins study alanine aminotransferase, GGT and mortality in elderly twins. *Liver Int*. 2009;29:1494-9.
35. Sattar N, Scherbakova O, Ford I et al. Elevated alanine aminotransferase predicts new-onset type 2 diabetes independently of classical risk factors, metabolic syndrome, and C-reactive protein in the west of scotland coronary prevention study. *Diabetes* 2004;53:2855-60.
36. Shlomai A, Kariv R, Leshno M et al Large-scale population analysis reveals an extremely low threshold for "non-healthy" alanine aminotransferase that predicts diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25:1687-91.
37. Kim CH, Park JY, Lee KU et al Fatty liver is an independent risk factor for the development of type 2 diabetes in Korean adults. *Diabet Med*. 2008;25:476-781.
38. Fan JG, Li F, Cai XB et al Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:1086-91.
39. Shibata M, Kihara Y, Taguchi M et al Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care*. 2007;30:2940-4.
40. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33.
41. Balkau B, Lange C, Vol S, Fumeron F, Bonnet F for Group Study D.E.S.I.R. Nine-year incident diabetes is predicted by fatty liver indices: the French D.E.S.I.R. study. *BMC Gastroenterology* 10:56, 2010.
42. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F et al Habitual physical activity is associated with the intra-hepatic fat content in humans. *Diabetes Care* 30: 683-688, 2007.
43. Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G. Obesity-associated liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: Suppl 1:S74-S80.
44. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28:27-38.
45. Perseghin G. The role of non alcoholic fatty liver disease in cardiovascular disease. *Dig Dis* 28: 210-213, 2010.
46. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of Cardiovascular Disease in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341-50.
- 47) Villanova N, Moscatiello S, Ramilli S et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:473-480.
- 48) Lautamaki R, Borra R, Iozzo P, et al: Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291:E282-E290.
49. Assy N, Djibre A, Farah R et al Presence of coronary plaques in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Radiology* 2010; 254: 393-400.
50. Perseghin G, Lattuada G, De Cobelli F, et al: Increased mediastinal fat and impaired left ventricular energy metabolism in young men with newly found fatty liver. *Hepatology* 2008; 47: 51-58.
51. Wannamethee SG, Lennon L, Shaper AG: The value of gamma-glutamyltransferase in cardiovascular risk prediction in men without diagnosed cardiovascular disease or diabetes. *Atherosclerosis* 2008; 201:168-175.
52. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:1579-84.
53. Targher G, Bertolini L, Poli F, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54:3541-6.
54. Targher G, Bertolini L, Rodella S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30:2119-21.
55. Haring R, Wallaschofski H, Nauck M et al Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl-transpeptidase levels. *Hepatology* 2009;50:1403-11.
56. McKimmie RL, Daniel KR, Carr J, et al: Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the diabetes heart study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 3029-3035.
57. Petit JM, Guiu B, Terriat B et al: Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4103-4106.
58. Targher G, Bertolini L, Padovani R, et al: Relations between carotid artery wall thickness and

- liver histology in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 1325-1330.
59. Calori G, Lattuada G, Ragona F Fatty Liver Index (FLI) and mortality: the Cremona Study in the 15th year of follow up. *Hepatology* 54: 145-152, 2011.
60. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two "hits"? *Gastroenterology* 1998; 114: 842-5.
61. Wanless IR, Shiota K. The pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis and other fatty liver diseases: a four-step model including the role of lipid release and hepatic venular obstruction in the progression to cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 99-106.
62. Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-46.
63. Malhi H, Gores GJ. Molecular mechanisms of lipotoxicity in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis* 2008; 28: 360-9.
64. Loria P, Lonardo A, Anania F. Liver and diabetes. A vicious circle. *Hepatology Research* 2013; 43: 51-64.
65. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51: 1820-32.
66. Peyrou M, Bourgoin L, Foti M. PTEN in liver diseases and cancer. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4627-33.
67. Nkontchou G, Cosson E, Aout M et al. Impact of metformin on the prognosis of cirrhosis induced by viral hepatitis C in diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2601-8.
68. Chang CH, Lin JW, Wu LC, Lai MS, Chuang LM, Chan KA. Association of thiazolidinediones with liver cancer and colorectal cancer in type 2 diabetes mellitus. *Hepatology* 2012; 55: 1462-72.
69. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 12:1106-1110, 1990.
70. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-21.
71. Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1567-73.
72. The U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: OPTN/SRTR annual report: table 9.4a: transplant recipient characteristics, 1995 to 2004: recipients of deceased donor livers [Internet], 2 May 2005. Available from http://www.optn.org/AR2005/904a_rec-dgn_li.htm. Ann Arbor, MI.
73. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011; 364: 829-41.
74. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE et al. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 126:460-468, 2004.
75. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology* 2009; 49: 851-9.
76. Ertle J, Dechêne A, Sowa JP et al. Nonalcoholic fatty liver disease progresses to HCC in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Cancer* 2011; 128: 2436-43.
77. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEERMedicare database. *Hepatology* 2011; 54: 463-71.
78. Simo R, Hernandez C, Genesca J, Jardi R, Mesa J. High prevalence of hepatitis C virus infection in diabetic patients. *Diabetes Care* 19:998-1000, 1996.
79. Lonardo A, Adinolfi LE, Loria P et al. Steatosis and hepatitis C virus: mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 126:586-597, 2004.
80. Ozyilkan E, Arslan M. Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 91:1480-1481, 1996.
81. Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M et al. Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through upregulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol* 165:1499-1508, 2004.
82. Rubbia-Brandt L, Leandro G, Spahr L et al. Liver steatosis in chronic hepatitis C: a morphological sign suggesting infection with HCV genotype 3. *Histopathology* 39: 119-124, 2001.
83. El-Serag HB, Everhart JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology* 122:1822-1828, 2002.
84. Chan KA, Truman A, Gurwitz JH et al. A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hypoglycaemic agents. *Arch Intern Med* 163:728-734, 2003.
85. Petersen KF, Dufour S, Befroy D et al. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 54:603-608, 2005.
86. Kang H, Greenston JK, Omo JT et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastroenterol* 101: 2247-2253, 2006.
87. Solga S, Alkhrasheh AR, Clark JM et al. Dietary composition and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 49:1578-1583, 2004.
88. Esposito K, Marfella R, Ciotola M et al. Effect of a Mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *JAMA* 292:1440-1446, 2004.
89. Burge MR, Zeise TM, Sobhy TA et al. Low-dose ethanol predisposes elderly fasted patients with type 2 diabetes to sulfonylurea-induced low blood glucose. *Diabetes Care* 22:2037-2043, 1999.
90. Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. In *Hepatotoxicity: The Adverse Effects of Drugs and Other Chemicals on the Liver*. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Williams, 1991, p. 430.
91. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G et al. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 358:893-894, 2001.
92. Tiikkainen M, Hakkinen A-M, Korshennikova E et al. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:2169-76.
93. Andrade RJ, Lucena MI, Rodriguez-Mendezabal M. Hepatic injury caused by acarbose. *Ann Intern Med* 124:931, 1996.
94. Gentile S, Turco S, Guarino G et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab* 3:33-40, 2001.
95. Gentile S, Guarino G, Romano M et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:184-191, 2005.
96. Belcher G, Scherthaner G. Changes in liver tests during 1-year treatment of patients with type 2 diabetes with pioglitazone, metformin or gliclazide. *Diabet Med* 22:973-979, 2005.
97. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2297-307.
98. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010 362:1675-85.
99. Nilius R, Stueck K, Dietrich R. Changes of dipeptidylpeptidase IV as a membrane marker of lymphocytes in acute and chronic liver diseases—biochemical and cytochemical investigations. *Physiol Res* 1991; 40: 95-102.
100. Matsumoto Y, Bishop GA, McCaughan GW. Altered zonal expression of the CD26 antigen (dipeptidyl peptidase IV) in human cirrhotic liver. *Hepatology* 1992; 15: 1048-1053.
101. Ito M, Kawaguchi T, Taniguchi E et al. Altered expression of glucagon-like peptide-1 and dipeptidyl peptidase IV in patients with HCV-related glucose intolerance. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 244-251.
102. Miyazaki M, Kato M, Tanaka K et al. Increased hepatic expression of dipeptidyl peptidase-4 in non-alcoholic fatty liver disease and its association with insulin resistance and glucose metabolism. *Mol Med Rep* 2012; 5: 729-733.
103. Shirakawa J, Fujii H, Ohnuma K et al. Diet-induced adipose tissue inflammation and liver steatosis are prevented by DPP-4 inhibition in diabetic mice. *Diabetes* 2011; 60: 1246-1257.
104. Kern M, Klötting N, Niessen HG et al. Linagliptin Improves Insulin Sensitivity and Hepatic Steatosis in Diet-Induced Obesity. *PlosOne* 2012; 7: e38744.
105. Yilmaz Y, Yonal O, Deyneli O et al. Effects of sitagliptin in diabetic patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2012; 75: 240-244.
106. Graefe-Mody U, Rose P, Retlich S et al. Pharmacokinetics of linagliptin in subjects with hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 'Accepted Article', doi: 10.1111/1365-2125.2012.04173.x.
107. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2011 31: 1285-1297.
108. Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ et al. Improved Glycaemia Correlates with Liver Fat Reduction in Obese, Type 2 Diabetes, Patients Given Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists. *Plos One* 2012; 7: e50117.
109. Petrides AS. Liver disease and diabetes mellitus. *Diabet Rev* 2:2-18, 1994.
110. Tolman KG. The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 89:1374-1380, 2002.
111. Chalasani N, Aljadhay H, Kesterson J et al. Patients with elevated liver enzymes are not at higher risk for statin hepatotoxicity. *Gastroenterology* 126:1287-1292, 2004.
112. Rosellini SR, Costa PL, Gaudio M et al. Hepatic injury related to enalapril (Letter). *Gastroenterology* 97: 810, 1989.
113. Larey D, Babany G, Bernuau J et al. Fulminant hepatitis after lisinopril administration. *Gastroenterology* 99:1832-1833, 1990.
114. Tabak F, Mert A, Ozaras R et al. Losartan-induced hepatic injury. *J Clin Gastroenterol* 34:585-586, 2002.
115. Yokohama S, Yoneda M, Haneda M et al. Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 40:1222-1225, 2004.
116. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of NAFLD: practice guidelines of the American Association for the Study of Liver Disease, American College of Gastroenterology and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012; 55: 2005-2023.
117. Sanjal AJ, Brunt EM, Kleiner DE et al. End points and clinical trial design for NAFLD. *Hepatology* 2011; 54: 344-353.
118. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-854.
119. Wicowska A, Zein NN, Yeran LM et al. In vivo assessment of liver apoptosis as a novel biomarker of disease severity in NAFLD. *Hepatology* 2006; 44: 27-33.

Acido urico e funzioni cognitive: una relazione pericolosa

Claudio Borghi¹, Giovambattista Desideri²

¹Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

²Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

Poche malattie come la gotta possono vantare tra le loro "vittime" personaggi del calibro di Alessandro Magno, Giulio Cesare, Carlo Magno, Voltaire, Newton, Darwin, Leonardo e Luigi XIV, solo per citarne alcuni

"La gotta colpisce più spesso gente spiritosa che stupida". Questo detto, che da più parti viene attribuito ad uno dei padri della medicina inglese, Thomas Sydenham, riflette il convincimento, invero ancora piuttosto diffuso, che la gotta tenda a prediligere persone particolarmente dotate dal punto di vista intellettuale. In realtà, anche se Sydenham poteva essere stato forse troppo benevolo nell'esprimere il suo giudizio per evidente spirito di parte, essendo egli stesso gottoso (la sua descrizione dell'attacco acuto di gotta, dettagliata nei minimi particolari, ha ancora oggi una piena validità didattica), se ci soffermiamo un momento a riflettere sulle "vittime illustri" della gotta ben si comprende come questo convincimento abbia indubbiamente solidi fondamenti: poche malattie possono vantare tra le loro "vittime" personaggi del calibro di Alessandro Magno, Giulio Cesare, Carlo Magno, Voltaire, Newton, Darwin, Leonardo e Luigi XIV, solo per citarne alcuni. La riflessione che sorge spontanea è che spesso si trattava di persone che per posizione sociale da un lato potevano permettersi quelle abitudini alimentari "disinvolte" a cui da sempre è stata riconosciuta una precisa responsabilità nell'insorgenza degli accessi gottosi e dall'altro la possibilità di un confronto culturale tale da arricchire anche le menti più povere. Erano i tempi in cui della gotta si sapeva ancora poco ed imperversavano le teorie patogenetiche più fantasiose. Fino al XIX secolo, ad esempio, era molto diffusa la convinzione che l'attacco di podagra fosse dovuto ad un'irritazione meccanica legata all'atto sessuale notturno perchè colpiva gli uomini solo dopo la maturazione puberale e risparmiava le donne, insorgeva improvvisamente ed in pieno benessere nella seconda metà della notte e tendeva sovente alla remissione spontanea. Questa teoria, che indubbiamente aveva il pregio di riuscire a "quadrare il cerchio" delle poche conoscenze fisiopatologiche a quei tempi disponibili, evidentemente metteva in crisi mona-

ci e sacerdoti che erano costretti a non ammettere di essere affetti da una malattia così imbarazzante. L'individuazione di una relazione tra podagra e acido urico ha poi riportato sulla giusta rotta le ipotesi fisiopatologiche consentendo a molti che ne erano affetti di poter dichiarare la propria patologia senza tema di essere "bollati" come satiri. Resta il fatto che innegabilmente l'umanità deve molto alla genialità di tanti gottosi. Nei tempi moderni l'antico convincimento di una stretta associazione tra gotta e performance intellettive particolarmente brillanti ha trovato un valido sostegno in una elegante ricerca che ha dimostrato come fra gli appartenenti al Mensa, il club dei superintelligenti, la gotta sia più frequente di quanto ci si potrebbe attendere. Questa ed altre evidenze scientifiche da un lato hanno dato credito all'ipotesi che l'acido urico possa esercitare effetti neuroprotettivi e dall'altro hanno indotto a guardare con una certa preoccupazione i livelli circolanti di acido urico particolarmente bassi. Invero, l'acido urico sembra avere tutte le potenzialità per esercitare un'azione analettica a livello cerebrale essendo strutturalmente una metixantina, simile alla caffeina. Questo effetto, sicuramente interessante come quelli antiossidante ed immunomodulante proposti da numerosi ricercatori, ha certamente rappresentato un vantaggio evolutivo nei secoli in cui la penuria di nutrienti e le condizioni ambientali spesso proibitive imponevano all'organismo l'ottimizzazione di tutti i meccanismi adattativi. Purtroppo nei tempi

Nei tempi moderni l'antico convincimento di una stretta associazione tra gotta e performance intellettive particolarmente brillanti ha trovato un valido sostegno in una elegante ricerca che ha dimostrato come fra gli appartenenti al Mensa, il club dei superintelligenti, la gotta sia più frequente di quanto ci si potrebbe attendere.

moderni la traiettoria dell'evoluzione genetica è entrata in rotta di collisione con quella dell'evoluzione sociale che, rendendo disponibili a strati sempre più larghi della popolazione cibi ipercalorici e ricchi di purine, ha determinato una diffusione epidemica dell'iperuricemia e, conseguentemente, della malattia da depositi di urato, che oggi rappresenta la forma di artrite più frequente nell'anziano, e delle patologie cardionefrometaboliche ad essa correlate (1,2). Se consideriamo, ad esempio, che l'effetto antiossidante di acido urico si trasforma in un potente effetto proossidante quanto le concentrazioni plasmatiche di questo metabolita aumentano (3), ben si comprende come le evidenze di un possibile effetto protettivo di acido urico, anche a livello cerebrale, siano state progressivamente soppiantate dalle dimostrazioni sempre più convincenti che l'iperuricemia cronica con e senza depositi di urato debba essere considerata un'altra tessera da inserire nel complesso mosaico del rischio cardiovascolare globale (1).

Iperuricemia e funzioni cognitive

La demenza senile rappresenta una problematica socio-sanitaria ed assistenziale di rilevanza sempre maggiore in ragione del devastante impatto di questa malattia sulla qualità della vita dei pazienti e di chi li assiste e di una diffusione così ampia da assumere i connotati di una vera e propria epidemia, peraltro destinata ulteriormente ad espandersi negli anni a venire a seguito del progressivo invecchiamento della popolazione con conseguente ampliamento di quelle fasce di età in cui la demenza è più frequente (4). Il decorso clinico della demenza è inevitabilmente progressivo e nell'arco di un periodo di tempo variabile da pochi

Questo effetto, sicuramente interessante come quelli antiossidante ed immunomodulante proposti da numerosi ricercatori, ha certamente rappresentato un vantaggio evolutivo nei secoli in cui la penuria di nutrienti e le condizioni ambientali spesso proibitive imponevano all'organismo l'ottimizzazione di tutti i meccanismi adattativi.

mesi ad alcuni anni determina un grave deterioramento della personalità e della vita di relazione del paziente che diventa completamente dipendente da caregiver. Una grande attenzione viene oggi rivolta all'individuazione delle cause che ne sono alla base e dei meccanismi fisiopatologici ad essa sottesi. Un crescente interesse è stato rivolto soprattutto al ruolo di fattori vascolari ed infiammatori nella genesi del deterioramento cognitivo e della demenza (5,6,7). A questo riguardo, nel corso degli ultimi anni numerose evidenze scientifiche hanno suggerito l'esistenza di una stretta relazione tra livelli circolanti di acido urico e biomarker di infiammazione sistemica (8,9). L'iperuricemia, inoltre, rappresenta un fattore di rischio per ipertensione arteriosa (1,10,11,12), diabete mellito (1,13,14), sindrome metabolica (15), disfunzione endoteliale (16) e malattie cardio e cerebrovascolari (1,17,18). Non sorprende, quindi, che alcune interessanti evidenze scientifiche abbiano suggerito l'esistenza di una "relazione pericolosa" tra livelli circolanti di acido urico e funzioni cognitive fornendo la dimostrazione di una associazione tra l'aumento dei livelli circolanti di questo prodotto del metabolismo purinico ed il rischio di deficit cognitivo su base vascolare e di patologia dei piccoli vasi cerebrali (19,20). Schretlen e coll, ad esempio, hanno descritto un

rischio aumentato di avere un basso punteggio nei test che esplorano le funzioni esecutive, quali la velocità di elaborazione, la memoria verbale e la working memory (Figura 1) in soggetti anziani residenti in comunità con livelli di acido urico solo moderatamente elevati (19). Questo rischio permaneva significativamente aumentato ($p < 0.05$) anche dopo correzione per i potenziali fattori di confondimento quali età, sesso, razza, scolarità, diabete, ipertensione, fumo e assunzione di alcol. Analogamente, in pazienti con malattia renale cronica, definita da un volume di filtrazione glomerulare < 60 ml/min/1.73 m², è stata descritta un'associazione indipendente tra livelli circolanti di acido urico e ridotte performance cognitive ($r: 0.297$, $p < 0.0001$) (Figura 2) (20). In linea con queste evidenze nello studio InChianti, che prevedeva una valutazione cross-sectional dei livelli circolanti di acido urico e delle performance cognitive in 1016 soggetti anziani residenti in comunità, sono stati osservati più elevati livelli circolanti di

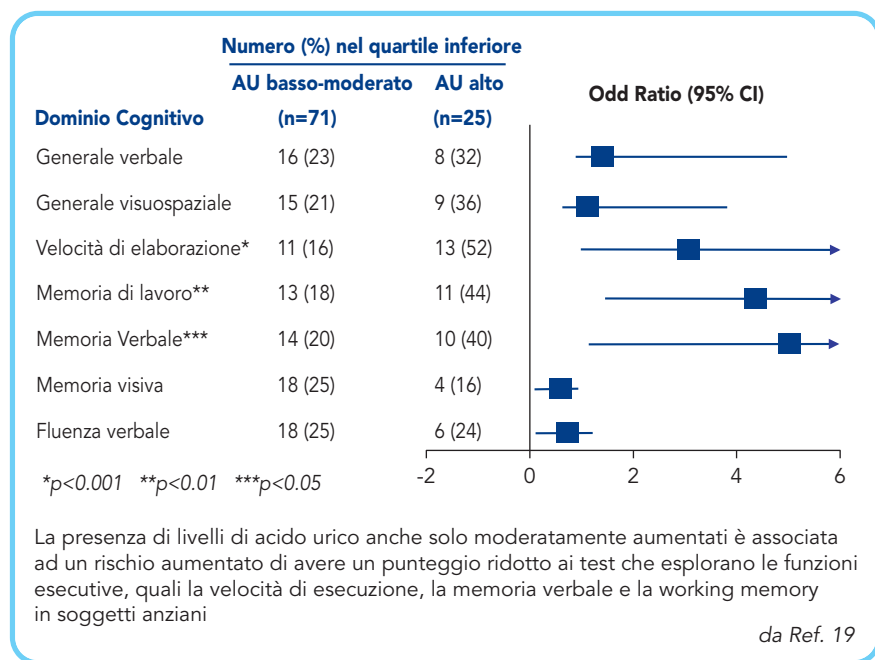
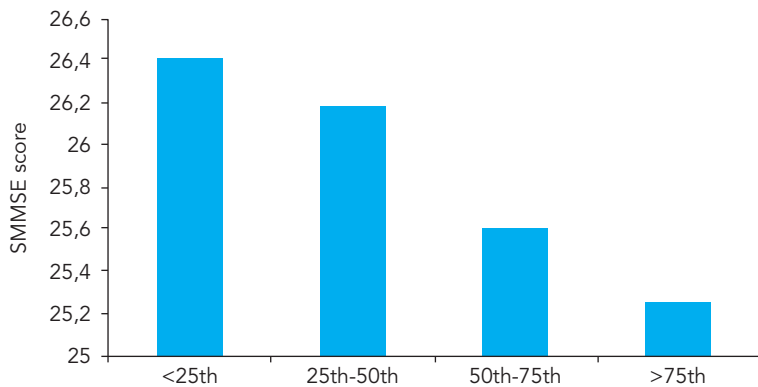


Figura 1

Relazione inversa tra livelli circolanti di acido urico e ridotte performance cognitive in pazienti con malattia renale cronica, definita da un volume di filtrazione glomerulare <60 ml/min/1.73 m²



SMMSE: Standardized Mini Mental State Examination

Da Ref. 20

Figura 2

Rischio di demenza in relazione ai tertili di uricemia nei soggetti anziani arruolati nello studio InChianti

Aggiustato per	AU tertile	OR	p
Età, sesso, BMI, scolarità	1) 3.82±0.53 mg/dL 2) 5.05±0.27 mg/dL 3) 6.72±1.24 mg/dL	1 (riferimento) 2.34 (0.87-6.24) 3.06 (1.10-8.52)	- 0.0895 0.0323
+ alcol, intake calorico, fumo, colesterolemia, vit. E	1) 3.82±0.53 mg/dL 2) 5.05±0.27 mg/dL 3) 6.72±1.24 mg/dL	1 (riferimento) 2.73 (0.96-7.75) 3.63 (1.22-10.77)	- 0.0585 0.0199
+ funzione renale, ipertensione, CVD, CBVD	1) 3.82±0.53 mg/dL 2) 5.05±0.27 mg/dL 3) 6.72±1.24 mg/dL	1 (riferimento) 2.62 (0.91-7.52) 3.32 (1.06-10.42)	- 0.1465 0.0262
+ MMSE basale	1) 3.82±0.53 mg/dL 2) 5.05±0.27 mg/dL 3) 6.72±1.24 mg/dL	1 (riferimento) 11.02 (1.69-72.00) 18.89 (2.04-174.67)	- 0.0122 0.0096

CVD: malattie cardiovascolari; CBVD: malattie cerebrovascolari; MMSE: Mini Mental State Examination

Da Ref. 9

Figura 3

acido urico (5.75±1.90 vs 5.13±1.35 mg/dL, p<0.001) nei pazienti affetti da demenza ed un aumento della prevalenza dei casi di demenza nel tertile più elevato di uricemia (Figura 3) (9). Anche dopo correzione per i possibili fattori di confondimento il tertile più elevato di uricemia era associato ad una probabilità triplicata di demenza (OR = 3.32; 95% CI: 1.06-10.42) mentre il tertile intermedio era associato ad una più alta probabilità di demenza rispetto al tertile più basso. E' interessante notare come la relazione tra livelli circolanti di acido urico e demenza rimanesse signifi-

cativa anche dopo correzione per i possibili fattori di confondimento e fosse già evidente per livelli di uricemia sostanzialmente entro i limiti della norma, a suggerire come anche per il danno cognitivo, così come per il rischio cardiovascolare (21), la possibile lesività di acido urico si estrinsechi a concentrazioni inferiori al limite minimo di 6 mg/dL che le raccomandazioni internazionali suggeriscono per i pazienti con malattia da depositi di urato (22,23).

In controtendenza, almeno apparente, con queste evidenze della letteratura scientifica, alcuni studi non sembrano supportare l'ipotesi di una lesività di acido urico nei riguardi delle funzioni cognitive. I livelli di acido urico, ad esempio, tendono ad essere più bassi nei pazienti con malattia di Alzheimer o con demenza vascolare conclamata (24,25,26). Alcune evidenze, inoltre, suggeriscono la possibilità che aumentati livelli circolanti di acido urico nei pazienti con iniziale deficit cognitivo riducano il rischio di progressione verso la demenza (27). L'impatto di acido urico sul rischio di demenza tenderebbe, inoltre, a scomparire per essere sostituito da un effetto addirittura protettivo dopo aggiustamento per le eventuali comorbidità presenti quali ipertensione e malattia cerebrovascolare (28).

Queste discrepanze tra le diverse evidenze della letteratura scientifica sono probabilmente da ricondurre a differenze nelle popolazioni arruolate nei diversi studi e al diverso grado di aggiustamento per i potenziali fattori di confondimento. Va altresì considerato che i livelli circolanti di acido urico forniscono un'indicazione, sia pur approssimativa, sullo stato nutrizionale dell'individuo. I ridotti livelli circolanti di acido urico nel paziente affetto da demenza potrebbero, quindi, riflettere uno stato di ipoalimentazione che peraltro ha in sé tutte le potenzialità per favorire la progressione del deterioramento cognitivo a prescindere dai livelli circolanti di acido urico. Ridotte concentrazioni plasmatiche di acido urico potrebbero anche riflettere una diminuzione delle difese antiossidanti dell'organismo, condizione di cui è stato da tempo postulato un ruolo patogenetico nella malattia di Alzheimer (24,25,26).

Nella loro globalità le evidenze della letteratura scientifica sono piuttosto suggestive di un possibile coinvolgimento dell'iperuricemia nella genesi del deterioramento cognitivo, ipotesi che trae un solido sostegno anche nella plausibilità biologica di quanto suggerito dagli studi epidemiologici.

Nello studio InChianti sono stati osservati più elevati livelli circolanti di acido urico nei pazienti affetti da demenza ed un aumento della prevalenza dei casi di demenza nel tertile più elevato di uricemia.

Meccanismi di danno cognitivo nel paziente iperuricemico

Dal punto di vista fisiopatologico l'acido urico sembra avere tutte le potenzialità per favorire la comparsa e la progressione del deterioramento cognitivo (Figura 4). A questo riguardo, un primo meccanismo da considerare è rappresentato dal danno vascolare, prima funzionale e poi anatomico, che potrebbe determinare una riduzione del flusso ematico cerebrale ad un livello di criticità tale da innescare i meccanismi di danno neuronale (30). Una riduzione distrettuale della perfusione corticale rappresenta, infatti, una delle più precoci alterazioni nella malattia di Alzheimer (29,30).

Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato una stretta relazione tra livelli circolanti di acido urico e disfunzione endoteliale (1). L'evidenza di un miglioramento della funzione endoteliale osservata in diversi contesti clinici, quali l'iperuricemia cronica isolata, lo scompenso cardiaco e la dislipidemia, in corso di trattamento con inibitori della xantina ossidasi confermano ulteriormente l'influenza dei livelli circolanti di acido urico sulla funzione endoteliale (1). In linea con queste evidenze è la dimostrazione che livelli circolanti anche solo moderatamente aumentati di acido urico sono associati ad una aumentata estensione del danno ischemico cerebrale, soprattutto nei soggetti più anziani (19). Il rischio di presentare una maggiore estensione delle white matter hyperintensities aumenta di 4-5 volte nei pazienti con livelli di acido urico ai limiti alti della norma, ad indicare il possibile coinvolgimento fisiopatologico dell'acido urico nella genesi del danno ischemico della sostanza bianca cerebrale (19). In piena assonanza con queste evidenze è la dimostrazione di una significativa associazione tra i livelli circolanti di acido urico, l'estensione delle iperintensità della sostanza bianca cerebrale e l'entità della disfunzione cognitiva (31). È interessante notare come il deficit cognitivo osservato in questo studio riguardasse soprattutto la velocità di esecuzione, la working memory, la fluency verbale e la memoria verbale (31), tipica espressione di un danno cerebrale profondo su base vascolare, e che l'associazione si mantenesse significativa anche dopo la correzione per i potenziali fattori di confondimento. In particolare, l'aggiunta nel modello multi-

Ridotte concentrazioni plasmatiche di acido urico potrebbero anche riflettere una diminuzione delle difese antiossidanti dell'organismo, condizione di cui è stato da tempo postulato un ruolo patogenetico nella malattia di Alzheimer.

variato del danno della sostanza bianca cerebrale annullava la predittività dei livelli circolanti di acido urico nei riguardi delle performance cognitive ad indicare la possibilità che la disfunzione cognitiva nel paziente iperuricemico sia sostanzialmente mediata dal danno della sostanza bianca cerebrale indotto da acido urico (31). Un altro elemento meritevole di menzione è che la popolazione di pazienti arruolati nello studio era rappresentata sostanzialmente da soggetti di mezza età o giovani anziani (età media: 59.9 ± 18.9 anni). I livelli circolanti di acido urico nella popolazione studiata, inoltre, erano nella generalità dei casi nei limiti della norma (4.5 ± 1.4 mg/dL) (31). In tema di danno cerebrovascolare da acido urico non va dimenticato poi che gli aumentati livelli circolanti di acido urico sono associati ad un aumentato rischio di stroke (32) che, a sua volta, aumenta di rischio di sviluppare demenza vascolare ed accelera la progressione del danno cognitivo nella malattia di Alzheimer (33).

Un altro potenzialmente determinante del danno cognitivo nel paziente iperuricemico è rappresentato da un aumento dello stress ossidativo (1). A questo riguardo, numerose evidenze sperimentali dimostrano che acido urico, in realtà, può agire, almeno in vitro, come scavenger di numerosi ossidanti, quali l'anione superossido e il perossinitrito (34,35) con un'efficacia anche superiore rispetto a quella dell'acido ascorbico. Peraltro i suoi livelli circolanti sono tali da garantirgli un ruolo centrale nell'ambito delle difese antiossidanti dell'organismo. In realtà, l'effetto antiossidante di acido urico sembra progressivamente attenuarsi con l'aumentare della sua concentrazione nei fluidi biologici per tramutarsi addirittura in un effetto proossidante per concentrazioni >6 mg/dL (3). Acido urico, inoltre, reagendo con il perossinitrito, può generare radicali proossidanti (36). Infine, se da un lato acido urico agisce come antiossidante nell'ambiente extracellulare, dall'altro può indurre a livello cellulare un aumento dello stress ossidativo (3,37,38). Oltre a questo possibile effetto proossidante diretto di acido urico va anche considerato che la reazione enzimatica da cui dipende la formazione di acido urico (catalizzata dall'enzima xantina-ossidasi) porta alla formazione di specie reattive dell'ossigeno (in particolare superossido e perossido di idrogeno) che sono in grado di reagire con l'ossido nitrico per formare perossinitrito, una specie ossidante di natura non radicalica (1). Questa reazione porta ad un duplice effetto negativo: da un lato la degradazione dell'ossido nitrico si accompagna a uno sbilanciamento della funzione endoteliale in senso proaterogeno, protrombotico, vasocostrittore; dall'altra il peros-

Il rischio di presentare una maggiore estensione delle white matter hyperintensities aumenta di 4-5 volte nei pazienti con livelli di acido urico ai limiti alti della norma, ad indicare il possibile coinvolgimento fisiopatologico dell'acido urico nella genesi del danno ischemico della sostanza bianca cerebrale.

sintrito di per sé è una specie altamente reattiva che amplifica gli effetti dello stress ossidativo (1). Un incremento dell'attività dell'enzima xantina-ossidasi è stata dimostrata in sezioni di tessuto proveniente da placche aterosclerotiche ma non da tessuto vascolare di soggetti sani. Pertanto è stato proposto che a seguito di uno stimolo lesivo si verifichi un aumento dell'attività dell'enzima xantina-ossidasi a livello vascolare, con aumentata produzione di acido urico che, attraverso la generazione di specie reattive dell'ossigeno, determina una riduzione della biodisponibilità di ossido nitrico (1). Considerando il ruolo svolto da ossido nitrico a livello dell'albero circolatorio (controllo del tono parete vasale, prevenzione nell'adesione leucocitaria, inibizione dell'adesione ed aggregazione piastrinica, inibizione della proliferazione dell'intima) si comprende come i processi che comportano la riduzione della sua biodisponibilità causino inevitabilmente un'alterazione dell'omeostasi a livello dell'albero vascolare (1). A conferma di ciò, il blocco farmacologico della xantina ossidasi si è dimostrato efficace nel migliorare la vasodilatazione endotelio-dipendente, espressione di una migliorata biodisponibilità di ossido nitrico, con modalità dose-dipendente apparentemente svincolata dalla riduzione dei livelli circolanti di acido urico (1). E' interessante notare come la selettività del blocco della xantina ossidasi traduca in un vantaggio in termini di riduzione della produzione di specie reattive dell'ossigeno come dimostrato dalla maggiore efficacia di febuxostat - inibitore potente e selettivo di questo enzima - rispetto ad allopurinolo nel ridurre la produzione di specie reattive dell'ossigeno (38).

Un ultimo meccanismo attraverso cui l'acido urico può influenzare le funzioni cognitive è rappresentato dall'induzione uno stato di flogosi sistemica cronica (39,40). Gli urati sono, infatti, in grado di stimolare la produzione di angiotensina II, trombossano, interleuchina 1 β , interleuchina 6 e tumor necrosis factor (TNF) α da parte di cellule mononucleate umane e la loro infusione in ratti causa l'incremento dei valori di TNF α circolanti (1,3,37). Studi epidemiologici condotti in soggetti anziani hanno anche evidenziato una correlazione tra i livelli plasmatici di uricemia e i marcatori di infiammazione sistemica (globuli bianchi, PCR, citochine, TNF α) suggerendo che l'iperuricemia possa contribuire allo stato infiammatorio che si riscontra nei quadri di patologia cronica con diretta ripercussione sulle funzioni cognitive (1).

Queste evidenze scientifiche suggeriscono la possibilità che una riduzione dei livelli circolanti di acido urico, soprattutto se ottenuta attraverso il blocco selettivo della xantina ossidasi, possa tradursi in un beneficio nei riguardi della comparsa e della progressione del danno cognitivo in quanto andrebbe a spegnere, o quantomeno ad attenuare, alcuni meccanismi fisiopatologici di cui da tempo è noto il coinvolgimento fisiopatologico nella genesi del deterioramento cognitivo.

Prospettive future

Le evidenze della letteratura scientifico suggeriscono il possibile coinvolgimento di acido urico nella patogenesi del deterioramento cognitivo e della demenza. Questa sorta di "relazione pericolosa" tra acido urico e funzioni cognitive parrebbe estrinsecarsi anche per concentrazioni ai limiti alti della norma, in linea con quanto osservato con l'altra "relazione pericolosa" tra acido urico e malattie cardiovascolari. La plausibilità biologica dell'ipotesi che l'acido urico possa favorire lo sviluppo di danno cognitivo attraverso molteplici meccanismi fisiopatologici (Figura 4) supporta ulteriormente i dati suggeriti dalle evidenze epidemiologiche. Resta da definire se la riduzione dei livelli circolanti di acido urico possa tradursi in una riduzione del rischio di sviluppare demenza o rallentare la progressione di un iniziale deficit cognitivo. Alcune evidenze in termini di prevenzione degli eventi cerebrovascolari verranno probabilmente fornite dallo studio Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Comorbidities (CARES) disegnato per confrontare il rischio di eventi cardio e cerebrovascolari in corso di trattamento con due inibitori della xantina ossidasi, rispettivamente febuxostat e allopurinolo (41). Studi disegnati ad hoc dovranno completare la "triade" di elementi che dimostrano inequivocabilmente la "pericolosità" di una relazione: l'associazione epidemiologica, la plausibilità biologica, l'evidenza di un vantaggio derivante dalla correzione del fattore di rischio. Ovviamente, considerando che la slantizzazione prima di un variabile grado di deficit cognitivo e poi della demenza conclamata rappresenta il momento finale di un percorso fisiopatologico che dura molti anni, è evidente

Meccanismi fisiopatologici ipoteticamente coinvolti nella genesi del danno cognitivo nel paziente con iperuricemia cronica con e senza depositi di urato

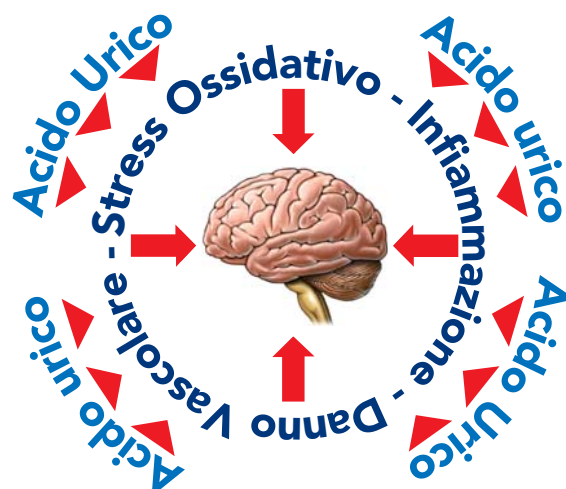


Figura 4

che il maggior beneficio in termini di protezione cerebrale derivante dal controllo dell'uricemia può essere ottenuto con un intervento che deve essere necessariamente precoce, in linea con i dettami della prevenzione primaria. Considerando la rilevanza della patologia dementigena non appare certamente improprio suggerire un controllo di tutti quei fattori, compreso l'aumento dei livelli circolanti di acido urico, di cui è stato dimostrato, o anche solo fondatamente proposto, un possibile ruolo patogenetico nella demenza senile.

Bibliografia

1. Considerazioni Su goTta, Acido urico e rischio cardiovascolare. Evidenze, aspetti controversi e prospettive future. CRISTAL. Sinergie Edizioni Scientifiche. 2012.
2. Manara M, Bortoluzzi A, Favero M, et al. Italian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout. *Reumatismo*, 2013; 65 (1): 4-21
3. Yu MA, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang DH. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2010;28(6):1234-42.
4. Hirtz D, Thurman DJ, Gwinn-Hardy K, et al. How common are the "common" neurologic disorders? *Neurology*. 2007;68:326-37.
5. Breteler MMB. Vascular risk factors for Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 153-60.
6. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71: 621S-9S.
7. Zhu X, Raina AK, Perry G, Smith MA. Alzheimer's disease: the two-hit hypothesis. *Lancet Neurol* 2004; 3: 219-26.
8. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-1997.
9. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J* 2006; 27:1174-1181
10. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, Feig DI, Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 431-440.
11. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1811-21.
12. Grayson PC, Kim SY, Lavalley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011; 63: 102-110.
13. Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, et al. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care*. 2011; 34:126-8.
14. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864.
15. Ford ES, Li C, Cook S, et al. Serum concentrations of uric acid and the metabolic syndrome among US children and adolescents. *Circulation* 2007; 115: 2526-2532.
16. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2619-2624.
17. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension* 2003; 41: 1183 -1190.
18. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, et al. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke. *Circ J* 2007; 71: 1120-1127.
19. Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, et al. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neuropsychology* 2007; 21: 136-140.
20. Afsar B, Elsurer R, Covic A et al. Relationship between Uric Acid and Subtle Cognitive Dysfunction in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol* 2011;34:49-54.
21. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study. *Hypertension* 2000, 36: 1072-1078.
22. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1312-24.
23. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gout Arthritis. *Arthritis Care & Research* 2012;64(10):1447-1461.
24. Kim TS, Pae CU, Yoon SJ, et al. Decreased plasma antioxidants in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21: 344-348.
25. Rinaldi P, Polidori MC, Metastasio A, et al. Plasma antioxidants are similarly depleted in mild cognitive impairment and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24:915-919.
26. Polidori MC, Mattioli P, Aldred S, et al. Plasma antioxidant status, immunoglobulin g oxidation and lipid peroxidation in demented patients: relevance to Alzheimer disease and vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18: 265-270.
27. Irizarry MC, Raman R, Schwarzschild MA, et al. Plasma urate and progression of mild cognitive impairment. *Neurodegener Dis* 2009;6:23-28.
28. Euser SM, Hofman A, Westendorp RG, Breteler MM: Serum uric acid and cognitive function and dementia. *Brain* 2009; 132: 377-382.
29. Iadecola C. Atherosclerosis and neurodegeneration: unexpected conspirators in Alzheimer's dementia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(11):1951-3.
30. de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 2004;3(3):184-190.
31. Vannorsdall TD, Jinnah HA, Gordon B et al. Cerebral Ischemia Mediates the Effect of Serum Uric Acid on Cognitive Function. *Stroke* 2008;39:3418-3420.
32. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61:885-92.
33. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: The Nun Study. *JAMA* 1997;277: 813-7.
34. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E, et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1981; 78: 6858-6862.
35. Becker BF, Reinholz N, Leipert B, et al. Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant. *Chest* 1991; 100: 176S-181S.
36. Imaram W, Gersch C, Kim KM, et al. Radicals in the reaction between peroxynitrite and uric acid identified by electron spin resonance spectroscopy and liquid chromatography mass spectrometry. *Free Radic Biol Med* 2010; 49: 275-281.
37. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K, et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2008;26: 269-275.
38. Malik UZ, Hundley NJ, Romero G, et al. Febuxostat inhibition of endothelial-bound XO: implications for targeting vascular ROS production. *Free Radic Biol Med*. 2011 Jul 1;51(1):179-84.
39. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension* 2003;41: 1287-1293.
40. Kang DH, Park SK, Lee IK, et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3553-3562.
41. Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Comorbidity. White WB, Chohan S, Dabholkar A, *Am Heart J* 2012;164:14-20.)

