



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 VIII - N. 2, 2016

ISSN 2039-8360

▶ PREVALENZA DELLE COMORBIDITÀ IN CORSO DI BPCO, CON PARTICOLARE RIGUARDO A QUELLE CARDIOVASCOLARI, METABOLICHE E RESPIRATORIE: DISTRIBUZIONE PER SESSO E GRAVITÀ GOLD

▶ ASPIRINA E PREVENZIONE ONCOLOGICA: SIAMO ALL'ALBA DI UNA NUOVA ERA?

▶ LA MISURAZIONE DELLA PRESSIONE ARTERIOSA, DALLA STORIA AL FUTURO

▶ INIBITORI DEGLI SGLT-2 E CHETOACIDOSI DIABETICA

▶ PREVENZIONE DELLA MORTE IMPROVVISA NEL POST-INFARTO: IL RUOLO DEGLI OMEGA-3



Prevalenza delle comorbidità in corso di BPCO, con particolare riguardo a quelle cardiovascolari, metaboliche e respiratorie: distribuzione per sesso e gravità GOLD <i>R.W. Dal Negro, P. Turco, L. Bonadiman</i>	5
Aspirina e prevenzione oncologica: siamo all'alba di una nuova era? <i>Luciano Lippa, Giovambattista Desideri</i>	13
La misurazione della pressione arteriosa, dalla storia al futuro <i>Andrea Ungar, Matteo Bulgaresi</i>	21
Inibitori degli SGLT-2 e chetoacidosi diabetica (estratto da "Beyond Glycemia - n. 2, 2016) <i>Andrea Giaccari</i>	24
Prevenzione della morte improvvisa nel post-infarto: il ruolo degli omega-3 <i>Fabio Marsico, Pasquale Perrone Filardi</i>	30

Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
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

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

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 nonchè per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2016 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

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

Prevalenza delle comorbidità in corso di BPCO, con particolare riguardo a quelle cardiovascolari, metaboliche e respiratorie: distribuzione per sesso e gravità GOLD

* ^ R.W. Dal Negro^{1,2}, P. Turco³, L. Bonadiman¹

^{1,2} Centro Nazionale di Farmacoeconomia e Farmacoepidemiologia Respiratoria - CESFAR- Verona - Italia

³ Research & Clinical Governance - Verona - Italia

Numerose sono le comorbidità che accompagnano la BPCO e ne possono condizionare la progressione

Riassunto

Numerose sono le comorbidità che accompagnano la BPCO e ne possono condizionare la progressione.

Scopo dello studio è stata la valutazione della prevalenza delle comorbidità in base al sesso del paziente e al livello di gravità della BPCO, identificato secondo classificazione GOLD, in una popolazione di soggetti rivoltisi per la prima volta ad un Centro Specialistico nel periodo 2012-2015. **Metodi:** lo studio, cross-sectional, non interventistico, è stato condotto su Data Base istituzionale, per selezione automatica e anonima. I criteri di inclusione/selezione sono stati: soggetti di ambo i sessi, di età > 40 anni; diagnosi di BPCO secondo criteri GOLD 2014; disponibilità di un file paziente completo per storia clinica; funzione polmonare; storia di fumo; BMI; Charlson Comorbidity Index (CCI); menzione dell'assenza o del numero e tipo di eventuali comorbidità. Statistica: test parametrici e non parametrici, assumendo $p < 0.05$ come soglia minima di significatività. **Risultati:** almeno una comorbidità di rilevanza clinica è stata

riscontrata nel 78.6% dei pazienti, ma almeno due nel 68.8%, and tre o più nel 47.9% dei soggetti. Il valore medio del CCI è risultato 3.4 ± 1.6 sd. La prevalenza globale è stata di 2.6 comorbidità/paziente, ma di 2.5 nel sesso maschile e di 3.0 in quello femminile ($p < 0.05$). Le comorbidità di tipo cardio-vascolare sono risultate le più frequenti, e soprattutto nel sesso maschile (44.7 vs 30.7%). Più in particolare, mentre l'ipertensione arteriosa e le cardiopatie ischemiche sono risultate equamente distribuite fra i due sessi, il cuore polmonare cronico e le patologie aritmiche sono risultate prevalenti nel sesso maschile, a differenza dello scompenso cardiaco congestizio, più frequente in quello femminile. Le comorbidità metaboliche, gastro-enterologiche e osteo-articolari sono risultate più frequenti nelle femmine (rispettivamente, 12.4 vs 9.2; 14.2 vs 4.8, and 6.0 vs 3.8), soprattutto per quanto concerne l'anemia, la colelitiasi, l'osteoporosi e la tendenza alle fratture spontanee. Ciò, a differenza dei maschi, che nei quali hanno avuto maggior frequenza l'ulcera peptica e l'artrosi. Per quanto

concerne le comorbidità respiratorie, le polmoniti, i versamenti pleurici e l'insufficienza respiratoria cronica sono risultati più frequenti fra i maschi, mentre le bronchiectasie e l'ACOS fra le femmine. I deficit cognitivi, la demenza e le sindromi da danno degenerativo dell'encefalo sono risultati più frequenti nel sesso maschile, mentre la depressione in quello femminile. Infine, il cancro del polmone è risultato il più frequente fra i maschi, ma nelle femmine risulta già al secondo posto. Tutte le comorbidità hanno manifestato una prevalenza progressivamente crescente in relazione diretta con lo stadio di gravità della BPCO. Fanno eccezione a questa tendenza solo le comorbidità cardio-vascolari e quelle metaboliche, che manifestano un consistente e significativo decremento nel livello IV di gravità GOLD, verosimilmente a causa dell'elevato tasso di mortalità dei pazienti più compromessi già prima di raggiungere tale livello di gravità della BPCO. La prevalenza sesso-correlata delle comorbidità in corso di BPCO risulta confermata in termini generali, anche se il cancro del polmone ha mostrato un drammatico incremento della sua prevalenza, indipendentemente dal sesso del paziente BPCO.

Parole chiave: BPCO; comorbidità; sesso; stadio di gravità GOLD

Introduzione

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è una condizione patologica respiratoria che attualmente è considerata uno dei massimi problemi di salute pubblica a livello mondiale (1). La sua rilevanza epidemiologica e il suo impatto socio-economico sono ancora in costante ascesa, tant'è che è stato previsto che rappresenterà la 3^a causa di morte e la 7^a per impatto nel 2030 (2,3).

La BPCO può compromettere la funzione di altri organi (es.: cuore; sistema circolatorio; rene; apparato gastroenterico; cervello) (4-7) ed è ritenuta in grado di accelerare l'invecchiamento del polmone (8,9). Anche se sono molte le comorbidità in corso di BPCO, specie nei soggetti in età avanzata, l'esistenza di una correlazione col sesso e con la gravità della BPCO è tuttora dibattuta (10-12).

Scopo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza delle diverse comorbidità della BPCO nella vita reale in base al sesso e alla gravità della BPCO stessa, secondo classificazione fornita dalla Linea Guida GOLD.

Tutte le comorbidità hanno manifestato una prevalenza progressivamente crescente in relazione diretta con lo stadio di gravità della BPCO.

Fanno eccezione a questa tendenza solo le comorbidità cardio-vascolari e quelle metaboliche, che manifestano un consistente e significativo decremento nel livello IV di gravità GOLD, verosimilmente a causa dell'elevato tasso di mortalità dei pazienti più compromessi già prima di raggiungere tale livello di gravità della BPCO.

Metodi

Lo studio, non interventistico, è stato condotto sul Data Base istituzionale della Struttura di Pneumologia. Sono stati selezionati, in totale anonimato, tutti i soggetti che si sono rivolti per la prima volta al Centro Specialistico nel periodo maggio 2012-aprile 2015. I criteri di inclusione sono stati: 1) soggetti di ambo i sessi di età > 40 anni; 2) con diagnosi di BPCO secondo linea guida GOLD 2014 (1); 3) disponibilità nel Data Base di un file paziente completo di storia clinica; menzione delle comorbidità eventualmente presenti; disponibilità di almeno una funzione polmonare completa. Le selezioni dei soggetti sono state condotte mediante sequenze di equazioni secondo l'algebra booleana (13).

Le variabili raccolte sono state: età; sesso; abitudine tabagica; Body Mass Index (BMI); Charlson Comorbidity Index (CCI); il valore di FEV1 (Volume Espiratorio Massimo in 1 secondo) misurato 30' dopo la somministrazione di salbutamolo 400mcg (riportato come valore assoluto (in L) e come valore % rispetto al predetto), e il rapporto FEV1/FVC (Capacità Vitale Forzata) in valore % del predetto.

I diversi tipi di comorbidità registrate sono state dapprima raggruppate nelle seguenti categorie: cardio-vascolari; respiratorie; metaboliche; oncologiche; digestive; neurologiche/psichiatriche; osteo-articolari. In un secondo momento, sono state riportate, valutandone la frequenza, le comorbidità più frequentemente registrate in ogni categoria, e la loro distribuzione è stata confrontata in base al sesso. Infine, le categorie delle comorbidità sono state analizzate in base alla gravità della BPCO secondo i diversi stadi della classificazione GOLD (1). **Statistica:** sono state utilizzate statistiche

Caratteristiche generali del campione

	Maschi (n=880)	Femmine (n=336)	p
Età media (a)	70.6±9.9	69.7±10.2	ns
Fumatori (n)	218 (24.8%)	91 (27.1%)	
Ex fumatori (n)	516 (58.6%)	192 (57.1%)	
BMI	28.6±6.8	27.6±5.5	ns
FEV1 (% pred.)	61.0±19.8	63.7±22.9	ns
FEV1 (L)	1.4±0.4	1.2±0.7	ns
FEV1/FVC	55.2±9.8	56.3±9.1	ns
CCI	3.5±1.9	3.4±2.2	ns

Tabella 1

descrittive, parametriche e non descrittive, assumendo un valore di $p < 0.05$ come soglia della significatività statistica.

Risultati

I soggetti selezionati sulla base dei criteri di inclusione sopra descritti sono stati 1,216; n= 880 (72.4%) di sesso maschile e (27.6%) di sesso femminile. Le caratteristiche di entrambi i gruppi sono riportate nella tabella 1. Essi sono risultati assolutamente confrontabili in termini generali, anche se i fumatori attivi sono risultati leggermente più numerosi nel sesso femminile e gli ex fumatori in quello maschile.

Complessivamente sono state registrate 3,198 comorbidità. Nel 78.6% dei soggetti è stata registrata almeno una comorbidità di rilevanza clinica, ma almeno due sono state registrate nel 68.8% dei soggetti, e tre o più di tre nel 47.9 % dei casi. La prevalenza media è risultata pari a 2.6 comorbidità/soggetto, per un valore di CCI di 3.4 ± 1.6 . Più in particolare, le comorbidità sono state 2,182 nel sesso maschile e 1,016 in quello femminile, per un valore di prevalenza rispettivamente di 2.5 e 3.0 per soggetto ($p < 0.05$).

In particolare, le comorbidità cardiovascolari sono risultate le più frequenti (40.0%), seguite da quelle respiratorie e metaboliche, rispettivamente col 24% e 11.4%. Inferiore si è rivelata la

Distribuzione % delle diverse categorie di comorbidità nell'intero campione e in base al sesso

Comorbidità	Totale % (n=3198)	Maschi % (n=2182)	Femmine % (n=1016)
Cardio-Vascolari	39.0	44.7	30.7
Respiratorie	22.4	23.0	21.1
Metaboliche	10.4	9.2	12.4
Oncologiche	7.6	7.0	8.5
Neuro-Psichiatriche	6.5	6.6	6.2
Gastro-Enterologiche	8.6	4.8	14.2
Osteo-Articolari	4.9	3.8	6.0
Altre	0.6	0.9	0.9

Tabella 2

prevalenza delle comorbidità digestive (7.8%); oncologiche (7.5%); neuro-psichiatriche (5.4%) e osteo-articolari (3.9%).

Le comorbidità cardiovascolari sono risultate significativamente più frequenti nel sesso maschile (rispettivamente, 44.7% e 30.7%), a differenza di quelle metaboliche, dige-

Prevalenza % delle diverse comorbidità cardio-vascolari in base al sesso



AH, ipertensione arteriosa; IHD, cardiopatia ischemica; ARR, cardiopatie aritmiche; CHF, scompenso cardiaco congestizio; CCP, cuore polmonare cronico

Figura 1

stive, e osteo-articolari che si sono dimostrate prevalere nel sesso femminile (rispettivamente, 12.4% vs 9.2%; 14.2% vs 4.8%; 6.0% vs 3.8%). Le comorbidità respiratorie, oncologiche e neuro-psichiatriche sono risultate invece equamente distribuite nei due sessi (Tab. 2).

Nel contesto delle comorbidità cardio-vascolari, l'ipertensione arteriosa (IA) e le malattie ischemiche (IHD) sono risultate le più frequenti, ma equamente distribuite nei due sessi. Ciò a differenza delle patologie aritmiche e del cuore polmonare cronico (CCP) risultate prevalenti nel sesso maschile, mentre lo scompenso cardiaco congestizio (CHF) è risultato prevalente in quello femminile (Fig. 1).

Per quanto concerne le comorbidità respiratorie, la polmonite; l'insufficienza respiratoria cronica; l'embolia polmonare e i versamenti pleurici sono risultati prevalere nel sesso maschile, a differenza delle bronchiectasie e della'ACOS (Asthma COPD Overlap Syndrome) più frequenti nel sesso femminile (Fig. 2).

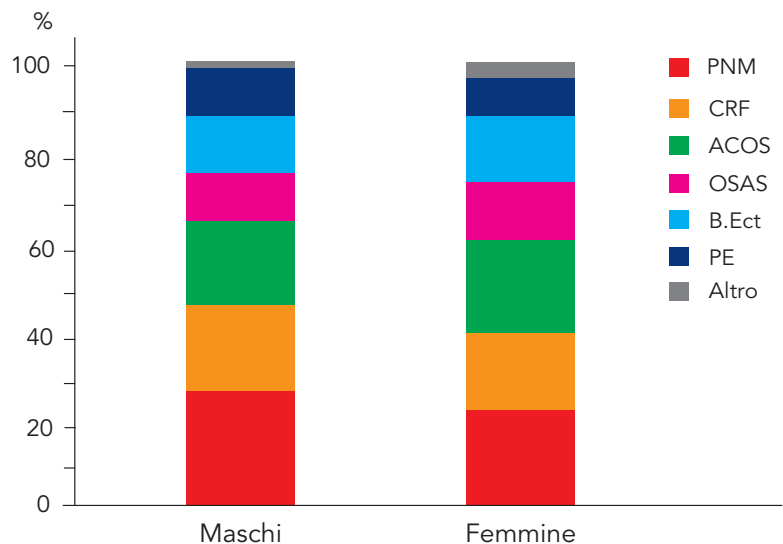
Prendendo in analisi le comorbidità meno riscontrate, l'anemia è risultata la più frequente fra quelle metaboliche, soprattutto nel sesso femminile, mentre l'obesità e il diabete mellito sono risultate equamente distribuite fra i due sessi (Fig. 3).

Fra le forme oncologiche, il cancro del polmone è risultato prevalere nel sesso maschile, seguito dal cancro del colon e da quello del laringe. Da segnalare che nel sesso femminile, il cancro del polmone è risultato il secondo per frequenza, preceduto da quello della tiroide (Fig. 4). Inoltre, fra le forme oncologiche sesso-specifiche, il cancro della prostata nei maschi (25.1%) e quelli della mammella (29.3%) e del distretto ginecologico nelle femmine (25.6%) sono risultati i più frequenti.

A livello digestivo, ulcera peptica e reflusso gastro-esofageo (GERD) hanno mostrato una maggiore prevalenza nell'uomo (67.8% vs 44.1%), mentre la colelitiasi è risultata più frequente nelle donne (55.3% vs 28.7%).

Fra i disordini neuro-psichiatrici, la demenza e le sindromi correlate alla presenza di fenomeni degenerative dell'encefalo sono risultati prevalere nel sesso maschi-

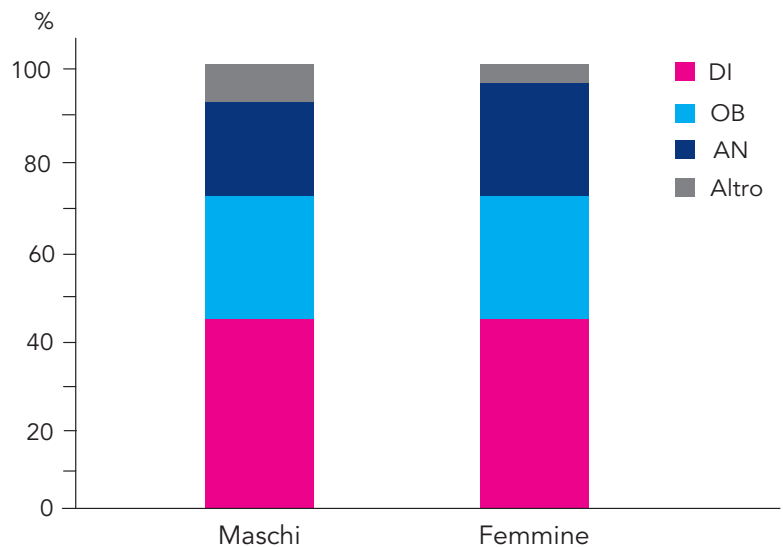
Prevalenza % delle diverse comorbidità respiratorie in base al sesso



PNE, polmonite; CRF, insufficienza respiratoria cronica; ACOS, asthma-Chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome; OSAS, sindrome delle apnee ostruttive; B.Ect., bronchiectasie; PL, versamenti pleurici

Figura 2

Prevalenza % delle diverse comorbidità metaboliche in base al sesso



DI, diabete mellito; OB, obesità; AN, anemia

Figura 3

le (87.4% vs 59.2.1%) , a differenza della depressione che è risultata prevalente nel sesso femminile (37.3% vs 16.4%).

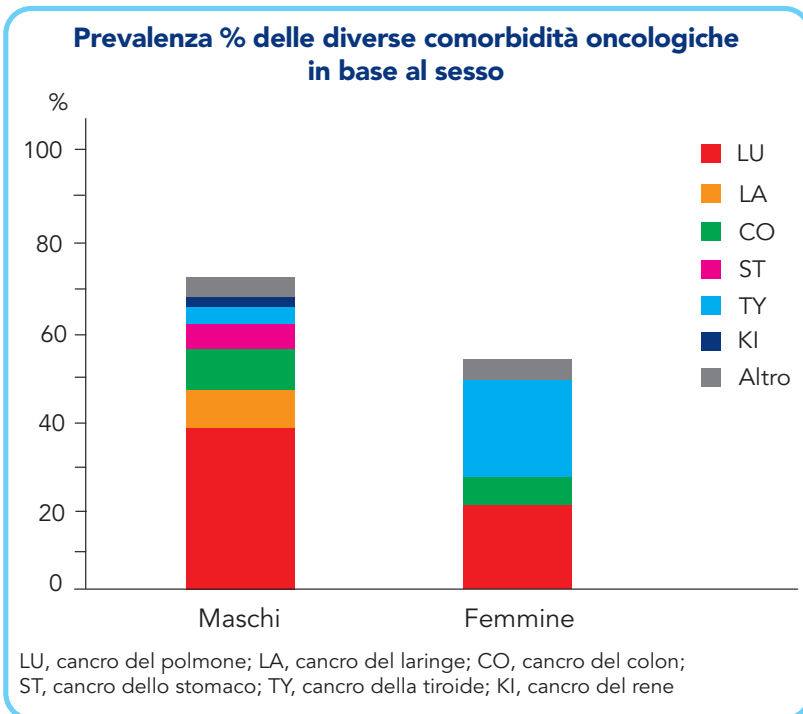


Figura 4

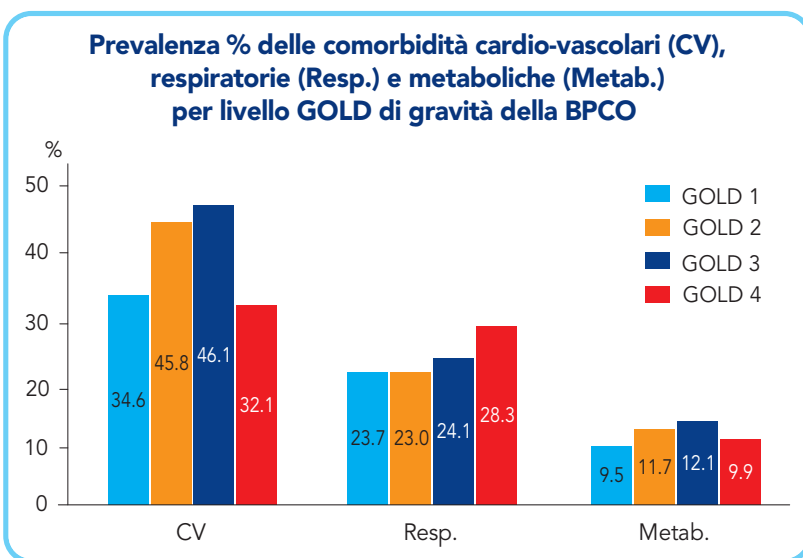


Figura 5

Infine, in ambito osteo-articolare, l'artrosi è risultata la più frequente nel sesso maschile (58.8% vs 23.2%), mentre l'osteoporosi e le fratture spontanee in quello femminile (72.6% vs 41.1%).

La prevalenza delle diverse categorie di comorbidità in base alla gravità della BPCO secondo classificazione GOLD è riportata nelle figure 5 e 6. Eccetto quelle di natura digestiva (equamente distribuite nei diversi livelli

di gravità), tutte le altre categorie di comorbidità hanno mostrato una prevalenza progressivamente crescente in base alla gravità della BPCO. Va invece segnalato, a tale proposito, che solo le comorbidità cardio-vascolari e quelle di natura metabolica hanno mostrato un significativo decremento della loro prevalenza nel livello IV di gravità GOLD (rispettivamente, $p < 0.02$ e $p < 0.05$), e tale fenomeno è risultato particolarmente evidente e consistente per le cardiovascolari.

Discussione

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rappresenta una delle maggiori cause di morbidità e mortalità a livello mondiale. Il suo incremento epidemiologico è progressivo ed il suo impatto socio-economico è tuttora inarrestabile, anche dovuto alla presenza di comorbidità che ne condizionano la progressione clinica, la qualità di vita e la sopravvivenza.

Nelle ultime decadi, numerosi studi sono stati condotti al fine di valutare la prevalenza delle comorbidità nei pazienti affetti da BPCO, ed i risultati di tali studi indicano un valore globale di prevalenza molto elevato, compreso 65-81% dei soggetti (14-19). I dati del presente studio confermano ulteriormente l'elevata prevalenza di comorbidità in un campione di soggetti di primo accertamento presso un Centro Specialistico: il 73.8% dei soggetti di 70 anni di età sono infatti risultati portatori di almeno una comorbidità di rilevanza clinica. Questo valore, quando paragonato a quello di un precedente studio condotto su un campione assolutamente confrontabile di soggetti con BPCO (età media di 70.3 anni) (20), suggerisce che in meno di una decade la prevalenza delle comorbidità

sembra essere incrementata del 16.1%. A conferma dell'elevato impatto delle comorbidità in corso di BPCO sta l'evidenza che la maggioranza dei soggetti indagati (68.8%) avevano due o più comorbidità, ed una percentuale vicina al 50% ne aveva tre o più di tre. Anche queste evidenze generali confermano i dati emersi da alcuni studi precedenti, anch'essi orientati alla valutazione dello stesso fenomeno (3,21,22).

In particolare, la rilevanza clinica dei dati del presente stu-

Prevalenza % delle comorbidità oncologiche (Oncol.), digestive (Dig.), neuro/psichiatriche (Neur/Psyc) e osteo-articolari (Ost.-Artic.) per livello GOLD di gravità della BPCO

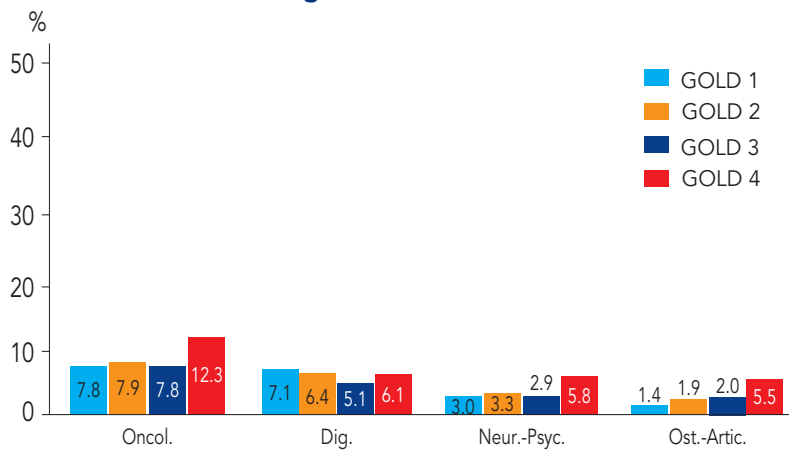


Figura 6

dio è ulteriormente enfatizzata dal valore di CCI calcolato nel campione studiato e risultato particolarmente più elevato, rispetto a quello osservato in altri studi equivalenti (rispettivamente, 3.4 vs 2.0) (23). Ciò è verosimilmente spiegato dall'elevato numero di comorbidità/soggetto osservato nel nostro campione di popolazione (valore medio 2.6). Inoltre, la prevalenza globale di comorbidità è risultata maggiore nel sesso femminile rispetto al maschile (rispettivamente, 3.0 e 2.5 per soggetto). Tale dato tende a dimostrare una chiara prevalenza sesso correlata, il che potrebbe contribuire a supportare l'ipotesi, ancora peraltro dibattuta, di un maggior impatto globale della BPCO nel sesso femminile.

Da un punto di vista generale, le comorbidità cardiovascolari si sono ancora una volta confermate come le più frequenti in corso di BPCO, con percentuali simili a quelle osservate in altri studi (3,7,8,9,19,24). La distribuzione più analitica delle diverse forme cliniche osservate ha comunque consentito di cogliere alcune significative

La BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rappresenta una delle maggiori cause di morbidità e mortalità a livello mondiale. Il suo incremento epidemiologico è progressivo ed il suo impatto socio-economico è tuttora inarrestabile, anche dovuto alla presenza di comorbidità che ne condizionano la progressione clinica, la qualità di vita e la sopravvivenza.

differenze. Ad esempio, lo scompenso cardiaco congestizio è risultato più frequente nel sesso femminile, a differenza del cuore polmonare cronico e delle aritmie che risultano invece prevalenti nel maschio. È di interesse la prevalenza per sesso delle forme ischemiche che hanno manifestato una distribuzione equivalente nei due sessi. E ciò potrebbe essere correlabile al progressive incremento dell'abitudine tabagica fra le donne nel nostro Paese nelle ultime decadi.

Anche in ambito respiratorio è possibile cogliere un trend sesso-correlato. A differenza delle infezioni delle basse vie aeree, l'insufficienza respiratoria cronica e i versamenti pleurici vedono il sesso maschile in prima linea, a differenza delle bronchiectasie e dell'ACOS che prevalgono di più fra le donne. In particolare, la prevalenza riscontrata per l'ACOS nel presente studio (22%) è risultata praticamente sovrapponibile a quella descritta in altri studi specifici, che avevano osservato valori compresi fra il 15 e il 25% nel contesto di tutti i fenotipi della BPCO (3, 25-27).

Nel presente studio, le patologie di origine metabolica, in particolare diabete e obesità, sono risultate meno rappresentate rispetto ad altri studi internazionali (3): ciò potrebbe essere favorevolmente correlato con le abitudini alimentari italiane (mediterranee), verosimilmente seguite anche dai soggetti con BPCO. Come in altri studi, l'anemia è risultata prevalentemente a carico del sesso femminile e con prevalenza pressoché sovrapponibile (28,29). Tale evidenza contribuisce a supportare ulteriormente l'ipotesi del maggior impatto della BPCO nel sesso femminile, verosimilmente legato in maniera sesso-correlata agli effetti della flogosi sistemica, e quindi anche per quanto attiene al ruolo dei fattori determinanti l'anemia.

Nonostante le comorbidità di origine digestive manifestino genericamente una maggior prevalenza nel sesso femminile, solo la colelitiasi si è dimostrata veramente sesso-correlata. Inoltre, soltanto l'osteoporosi e la tendenza a fratture spontanee sono risultate privilegio del sesso femminile, mentre l'artrosi (e i disturbi correlati) hanno meglio

Le comorbidità cardiovascolari si sono ancora una volta confermate come le più frequenti in corso di BPCO.

A differenza delle infezioni delle basse vie aeree, l'insufficienza respiratoria cronica e i versamenti pleurici vedono il sesso maschile in prima linea, a differenza delle bronchiectasie e dell'ACOS che prevalgono di più fra le donne.

rappresentano il soggetto BPCO di sesso maschile. Indipendentemente dal prolungato uso di steroidi sistemici, è possibile che la sesso-dipendenza di tali comorbidità possa riconoscere la sua origine nelle turbe ormonali e nella carenza di vitamina D che, in genere, caratterizzano in modo peculiare la seconda metà della vita della donna (28).

Anche in studi precedenti, le alterazioni correlate alla progressiva degenerazione dell'encefalo, le turbe cognitive e la depressione sono state tutte descritte come fenomeni correlati alla BPCO (7,8,30). In particolare, l'insorgenza di significative alterazioni del potere cognitivo è stata di recente dimostrata con diversi strumenti psicometrici nei pazienti BPCO a diversa gravità clinica e, per la prima volta, messa in relazione diretta con l'entità dell'ostruzione persistente delle loro vie aeree (31), suggerendo così l'ipotesi che tale progressivo decadimento delle funzioni cognitive sia sostenuto dall'infiammazione sistemica e dalla sua entità.

Inoltre, nonostante che il profilo del maschio con BPCO si caratterizzi per la presenza di turbe neurologiche quali turbe cognitive o demenza, quello della paziente donna è risultato invece prevalentemente caratterizzato da turbe di ordine psicologico, soprattutto di tipo depressivo. Anche in questo caso, fattori sociologici, ma anche biologici (ad es. vascolari e ormonali) possono aver contribuito in modo significativo a tale diversità sesso-correlata.

Infine, a parte le ovvie diversità di prevalenza osservabili nei casi di neoplasie primitive sesso-specifiche (prostata, testicolo, ovaio, utero, ecc.), va segnalato che nonostante il cancro del polmone si confermi quello più frequente nel sesso maschile, questa forma di neoplasia primitiva ha comunque già raggiunto il secondo posto per frequenza nel sesso femminile. E tale temibile incremento di tendenza sembra pertanto essere del tutto indipendente dal sesso.

Quando la prevalenza delle comorbidità è analizzata in base al differente livello di gravità della BPCO secondo classificazione GOLD, in tutti i casi essa mostra un pro-

Le alterazioni correlate alla progressiva degenerazione dell'encefalo, le turbe cognitive e la depressione sono state tutte descritte come fenomeni correlati alla BPCO.

gressivo incremento procedendo dal livello I al livello IV di gravità, eccetto che per le comorbidità di tipo cardiovascolare e metabolico, che manifestano invece questa progressione solo fino al livello III di gravità, per poi decrescere in maniera consistente e significativa nel livello IV. Se è vero che l'infiammazione sistemica incrementa progressivamente col progredire della BPCO, l'ipotesi più plausibile per spiegare questa strana, ma evidente e significativa, tendenza epidemiologica è che i pazienti affetti dalle forme cliniche più gravi e complicate di comorbidità cardio-vascolari e/o metaboliche siano soggetti ad un elevato tasso di mortalità già prima di raggiungere il livello IV di gravità della BPCO. Di fatto, si configurerebbe una vera e propria selezione fra i pazienti BPCO più compromessi, il cui esito finale, in chiave epidemiologica, sarebbe proprio la consistente riduzione (di fatto, solo apparente) della prevalenza di queste comorbidità negli stadi più gravi di malattia: fenomeno quindi solo falsamente contraddittorio.

Riteniamo che il presente studio riconosca alcuni limiti. Innanzitutto, si tratta di uno studio cross-sectional e non consente quindi alcuna informazione prospettica. In secondo luogo, i dati attuali non forniscono informazioni più specifiche sulla prevalenza delle comorbidità nei diversi fenotipi della BPCO.

Tuttavia, già i dati del presente studio hanno trovato conferme in quelli ottenuti in altri studi internazionali condotti su campioni di popolazione molto più ampi. Essi hanno comunque indicato ed enfatizzano come l'insorgenza di comorbidità clinicamente rilevanti o gravi durante la storia naturale della BPCO possa influire in maniera significativa sull'impatto socio-economico della malattia, sulla qualità di vita dei pazienti e sulla mortalità correlata.

Il presente studio ha anche provato la sesso-dipendenza di alcune comorbidità, sia in senso generale che analitico: alcune volte secondo le previsioni, altre invece secondo una tendenza inaspettata, come nel caso del cancro del polmone, il cui comportamento epidemiologico sembrerebbe far presumere una sorta di "riadeguamento epidemiologico" o di "transizione non più sesso-correlata" rispetto al suo status dimostratosi vero fino ad un recente passato.

Bibliografia

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2007. Available from: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guidelines-global-strategy-for-diagnosis-management-2007.html> Accessed December 10, 2014.
- Mathers C.D., Loncar D. - Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med.*, 2006;3(11):e442.
- Mannino D.M.; Higuichi K.; Yu T.C.; Zhou H.; Li Y.; Tian H.; Suh K. Economic burden of chronic obstructive pulmonary disease by presence of comorbidities. *Chest*, 2015; 147: 1199-201.
- Ait-Khaled N., Enarson D.A., Ottmani S., El Sony A., Eltigani M., Sepulveda R. -Chronic airflow limitation in developing countries: burden and priorities. *Intern. J. COPD.* 2007;2(2):141-150.
- Nazara-Otero C.A.; Baloira Villar A. The continuum of COPD and cardiovascular risk: A global scenario of disease. *Clin. Investig. Arterioscler.*, 2014; 27: 144-7.
- Miravittles M.; Price D.; Rabe K.F.; Schmidt H.; Metzdorf N.; Celli B. - Comorbidity of patients in tiotropium clinical trials: comparison with observational studies of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. COPD*, 2015; 10: 549-64.
- Liao W.C.; Lin C. L.; Chang S.N.; Tu C. Y.; Kao C.H.- The association between chronic obstructive pulmonary disease and dementia: a population-based retrospective cohort study. *Eur.J.Neurol.*, 2015; 22: 334-40.
- Macnee W.; Rabinovich R.A.; Choudhury G. Ageing and the border between health and disease. *Eur. Respir. J.*, 2014; 4: 1332-52.
- Dal Negro R.W.; Bonadiman L.; Tognella S.; Bricolo F. Turco P. - Extent and prevalence of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease, in chronic non-obstructive bronchitis, and in asymptomatic smokers, compared to normal reference values. *Intern. J. COPD*, 2014; 9: 675-83.
- Echave- Sustaeta J.M; Comeche Casanova L.; Cosio B.G.; Soler Catalunã J.J; Garcia-lujan R.; Ribera X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity ? *Int. J. COPD*, 2014; 19: 1307-14.
- Jo Y.S.; Choi S.M; Lee J.; Park Y.S.; Lee S.M.; Yim J.J.; Yoo C.G.; Kim Y.W.; Han S.K.; Lee C.H.- The relationship between chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities: a cross-sectional study using data from KHANES 2010-2012. *Respir. Med.*, 2015; 109: 96-104.
- Sundh J.; Johansson G.; Larsson K.; Linden A.; Lofthal C.G.; Janson C.; Sandstrom T. Comorbidity and health-related quality of life in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease attending Swedish secondary care units. *Int. J. COPD.*; 2015; 10: 173-83.
- Boole G. Mathematical analysis of logic, being an essay towards a calculus of deductive reasoning. MacMillan Barclays & MacMillan, 1847.
- Halbert R.J.; Ntoli J.L.; Gano A. Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. - Global burden of COPD; systematic review and meta-analysis. *Eur. Respir. J.*, 2006; 28: 523-32.
- Frank T.L.; Gazell M-L.; Linehan M.F. Morris J.A., Frank P.I.-The estimated prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in a general practice population. *Prim. Care Respir. J.*, 2007; 16: 169-73
- van der Molen T. Comorbidities of COPD in primary care; frequency, relation to COPD, and treatment consequences. *Prim. Care Respir. J.*, 2010; 19: 326-34.
- Garcia-Olmos L.; Alberguilla A.; Ayala V García-Sagredo P Morales L; Carmona M.; de Tena-Dávila M.J.; Pascual M.; Muñoz A.; Salvador C.H.; Monteagudo J.L. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam. Pract.*, 2013; 14: 11.
- Tashkin D.; Miravittles M.; Price D.; Metzdorf N.; Kupas K.; Celli B. Rate of comorbidities during the 4-year UPLIFT trial in COPD: A post-hoc analysis. *Chest*, 2014; 146: 67A.
- Fumagalli G.; Fabiani F.; Forte S.; Napolitano M.; Balzano G.; Bonini M.; De Simone G.; Fuschillo S.; Pentassuglia A.; Pasqua F.; Alimonti P.; Carlone S.; Sanguinetti C.M. INDACO project: COPD and link between comorbidities, lung function and inhalation therapy. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 2015; 19: 4 doi 10.1186/2049-6958-10-4 eCollection 2015.
- Dal Negro R.W.; Tognella S.; Tosatto R.; Dionisi M.; Turco P.; Donner C.F. - Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). *Respir Med.* 2008;102(1):92-101.
- Sievi N.A.; Senn O.; Brack T.; Brutsche M.H.; Frey M.; Irani S.; Leuppi J.D.; Thurneherr R.; Franzen D.; Kohler M.; Clarenbach C.F. Impact of comorbidities on physical activity in COPD. *Respirology*, 2015; 20: 413-8.
- Weinreich U.M.; Thomsen L.P.; Bielaska B.; Jensen V.H.; Vuust M.; Rees S.E. The effect of comorbidities on COPD assessment: a pilot study. *Int. J. COPD*, 2015; 10: 429-38.
- Echave-Sustaeta J.M.; Comeche Casanova L.; Cosio B.G.; Soler-Cataluña J.J.; Garcia-Lujan R.; Ribera X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity? *Int. J. COPD*, 2014 Nov 19;9:1307.
- Wheaton A.G.; Ford E.S.; Cunningham T.J.; Croft J.B. Chronic obstructive pulmonary disease, hospital visits, and comorbidities: national survey of residential care facilities, 2010. *J. Aging Health*, 2015; 27: 480-99.
- De Marco R.; Pesce G.; Marcon A.; Accordini S.; Antonicelli L.; Bugiani M.; Casali L.; Ferrari M.; Nicolini G.; Panico M.G.; Pirina P.; Zanolin M.E.; Cerveri I.; Verlato G. The coexistence of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): prevalence and risk factors in young, middle-aged and elderly people from the general population. *PLoS One.* 2013 May 10;8(5):e62985.
- Menezes A.M.; Montes de Oca M.; Pérez-Padilla R.; Nadeau G.; Wehrmeister F.C.; Lopez-Varela M.V.; Muñio A.; Jardim J.R.; Valdivia G.; Tálamo C.; PLATINO Team.- Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma. *Chest.* 2014;145(2):297-304.
- Harada T, Yamasaki A, Fukushima T, Hashimoto K, Takata M, Kodani M, Okazaki R.; Takeda K.; Watanabe M.; Kurai J.; Shimizu E. Causes of death in patients with asthma and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. *Int J COPD*, 2015 ;10:595-602.
- Sarkar M.; Rajta P.N.; Khatana J. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, pathogenesis, and potential impact. *Lung India*, 2015; 32: 142-51.
- Dal Negro R.W., Tognella S.; Bonadiman L.; Turco P. Changes in blood hemoglobin and blood gases PaO2 and PaCO2 in severe COPD over a three-year telemonitored program of long-term oxygen treatment.- *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 2012;7(1):7-15
- Zoni-Berisso M.; Lercari F.; Carazza T.; Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation European prospective. *Clin. Epidemiology*, 2014; 6: 213-20.
- Dal Negro R.W.; Bonadiman L.; Tognella S.; Bricolo F.P.; Turco P. Extent and prevalence of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-obstructive bronchitis, and in asymptomatic smokers, compared to normal reference values. *Int. J. COPD*, 2014 Jun 26;9:675-83.

Aspirina e prevenzione oncologica: siamo all'alba di una nuova era?

Luciano Lippla¹, Giovambattista Desideri²

¹ Medico di Medicina Generale, Presidente Provinciale SIMG L'Aquila

² Direttore UO Geriatria, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

L'USPSTF raccomanda di usare aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e - per la prima volta in una raccomandazione ufficiale - del cancro del colon-retto

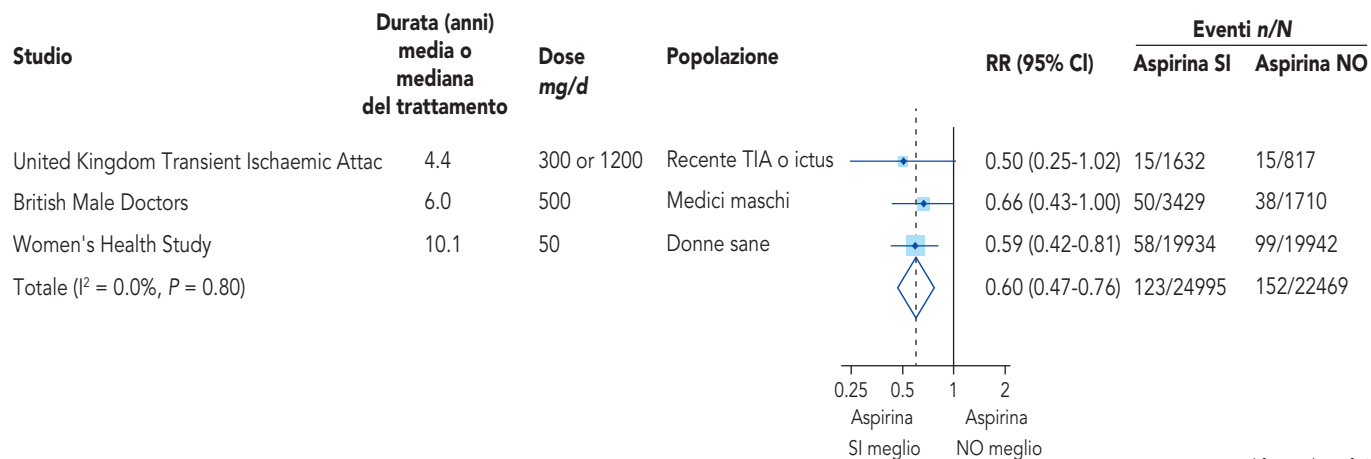
La recente pubblicazione su *Annals of Internal Medicine* della revisione da parte della United States Preventive Service Task Force (USPSTF) delle raccomandazioni del 2009 sull'uso dell'aspirina in prevenzione cardiovascolare primaria e di quelle del 2007 sull'uso dell'aspirina e dei farmaci antinfiammatori non steroidei per la prevenzione del cancro del colon-retto (1) ha probabilmente segnato l'inizio di una nuova era nell'ambito della prevenzione oncologica. L'USPSTF raccomanda, infatti, di usare aspirina a basse dosi per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e - per la prima volta in una raccomandazione ufficiale - del cancro del colon-retto. L'indicazione (evidenza di grado B) riguarda i soggetti di età compresa tra 50 e 59 anni con un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni >10%, che non presentino un aumentato rischio di sanguinamento, che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 10 anni e che siano disponibili ad assumere aspirina per almeno 10 anni (1). L'emanazione di queste raccomandazioni è stata accompagnata dalla pubblicazione sullo stesso numero della prestigiosa rivista di una revisione sistematica delle evidenze della letteratura scientifica su queste affascinante tematica (2) e da una rigorosa analisi decisionale basata su una simulazione del bilancio netto dei benefici e dei rischi derivanti dall'uso di aspirina in relazione all'età, al genere e al livello del rischio cardiovascolare dei pazienti (3).

La revisione sistematica della letteratura, coordinata da Jessica Chubak, ha analizzato i dati degli studi clinici che

hanno confrontato l'aspirina verso controllo (placebo o nessun trattamento) in soggetti di età uguale o maggiore di 40 anni (2). Nei pazienti che assumevano aspirina in prevenzione primaria o secondaria (analisi condotta su 4 trial per un totale di 14.033 pazienti) è stata osservata una riduzione della mortalità per cancro del colon-retto in un intervallo di tempo di 20 anni (rischio relativo 0.67, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.52 e 0.86). L'assunzione di aspirina è risultata associata anche ad una minore incidenza di carcinoma del colon-retto (analisi condotta su 3 trial per un totale di 47.464 pazienti) a partire da 10 anni di assunzione fino a 19 anni (rischio relativo 0.60, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.47 e 0.76) (Fig. 1). Nei soggetti che assumevano aspirina in prevenzione primaria per periodi di tempo più brevi (tra 3.6 e 10.1 anni) non sono state invece osservate differenze significative rispetto ai controlli sia in termini di incidenza (rischio relativo 0.98, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.93 e 1.04; analisi condotta su 6 trial per un totale di 72.926 pazienti) che di mortalità per cancro (rischio relativo 0.96, intervallo di confidenza al 95% compreso

L'assunzione di aspirina è risultata associata anche ad una minore incidenza di carcinoma del colon-retto (analisi condotta su 3 trial per un totale di 47.464 pazienti) a partire da 10 anni di assunzione fino a 19 anni (rischio relativo 0.60, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.47 e 0.76).

Incidenza di carcinoma del colon retto e assunzione di aspirina



Modificata da Ref. 2

Figura 1

so tra 0.87 e 1.06; analisi condotta su 10 trial per un totale di 103.787 pazienti). Questi risultati suggeriscono che l'assunzione di aspirina in prevenzione cardiovascolare primaria o secondaria possa ridurre l'incidenza e probabilmente anche la mortalità per carcinoma del colon-retto approssimativamente a partire da 10 anni dall'inizio dell'assunzione (2).

L'analisi decisionale, coordinata da Steven P. Dhemer, ha utilizzato i dati di tre reviews sistematiche sull'argomento considerando una popolazione target di individui di età compresa tra i 40 e i 79 anni con un rischio cardiovascolare a 10 anni del 20% o inferiore e senza storia di malattie cardiovascolari o di sanguinamento gastrointestinale o cerebrale o controindicazioni all'assunzione di aspirina (3). I ricercatori hanno valutato il bilancio netto del rapporto benefici (riduzione di infarto miocardico non fatale, stroke ischemico non fatale, eventi cardiovascolari fatali, incidenza di cancro del colon e mortalità per cancro del colon) e rischi (sanguinamenti gastrointestinali fatali e non fatali e stroke emorragico). L'analisi ha evidenziato un vantaggio netto in termini di anni di vita aggiustati per qualità derivante dall'assunzione di aspirina nella fascia di età compresa tra 40 e 69 anni, con un aumento dell'aspettativa di vita in molti degli individui che inizino l'assunzione di aspirina tra i 40 e i 59 anni e in quelli di età più avanzata (dai 60 ai 69 anni) che presentino un più elevato rischio cardiovascolare. All'opposto, i rischi potrebbero sopravanzare i benefici negli individui che inizino ad assumere aspirina a partire dai 70 anni, soprattutto nei primi 10-20 anni di assunzione (3). I risultati di questa analisi decisionale dell'USPSTF indicano, quindi, che l'uso di aspirina in

prevenzione primaria nella fascia di età compresa tra i 40 e i 69 anni e nei soggetti con più elevato rischio cardiovascolare ha le maggiori potenzialità di determinare un beneficio netto per i pazienti.

Sulla scorta di queste evidenze le raccomandazioni dell'USPSTF suggeriscono che la decisione se iniziare o meno l'assunzione di aspirina in soggetti con rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni >10% ma con un'età più avanzata (tra 60 e 69 anni) venga assunta sulla base delle specifiche caratteristiche del singolo paziente: gli individui che non presentino un aumentato rischio di sanguinamento, che abbiano un'aspettativa di vita di almeno 10 anni e che siano disponibili ad assumere aspirina per almeno 10 anni verosimilmente potrebbero trarre vantaggio dall'assunzione di aspirina (1). Il trattamento con aspirina potrebbe essere previsto anche per gli individui che pongono maggiore attenzione ai possibili effetti preventivi di aspirina rispetto al potenziale rischio emorragico (evidenza di grado C) (1). Le evidenze attualmente disponibili non sono invece sufficienti, secondo gli esperti dell'USPSTF, per una adeguata analisi del rapporto costi/benefici sull'uso di aspirina per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e del cancro del colon-retto in

Le raccomandazioni dell'USPSTF suggeriscono che la decisione se iniziare o meno l'assunzione di aspirina in soggetti con rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni >10% ma con un'età più avanzata (tra 60 e 69 anni) venga assunta sulla base delle specifiche caratteristiche del singolo paziente.

individui di età inferiore ai 50 anni o superiore ai 70 anni (1). Lo statement della USPSTF ribadisce, quindi, l'importanza di una attenta valutazione del rapporto costi/benefici quando si decide di assumere aspirina in prevenzione primaria cardiovascolare ed oncologica e sottolinea l'opportunità che l'uso di aspirina, quando raccomandato, venga iniziato precocemente per sfruttare appieno le potenzialità di questo farmaco in termini di prevenzione del cancro del colon-retto oltre che delle malattie cardiovascolari (1).

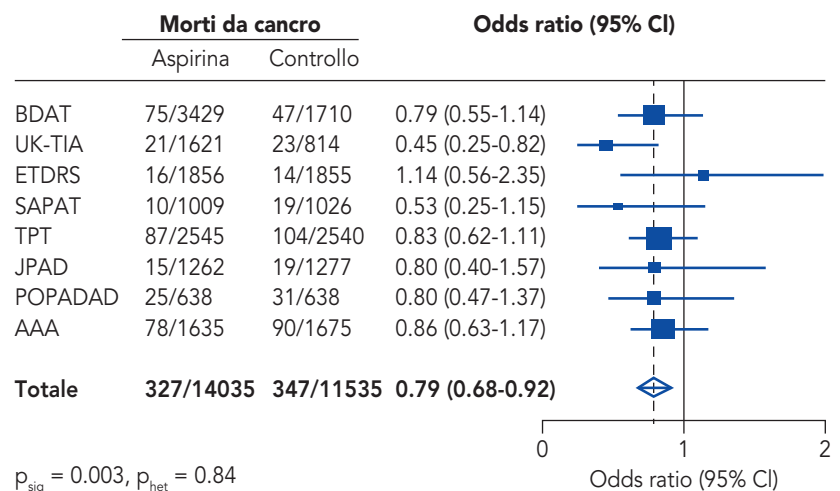
Le raccomandazioni della USPSTF forniscono un supporto, senza dubbio autorevole e qualificato, a precedenti posizioni di consenso europee (4) o nazionali (5) che già suggerivano una attenta valutazione del rischio cardiovascolare e emorragico ed oncologico nel percorso decisionale del clinico che si trovi a valutare l'opportunità di prescrivere o meno aspirina in prevenzione primaria ma, soprattutto, introducono - per la prima volta in posizione di consenso ufficiale - il concetto di chemoprevenzione delle neoplasie del colon-retto attraverso l'uso di aspirina a basse dosi (1).

Dal colon alla prostata: la protezione continua

Le raccomandazioni dell'USPSTF enfatizzano opportunamente la concreta possibilità di un effetto chemopreventivo di aspirina nel carcinoma del colon-retto sulla scorta di una poderosa mole di evidenze epidemiologiche e sperimentali (1). Invero, queste evidenze suggeriscono che l'effetto chemopreventivo di aspirina probabilmente non sia limitato alle sole neoplasie del colon-retto ma interessi ampi ambiti di patologia oncologica sia in prevenzione primaria che secondaria. Le ormai "storiche" metanalisi dei ricercatori di Oxford, capitanati da Peter Rothwell, infatti, non avevano confinato al tratto gastroenterico il possibile effetto protettivo (7,8,9). La prima di queste metanalisi, basata sui dati derivanti da 8 studi randomizzati che prevedevano l'assunzione giornaliera di aspirina per un totale di 25.570 pazienti, aveva dimostrato una significativa riduzione del mortalità per cancro nei pazienti che assumevano aspirina (odds ratio: 0.79; 95% CI: 0.68-0.92, p=0.003) (Fig. 2) (7). I risultati di questa metanalisi hanno fornito la prima evidenza nell'uomo di una possibile riduzione della mortalità per neoplasie in corso di tratta-

mento con aspirina. Una seconda metanalisi di Rothwell et al. aveva dimostrato che la riduzione della mortalità per neoplasie a partire da 5 anni di follow-up (odds ratio: 0.63; 95% CI: 0.49-0.82; p=0.0005) era la principale responsabile della significativa riduzione della mortalità da cause non vascolari (odds ratio: 0.88; 95% CI: 0.78-0.96; p=0.003) osservata nei pazienti che assumevano aspirina (8). Analizzando i dati disponibili per singolo paziente questa metanalisi aveva evidenziato anche una riduzione dell'incidenza di neoplasie, sia negli uomini che nelle donne, indipendente dall'età e dal fumo (8). E' interessante notare come gli effetti dell'aspirina sugli outcome considerati mostrassero una certa evoluzione temporale: gli effetti sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari e il rischio emorragico tendevano, infatti, ad attenuarsi nel tempo mentre quello sul rischio di neoplasie era l'unico a rimanere significativo dopo 3 anni (8). Una terza metanalisi di Rothwell et al, che aveva incluso 5 trial randomizzati per un totale di 17.285 partecipanti, aveva dimostrato una riduzione del rischio di neoplasie con diffusione metastatica nei pazienti che assumevano aspirina (hazard ratio: 0.64, 95% CI 0.48-0.84, p=0.001; hazard ratio per adenocarcinoma:

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



BDAT: British Doctors Aspirin Trial; UK-TIA, UK transient ischaemic attack trial
 ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
 SAPAT: Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial
 TPT: Thrombosis Prevention Trial
 JPAD: Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes
 POPADAD: Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes
 AAA: Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis

Modificata da Ref. 7

Figura 2

L'ipotesi di un possibile effetto chemoprotettivo di aspirina nei riguardi del carcinoma della prostata, inizialmente discussa in ragione di evidenze non completamente concordanti, ha trovato un robusto supporto in un elegante studio, tutto italiano, recentemente condotto utilizzando l'Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database della Società italiana di medicina generale e delle cure primarie (SIMG).

0.54, 95% CI 0.38-0.77, $p=0.0007$; hazard ratio per gli altri tumori solidi: 0.82, 95% CI 0.53-1.28, $p=0.39$) soprattutto dovuta ad una riduzione della proporzione dei casi di adenocarcinoma metastatico (odds ratio 0.52, 95% CI 0.35-0.75, $p=0.0006$) (9). In particolare, l'assunzione di aspirina era risultata associata ad una riduzione del rischio di adenocarcinoma già metastatico al momento della diagnosi (hazard ratio: 0.69, 95% CI 0.50-0.95, $p=0.02$) e del rischio di sviluppo di metastasi nel corso del follow-up (hazard ratio: 0.45, 95% CI 0.28-0.72, $p=0.0009$) soprattutto nei pazienti con neoplasia del colon-retto (hazard ratio: 0.26, 95% CI 0.11-0.57, $p=0.0008$) ed in quelli che avevano continuato ad assumere aspirina fino al momento della diagnosi e oltre (hazard ratio: 0.31, 95% CI 0.15-0.62, $p=0.0009$) (9).

Queste evidenze, oggettivamente molto affascinanti, dovevano essere necessariamente interpretate con la giusta cautela. Infatti, né la mortalità per cancro né l'incidenza di neoplasie erano outcome prespecificati degli studi di prevenzione cardiovascolare inclusi delle metanalisi sopra riportate. Inoltre, nelle metanalisi di Rothwell non erano stati inseriti i dati degli studi Women Health Study (10) e Physician Health Study (11) nei quali non era stato osservato alcun effetto dell'aspirina sulla prevenzione delle neoplasie, anche se la posologia a giorni all'alterni prevista in questi studi (rispetto a quella quotidiana degli altri studi) poteva evidentemente giustificare questo approccio metodologico. Il tempo, sempre galantuomo, nell'arco di pochi anni ha confermato la bontà delle pionieristiche intuizioni dei ricercatori di Oxford producendo in rapida successione una serie di evidenze, nella generalità dei casi di tipo epidemiologico, di un effetto chemoprotettivo ad ampio spettro di aspirina. La recentissima metanalisi di Peter C. Elbow, ad esempio, ha dimostrato una possibile riduzione della mortalità per carcinoma del colon e probabilmente anche della prostata, della mammella e di vari altri tessuti nei pazienti che assumevano aspirina come pure una riduzione delle diffusione metastatica (12). L'ipotesi di un possibile effetto chemoprotettivo di aspirina

nei riguardi del carcinoma della prostata, inizialmente discussa in ragione di evidenze non completamente concordanti, ha trovato un robusto supporto in un elegante studio, tutto italiano, recentemente condotto utilizzando l'Health Search IMS Health Longitudinal Patient Database della Società italiana di medicina generale e delle cure primarie (SIMG) (13). L'approccio utilizzato prevedeva l'identificazione dei pazienti con patologie cardio- o cerebrovascolari e la valutazione tra questi dei casi di carcinoma prostatico al fine di stimare il rischio di neoplasia in relazione all'assunzione di aspirina a basse dosi. Nell'ambito di una coorte di 13.453 pazienti l'incidenza globale di carcinoma prostatico è risultata pari a 2.5 casi per 1.000 anni-persona. L'assunzione di aspirina a basse dosi è risultata associata ad una riduzione del rischio di carcinoma prostatico (hazard ratio 0.64, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.48 e 0.86), riduzione soprattutto evidente in caso di assunzione di aspirina almeno due volte a settimana (hazard ratio 0.60, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.43 e 0.83) e per un periodo di tempo di cinque anni o più (hazard ratio 0.42, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.21 e 0.91). I risultati di questo studio sono di indubbio interesse anche in ragione di alcuni punti di forza che lo caratterizzano. Il fatto di avere considerato nella casistica esclusivamente pazienti con una precedente diagnosi di malattia cardio- o cerebrovascolare, infatti, ha consentito agli autori di "etichettare" in modo certo i pazienti in relazione all'assunzione di aspirina evitando misclassificazioni dovute ad un uso estemporaneo del farmaco. Gli autori, inoltre, hanno giustamente considerato la relazione tra assunzione di aspirina e rischio di carcinoma prostatico prevedendo una latenza temporale di almeno un anno quale limite di tempo minimo per poter ragionevolmente ipotizzare un'interferenza di aspirina con la biologia del carcinoma prostatico. Molto opportunamente, inoltre, gli autori hanno previsto un'analisi di sensitività in ragione del fatto la scelta dei medici di medicina generale di prescrivere aspirina ai propri pazienti avrebbe potuto essere stata influenzata in varia misura dall'esposizione a diversi fattori di rischio cardiovascolare che rappresentano anche dei riconosciuti fattori di rischio per patologia neoplastica. L'analisi di sensitività, realizzata attraverso il "propensity score matching" dei possibili

Non appare inutile sottolineare le dimensioni della potenziale ricaduta clinica di queste osservazioni se si considera che il carcinoma della prostata è per frequenza la seconda neoplasia più comune nel sesso maschile.

li fattori di confondimento, quali fumo di tabacco, obesità ed assunzione di alcolici, presenti alla data di ingresso, ha confermato l'associazione tra assunzione di aspirina a basse dosi e ridotto rischio di carcinoma prostatico (hazard ratio 0.63, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.47 e 0.84) dimostrando la notevole solidità dei dati e la correttezza dell'approccio metodologico utilizzato (13). Se a ciò si aggiunge l'ampiezza del database da cui sono stati tratti i dati, che ha consentito di effettuare tutti gli opportuni aggiustamenti per i potenziali fattori di confondimento, e la valutazione prospettica dell'esposizione dall'assunzione di aspirina è evidente la solidità dei risultati osservati da questo studio della SIMG (13). Non appare inutile sottolineare le dimensioni della potenziale ricaduta clinica di queste osservazioni se si considera che il carcinoma della prostata è per frequenza la seconda neoplasia più comune nel sesso maschile (14).

"I farmaci non funzionano in chi non li assume"

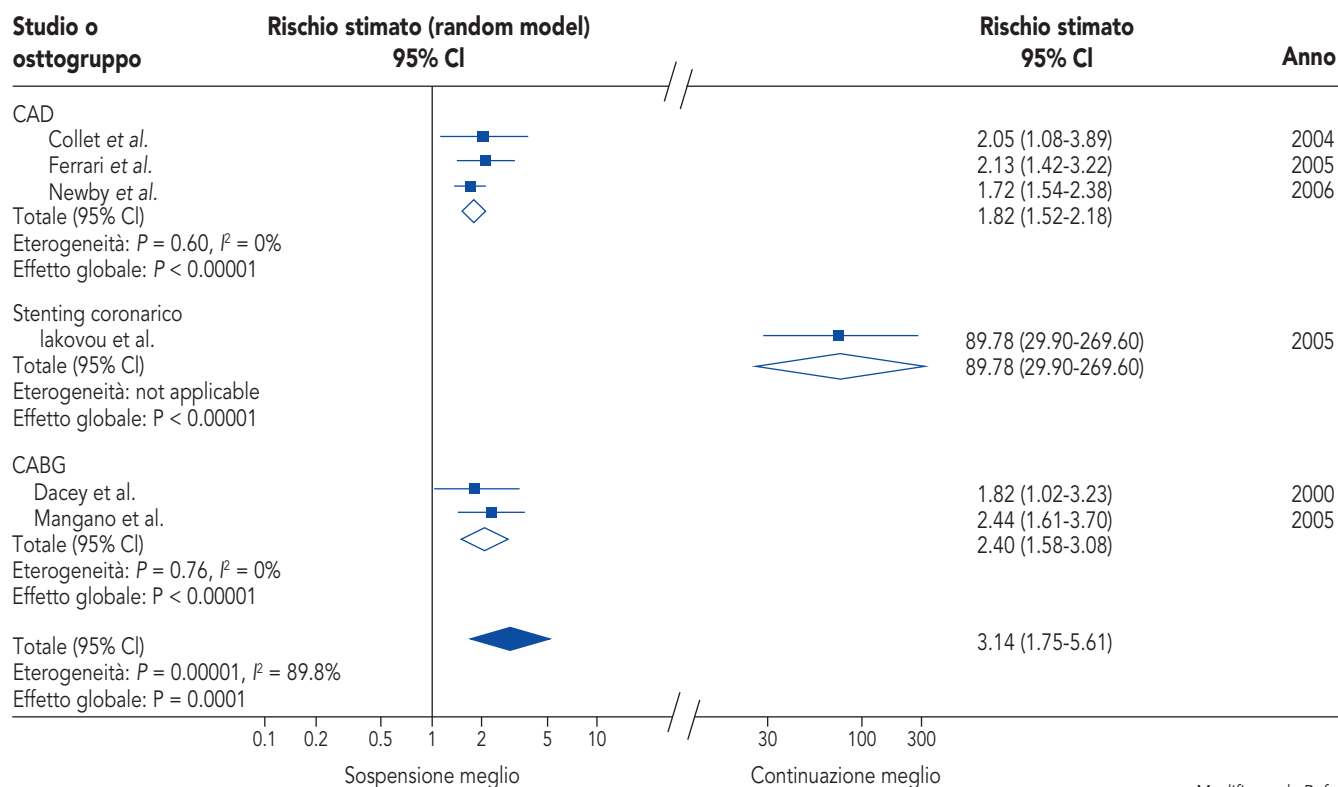
Per quanto lapalissiana possa sembrare questa asserzione di Everett Kopp - che ha comunque ricevuto gli onori della pubblicazione su riviste del calibro di *New England Journal of Medicine* (15) e *Circulation* (16) - sottolinea una oggettiva criticità con cui quotidianamente il clinico si confronta nella gestione delle terapie croniche sia con finalità terapeutiche e preventive: la scarsa aderenza al trattamento da parte del paziente sia in termini di regolarità dell'assunzione che di continuità del trattamento medesimo. Anche per aspirina esistono problemi di sottoutilizzo e di scarsa aderenza/persistenza terapeutica. I dati di un interessante studio nazionale, condotto ancora una volta dai medici di medicina generale su un campione di 540.984 pazienti, dimostrano, infatti, come poco più del 50% dei pazienti coronaropatici riceva un trattamento con aspirina e che soltanto il 15% dei pazienti senza malattie cardiovascolari ma comunque eleggibili da linee guida al trattamento con aspirina assumano una terapia antiaggregante (17). Lo stesso studio ha anche evidenziato come ad un anno soltanto il 23.4% dei pazienti continuino ad assumere aspirina, percentuale che si riduce addirittura al 12.2% ad 2 anni (17). La problematica è certamente di non trascurabile rilevanza se si considera che la discontinuazione del trattamento con aspirina è associata ad aumento dei

La discontinuazione del trattamento con aspirina è associata ad aumento del rischio di eventi cardiovascolari che in alcuni contesti clinici, quali pazienti sottoposti a stent coronarico, può assumere dimensioni "stellari".

La necessità di un certo periodo di latenza prima che questo effetto protettivo di aspirina nei confronti della patologia neoplastica cominci ad estrinsecarsi è suggestivo di una possibile interferenza del farmaco con i meccanismi di cancerogenesi, dato questo che fornisce la plausibilità biologica a quanto emerso dalle metanalisi.

rischio di eventi cardiovascolari che in alcuni contesti clinici, quali pazienti sottoposti a stent coronarico, può assumere dimensioni "stellari" (18) (Fig. 3). La persistenza del trattamento con aspirina rappresenta, quindi, un presupposto fondamentale affinché questo farmaco possa esplicare a pieno la sua efficace azione cardio-protettiva. In ambito di prevenzione oncologica la medesima persistenza rappresenta un determinante probabilmente ancora più importante. Già la prima metanalisi di Rothwell, infatti, analizzando i dati individuali disponibili per 23.535 pazienti aveva dimostrato che il beneficio derivante dall'assunzione di aspirina diventava evidente a partire da 4 anni di follow-up con una riduzione del rischio di circa il 20%, principalmente sostenuta da una riduzione della mortalità per patologia neoplastiche del 34% dopo 5 anni (hazard ratio per tutte le neoplasie: 0.66, 95% CI: 0.50-0.87; $p=0.003$; hazard ratio per le neoplasie gastrointestinali: 0.46; 95% CI: 0.27-0.77; $p=0.003$) (7). Analizzando i dati degli studi che prevedevano un più lungo follow-up era risultata evidente una riduzione della mortalità del 20% ancora dopo 20 anni. Il periodo di latenza di 5 anni prima di osservare una riduzione della mortalità per cancro era evidente per i tumori dell'esofago, del pancreas, del cervello e del polmone mentre tale latenza era maggiore per i tumori dello stomaco, del colon-retto e della prostata (7). La necessità di un certo periodo di latenza prima che questo effetto protettivo di aspirina nei confronti della patologia neoplastica cominci ad estrinsecarsi è suggestivo di una possibile interferenza del farmaco con i meccanismi di cancerogenesi, dato questo che fornisce la plausibilità biologica a quanto emerso dalle metanalisi sopra riportate. In realtà, l'effetto chemoprotettivo di aspirina sembra riassumere le caratteristiche dell'effetto di protezione cardiovascolare di questo farmaco, ossia l'adeguatezza della monosomministrazione giornaliera (nonostante l'emivita in circolo del farmaco di 15-20 minuti) e la saturabilità dell'effetto protettivo a basse dosi (19). Quanto sopra esposto suggerisce l'opportunità che il trattamento con aspirina a basse dosi, impostato sulla base di una attenta valutazione del rapporto costo/benefici, venga assunto con assiduità e regolarità per consentire a

Rischio di eventi cardiovascolari maggiori associato alla discontinuazione o alla non aderenza al trattamento con aspirina stimato in 50279 a rischio di eventi coronarici



Modificata da Ref. 18

Figura 3

questo farmaco di esplicitare appieno le sue molteplici potenzialità benefiche. La necessità di ottimizzare la gestione del trattamento con aspirina, sia nei soggetti con malattia cardiovascolare che in quelli sani ma con presenza di fattori di rischio e/o danni d'organo, ha indotto recentemente tre importanti società scientifiche, la Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie (SIMG), la Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) e la Associazione Medici Diabetologi (AMD), a produrre un documento condiviso sull'appropriatezza prescrittiva di aspirina, al fine di ottimizzarne l'utilizzo attraverso l'identificazione di tutti i pazienti con le indicazioni al trattamento, e di migliorare l'aderenza e la persistenza terapeutica che rappresenta ancora oggi una rilevante criticità responsabile di numerosi eventi cardiovascolari evitabili (20).

Conclusioni

Le evidenze sempre più convincenti di un possibile/probabile effetto protettivo di aspirina nei riguardi delle neoplasie

maligne hanno spinto i ricercatori ed i clinici a cominciare a considerare anche questo aspetto nel valutare il rapporto costi/benefici relativo all'uso di aspirina in prevenzione primaria in quanto la eventuale presenza di un effetto favorevole anche nei riguardi delle patologie neoplastiche finirebbe per far pendere l'ago della bilancia a favore dell'assunzione di aspirina da parte di un numero sempre più ampio di individui. Se l'assunzione di aspirina dovesse ipoteticamente determinare una riduzione del 10% dell'incidenza di neoplasie, ipotesi di minima rispetto a quanto emerso dai dati epidemiologici (7), il numero di soggetti che potrebbero giovare dell'assunzione di aspirina aumenterebbe considerevolmente (21). Analizzando i dati disponibili dalla letteratura scientifica si può dedurre che per un soggetto di 50-65 anni di età l'assunzione di aspirina per 10 anni possa determinare una riduzione compresa tra il 7% (nelle donne) ed il 10% (negli uomini) del rischio di neoplasia, infarto miocardico ed ictus in un periodo di tempo di 15 anni ed una riduzione del 4% della mortalità in un periodo di tempo di 20 anni. Questo effetto protettivo

Se l'assunzione di aspirina dovesse ipoteticamente determinare una riduzione del 10% dell'incidenza di neoplasie, ipotesi di minima rispetto a quanto emerso dai dati epidemiologici (7), il numero di soggetti che potrebbero giovare dell'assunzione di aspirina aumenterebbe considerevolmente.

Le raccomandazioni della USPSTF sull'uso di aspirina in prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e del carcinoma del colon-retto (1) rappresentano, dunque, il riconoscimento dovuto alla enorme mole di evidenze suggestive di straordinarie potenziali protettive di aspirina ed il giusto tributo di riconoscenza ad un farmaco che a distanza di 120 anni dalla sua scoperta non finisce mai di stupire.

di aspirina nei riguardi delle patologie neoplastiche comincia ad osservarsi dopo 3 anni di trattamento, si mantiene per parecchi anni dopo la sospensione dell'assunzione del farmaco ed appare evidente alle dosi di comune utilizzo del farmaco (75-325 mg/die). Queste evidenze sembrano suggerire come la protezione offerta dall'assunzione prolungata di aspirina possa superare i potenziali rischi, soprattutto rappresentati dai sanguinamenti gastroenterici, peraltro minimizzabili attraverso una attenta pre-valutazione del rischio emorragico (22). Le raccomandazioni della USPSTF sull'uso di aspirina in prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari e del carcinoma del colon-retto (1) rappresentano, dunque, il riconoscimento dovuto alla enorme mole di evidenze suggestive di straordinarie potenziali protettive di aspirina ed il giusto tributo di riconoscenza ad un farmaco che a distanza di 120 anni dalla sua scoperta non finisce mai di stupire. Probabilmente stiamo davvero vivendo l'inizio di una nuova era di prevenzione integrata cardio-oncologica.

Bigliografia

1. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2016;21;164(12):836-45.
2. Chubak J, Whitlock EP, Williams SB, et al. Aspirin for the Prevention of Cancer Incidence and Mortality: Systematic Evidence Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164(12):814-25.
3. Dehmer SP, Maciosek MV, Flottemesch TJ, et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: A Decision Analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;21;164(12):777-86.

4. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014 22;64(3):319-27.
5. Volpe M, Abrignani M, Borghi C et al. La terapia con aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria. Documento di consenso intersocietario italiano. *G Ital Cardiol* 2014;15(7-8):442-451
7. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JFF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011; 377: 31–41.
8. Rothwell PM, Price JF, Fowkes FGR et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. *Lancet.* 2012; 379: 1602–12.
9. Rothwell PM, Wilson M, Price JF et al. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet.* 2012; 379:1591–601.
10. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med.* 1989;321:129–135.
11. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2005;352:1293–1304.
12. Elwood PC, Morgan G, Pickering JE, et al. Aspirin in the Treatment of Cancer: Reductions in Metastatic Spread and in Mortality: A Systematic Review and Meta-Analyses of Published Studies. *PLoS One.* 2016 Apr 20;11(4):e0152402. doi: 10.1371/journal.pone.0152402.
13. Lapi F, Levi M, Simonetti M, et al. Risk of prostate cancer in low-dose aspirin users: A retrospective cohort study. *Int J Cancer.* 2016 Jul 1;139(1):205-11.
14. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: [Internet]. Lyon, France: IARC CancerBase No. 112013.
15. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
16. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular 535 outcomes. *Circulation* 2009;119: 3028-3035.
17. Filippi A, Bianchi C, Parazzini F, et al. A national survey on aspirin patterns of use and persistence in community outpatients in Italy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011 Oct;18(5):695-703
18. Biondi-Zoccai GGL, Lotrionte M, Agostoni P, et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *European Heart Journal* 2006; 27: 2667-2674.
19. Patrono C. Low-dose aspirin in primary prevention: cardioprotection, chemoprevention, both, or neither? *Eur Heart J.* 2013;34(44):3403-11.
20. Brignoli O, Cimino A, Cricelli C et al. Position Paper SIMG-FADOI-AMD sull'utilizzo di ASA a basse dosi in prevenzione cardiovascolare. <https://www.simg.it/sicilia/position-paper-simg-fadoi-amd-sullutilizzo-di-asa-a-basse-dosi-in-prevenzione-cardiovascolare>
21. Thun MJ, Jacobs EJ, Patrono C. The role of aspirin in cancer prevention. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:259–267.
22. Cuzick J, Thorat MA, Bosetti C et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Ann Oncol.* 2015;26(1):47-57.

La misurazione della pressione arteriosa, dalla storia al futuro

Andrea Ungar, Matteo Bulgaresi
 Centro di Riferimento Regionale per l'ipertensione arteriosa dell'anziano della Toscana
 Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi e Università degli studi di Firenze

Il primo metodo con cui il medico ha potuto valutare la pressione arteriosa (PA) del suo paziente è stata la palpazione del polso radiale, gesto della pratica medica rimasto indelebile nell'immaginario comune, che tuttavia forniva indicazioni molto grossolane "polso forte o debole"

Il primo metodo con cui il medico ha potuto valutare la pressione arteriosa (PA) del suo paziente è stata la palpazione del polso radiale, gesto della pratica medica rimasto indelebile nell'immaginario comune, che tuttavia forniva indicazioni molto grossolane "polso forte o debole".

Le prime misurazioni sperimentali risalgono al celebre esperimento di Hales (1773) il quale applicò un tubo di vetro alla carotide di un cavallo potendo così visionare la salita contro forza di gravità del flusso sanguigno (Fig. 1). Seguirono altri tentativi, sempre invasivi e cruenti e quindi non applicabili all'uomo, come quelli del fisiologo tedesco Carl Ludwig (1816-1873).

Nel 1957 venne costruito il primo sfigmografo, un apparecchio che riusciva a disegnare l'andamento grafico della curva pressoria (se vogliamo il predecessore degli attuali tonometri (Fig. 2).

Dobbiamo alla genialità di Scipione Riva Rocci l'ideazione e la costruzione dello sfigmomanometro come oggi lo conosciamo. Il suo interesse per l'emodinamica e la fisiologia lo portarono a perfezionare gli apparecchi dei predecessori che erano molto imprecisi e ingombranti. Partendo dagli studi di Ludwig, di Marey e dai primi rudimentali sfigmomanometri di Von Bash e di Angelo Mosso, egli ebbe l'idea di aggiungere ad un manometro di mercurio un manicotto pneumatico in gomma (Fig. 3) che permetteva così di distribuire la compressione uniforme sul braccio a livello dell'arteria omerale ottenendo così la lettura dei valori di pressione sistolica. Quasi fin

dai primi modelli si caratterizzava per essere uno strumento maneggevole e facilmente trasportabile.



Figura 1

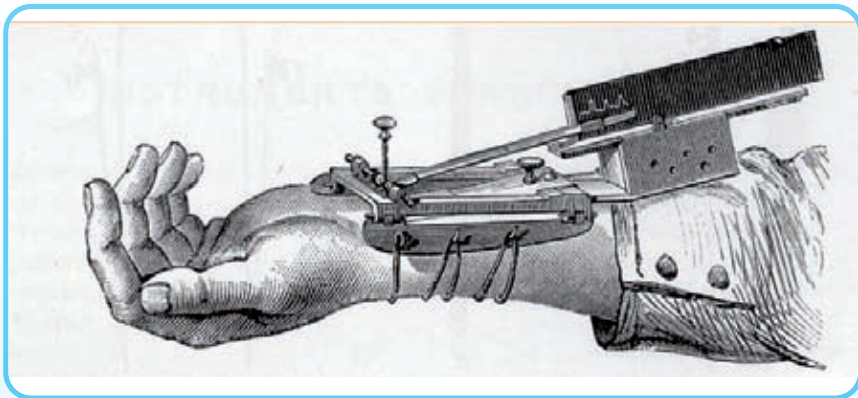


Figura 2

Nel 1896 pubblica sulla Gazzetta Medica di Torino una nota dal titolo "Un nuovo sfigmomanometro" e l'anno successivo un altro articolo: "La tecnica sfigmomanometrica". La tecnica di Riva Rocci qualche anno più tardi, nel 1905, venne ottimizzata dal russo Nikolai Korotkov, medico e pioniere della chirurgia vascolare, che abbinò allo sfigmomanometro il fonendoscopio. In questo modo lo strumento raggiunse una maggiore completezza e accuratezza nella misurazione dei valori pressori. Da lui appunto i famosi toni di Korotkov che ancora oggi auscultiamo nei nostri pazienti e grazie ai quali oltre al valore di pressione sistolica possiamo determinare anche il valore della diastolica.

Sono seguiti anni in cui lo sfigmomanometro è stato progressivamente ottimizzato passando da quelli a mercurio (ancora oggi infatti misuriamo la PA in mmHg) fino a quelli anaerodi.

Sono stati costruiti apparecchi sempre più maneggevoli e accurati che sono diventati di uso comune in qualsiasi ambulatorio medico, portando così la pressione arteriosa ad essere uno dei parametri medici alla base della valutazione clinica del paziente. E' stata così aperta la strada non solo alla corretta gestione del paziente acuto, ma anche all'inizio della prevenzione cardiovascolare.

Essendo la pressione arteriosa un valore puntiforme e altamente variabile, la battaglia presente e futura risiede, oltre che nell'ottenere corrette misurazioni dei valori di PA anche nell'avere un quadro complessivo del controllo

Dobbiamo alla genialità di Scipione Riva Rocci l'ideazione e la costruzione dello sfigmomanometro come oggi lo conosciamo.

pressorio. Da alcuni anni stiamo assistendo alla diffusione sempre più ampia della misurazione della pressione arteriosa (PA) secondo nuove metodologie standardizzate quali l'automisurazione domiciliare (HBPM) ed il monitoraggio pressorio nelle 24 ore (ABPM) entrambe tramite apparecchi oscillometrici automatici, dirette evoluzione dello sfigmomanometro di Riva Rocci.

La scelta fra le due metodiche di monitoraggio risulta fondata su ragioni di ordine economico e pratico: l'ABPM rappresenta il gold standard in determinate situazioni codificate nelle linee guida internazionali, ma risulta senz'altro più laboriosa e dispendiosa, richiedendo la presenza di specifici dispositivi riutilizzabili, di personale addestrato alla loro installazione, rimozione, scaricamento dei dati e refertazione, maggior impiego dunque di tempo e risorse. La automisurazione domiciliare si sta affermando dunque quale metodica di monitoraggio grazie anche al numero sempre crescente di apparecchi disponibili sul mercato.

L'HBPM, ormai impiegata estesamente nella pratica clinica, è stata considerata utile da tutte le Linee Guida inter-

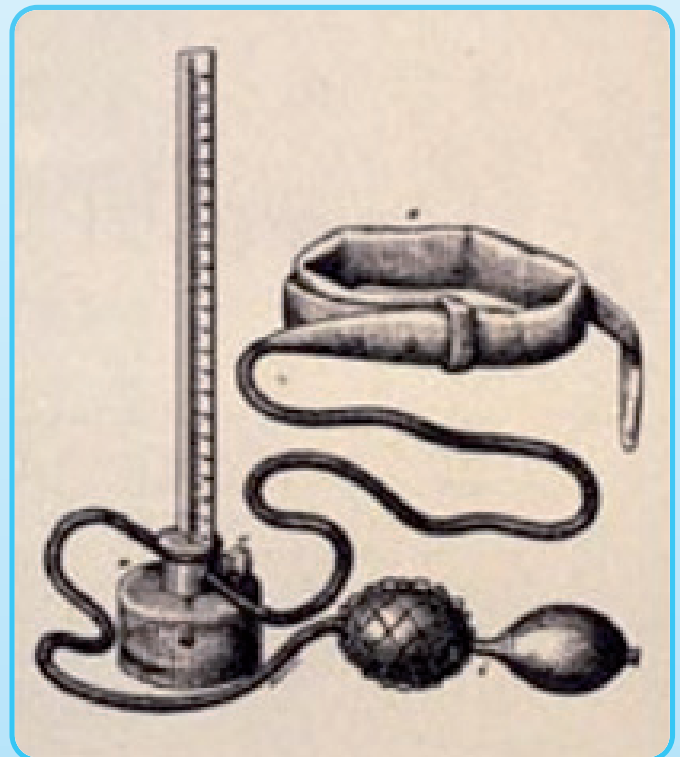


Figura 3



Figura 4

nazionali fin dagli anni '90. Nel tempo si sono sviluppati apparecchi sempre più semplici ed affidabili per la automisurazione domiciliare e vi è ormai un'ampia scelta di dispositivi automatici per la auto-misurazione della pressione arteriosa. Nel tentativo di rendere più agevole la misurazione della pressione da parte dei pazienti sono stati commercializzati anche dispositivi da polso, permettendo una misurazione rapida senza bisogno di togliersi i vestiti; tuttavia la bontà di tale metodica è inficiata da una serie di problemi: la loro accuratezza si perde qualora il braccio non sia tenuto esattamente all'altezza del cuore durante la misurazione, e la loro sensibilità risulta inoltre dipendente dalla posizione del polso. A riprova di ciò, un singolo modello da polso ha attualmente superato con successo la validazione.

Negli anni, partendo da misuratori semplici e comunque precisi tipo OMRON M1, gli apparecchi si sono progressivamente evoluti. In particolare gli apparecchi automatici hanno spesso la problematica del corretto posizionamento del bracciale e della giusta misura rispetto alla circonferenza del braccio. Alcuni nuovi modelli, tipo l'OMRON M6 Comfort IT (Fig. 4) recentemente inserito sul mercato ha la caratteristica di avere un bracciale pre-formato 22-42 cm, che copre la maggior parte delle circonferenze del braccio. La caratteristica principale del bracciale inoltre è che ha un sensore per la rivelazione dell'arteria più ampio del 30% rispetto ai bracciali tradizionali e questo

Negli anni, partendo da misuratori semplici e comunque precisi tipo OMRON M1, gli apparecchi si sono progressivamente evoluti.

Alcuni nuovi modelli, tipo l'OMRON M6 Comfort IT recentemente inserito sul mercato ha la caratteristica di avere un bracciale pre-formato 22-42 cm, che copre la maggior parte delle circonferenze del braccio.

permette di avere molto più spesso la lettura corretta ed accurata della PA anche se indossato in posizione non del tutto corretta.

Verranno prossimamente immessi sul mercato apparecchi in grado di rilevare i valori di pressione arteriosa centrale tramite dei normali bracciali.

Gli apparecchi di nuova generazione riescono inoltre a rilevare la frequenza cardiaca e hanno allarmi per la rilevazione delle aritmie, fra tutte ricordiamo la fibrillazione atriale.

Il futuro dell'automisurazione domiciliare starà negli sfigmomanometri smart, con un design decisamente ispirato ad uno smartwatch (Fig. 5). Di fianco allo pseudo-orologio che misura la pressione dal polso ci sarà anche una fascia da utilizzare sul braccio. I nuovi misuratori automatici avranno una sempre maggiore componente di informatizzazione, i dati ottenuti potranno essere scaricati e sincronizzati tramite applicazioni direttamente sugli smartphone o potranno essere memorizzati su banche dati alle quali i medici potranno accedere. Questa fruibilità di informazioni cliniche nel prossimo futuro renderà sempre più applicabile il concetto di telemedicina.



Figura 5

Inibitori degli SGLT-2 e chetoacidosi diabetica

Estratto da "Beyond Glycemia" - n. 2, 2016

Andrea Giaccari

Centro per le Malattie Endocrine e Metaboliche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli
Università Cattolica del Sacro Cuore

Nel maggio 2015 l'ente statunitense di sorveglianza dei farmaci (Food and Drug Administration, FDA) ha rilasciato un avviso di un aumento del rischio di chetoacidosi diabetica (Diabetic KetoAcidosis, DKA) in presenza di glicemie solo moderatamente elevate, se non normali, in associazione con l'uso di farmaci inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2)

Nel maggio 2015 l'ente statunitense di sorveglianza dei farmaci (Food and Drug Administration, FDA) ha rilasciato un avviso di un aumento del rischio di chetoacidosi diabetica (Diabetic KetoAcidosis, DKA) in presenza di glicemie solo moderatamente elevate, se non normali, in associazione con l'uso di farmaci inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio tipo 2 (SGLT2) (1). L'FDA ha inoltre identificato i potenziali fattori scatenanti, come malattie intercorrenti, ridotta assunzione di alimenti e liquidi, riduzione delle dosi di insulina storia di assunzione di alcol. Il mese successivo, su richiesta della Commissione Europea, l'Agenzia europea per i medicinali (European Medicine Agency, EMA) ha quindi annunciato una revisione della farmacovigilanza di tutti gli inibitori di SGLT2 finora approvati (canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin) per valutare il rischio di chetoacidosi in nel diabete di tipo 2 (2).

Patogenesi della DKA

I meccanismi che scatenano la DKA sono multifattoriali e includono una combinazione di ridotta concentrazione di insulina (endogena e/o esogena) con livelli elevati di ormoni controregolatori (in particolare il glucagone, ma anche catecolamine, cortisolo e ormone della crescita), spesso secondari a malattia intercorrente (3). Il deficit di insulina della DKA può essere assoluto, come nel diabete di tipo 1, o relativo, come nel diabete di tipo 2, ma è

funzionalmente indispensabile per avviare il processo di chetoacidosi (4).

La combinazione di deficit di insulina ed elevato glucagone (e conseguente riduzione del rapporto insulina/glucagone) è critica per lo sviluppo della chetoacidosi (5). La riduzione dell'insulina determina una riduzione della captazione, glicolisi ed ossidazione del glucosio da parte dei tessuti, con conseguente aumento della ossidazione di acidi grassi liberi. L'aumento degli ormoni controregolatori determina inoltre il rilascio in circolo di acidi grassi liberi dal tessuto adiposo (lipolisi) e ad un conseguente aumento della ossidazione degli stessi nel fegato con produzione di corpi chetonici (Fig. 1).

La produzione di corpi chetonici ha in realtà una funzione difensiva per il nostro organismo: il cervello, ad esempio, non è in grado di ossidare acidi grassi liberi. In situazione di digiuno prolungato anche piccole riduzioni della glicemia potrebbero ridurre l'apporto di substrato energetico al sistema nervoso centrale; la contemporanea produzione di corpi chetonici, ossidabili anche dalle cellule del sistema nervoso, permette di fornire sufficiente substrato per la

L'Agenzia europea per i medicinali (European Medicine Agency, EMA) ha quindi annunciato una revisione della farmacovigilanza di tutti gli inibitori di SGLT2 finora approvati (canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin) per valutare il rischio di chetoacidosi in nel diabete di tipo 2.

sopravvivenza energetica di questo importante organo. Ancora, il deficit di insulina provoca l'attivazione della lipasi ormono-sensibile nel tessuto adiposo, con conseguente scissione dei trigliceridi in glicerolo e acidi grassi liberi. Mentre il glicerolo diventa un importante substrato per la gluconeogenesi epatica, il massiccio rilascio di acidi grassi liberi assume predominanza fisiopatologica, in quanto gli stessi sono i precursori epatici dei chetoacidi. Nel fegato, gli acidi grassi liberi sono inizialmente ossidati attraverso il processo di beta-ossidazione, formando acetilCoenzima-A (CoA) a sua volta normalmente ossidato, dopo sintesi di citrato insieme con ossalacetato, nel ciclo di Krebs. In presenza di una aumentata gluconeogenesi (indotta dalla carenza di insulina e dall'aumento del glucagone) gran parte dell'ossalacetato viene utilizzato per formare glucosio (gluconeogenesi), rendendolo meno disponibile per

L'aumento della produzione di corpi chetonici (acetacetato e β -idrossibutirrato) che porta alla iperchetonemia ed all'acidosi metabolica è comunque secondario all'eccesso di acidi grassi liberi disponibili ed alla carenza di insulina (assoluta o relativa) che ne impedisce l'ossidazione completa.

l'ossidazione dell'acetilCoA. L'eccessiva produzione di acetilCoA (da acidi grassi liberi), non trovando ossalacetato disponibile, genera la formazione di corpi chetonici (6). Il ruolo del glucagone nel processo della DKA è importante, ma non indispensabile. L'aumento della concentrazione di glucagone riduce i livelli epatici di malonilCoA, bloccando la conversione del piruvato in acetil-CoA attraverso l'inibizione dell'acetil-CoA carbossilasi, il primo enzima limitante

della sintesi de-novo degli acidi grassi. Il malonilCoA inibisce anche la carnitina palmitoil-transferasi 1 (CPT 1), l'enzima limitante per la trans-esterificazione degli acidi grassi -CoA ad acidi grassi acilCarnitina, passaggio necessario per l'ingresso degli acidi grassi nei mitocondri, dove ha luogo la loro ossidazione. L'aumento della produzione di corpi chetonici (acetacetato e β -idrossibutirrato) che porta alla iperchetonemia ed all'acidosi metabolica è comunque secondario all'eccesso di acidi grassi liberi disponibili ed alla carenza di insulina (assoluta o relativa) che ne impedisce l'ossidazione completa. Ad esempio il test del glucagone (effettuato in alcuni pazienti con diagnosi eziologica non certa, per valutare la secrezione endogena di insulina) non determina in alcun caso chetoacidosi. Il glucagone dunque esercita il suo effetto nella patogenesi della DKA principalmente attraverso la stimolazione della gluconeogenesi (non inibita dall'insulina), che riducendo l'ossalacetato (utilizzato per formare glucosio nella gluconeogenesi) non permette l'ingresso dell'acetilCoA derivante dagli acidi grassi nel ciclo di Krebs, favorendo, in ultima analisi, la formazione di chetoni.

Da quanto fin qui descritto, appare evidente che la presenza di iperglicemia non è la causa della chetoacidosi diabetica. L'iperglicemia è anch'essa il risultato del deficit di insulina (assoluto o relativo) combi-

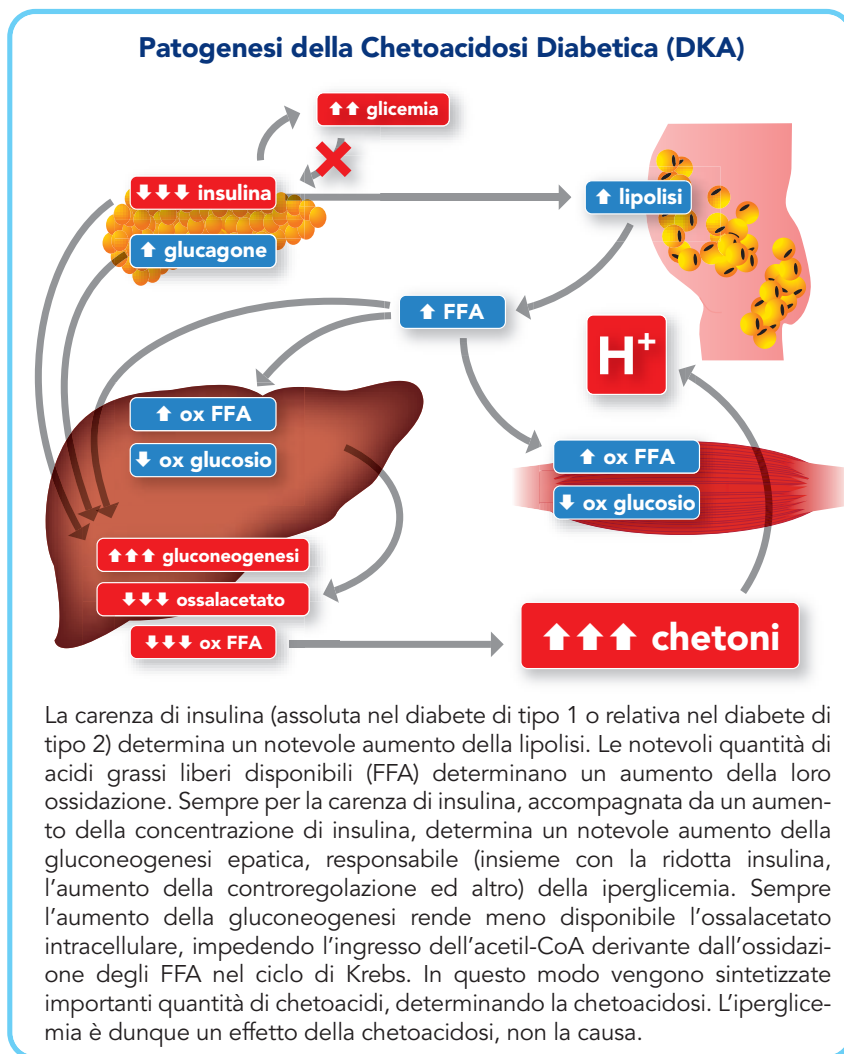


Figura 1

nato con livelli in eccesso degli ormoni controregolatori. L'iperglicemia si sviluppa come risultato della ridotta utilizzazione del glucosio dei tessuti periferici, dell'aumento della gluconeogenesi e della glicogenolisi epatiche. La carenza di insulina infatti determina una riduzione della captazione del glucosio da parte dei tessuti sensibili (essenzialmente muscolo e tessuto adiposo) peggiorata dalla presenza di una aumentata concentrazione degli ormoni controregolatori. In più, la carenza di insulina aumenta la lipolisi (con formazione di acidi grassi di cui si è già detto, e glicerolo) e la proteolisi, con liberazione di aminoacidi. Sempre per carenza di insulina viene accelerata anche la glicogenolisi muscolare, con formazione di lattato. Gli aminoacidi così liberati (in primo luogo alanina), il lattato ed il glicerolo forniscono substrati per la gluconeogenesi, anch'essa attivata per la carenza di insulina, con produzione di elevate quantità

Ancora una volta è bene ribadire che la causa ultima della DKA è la carenza assoluta o relativa di insulina.

di glucosio. Almeno nelle fasi iniziali l'elevata glicemia provoca diuresi osmotica, con bilancio idrico negativo ed ulteriore rialzo della glicemia.

Ancora una volta è bene ribadire che la causa ultima della DKA è la carenza assoluta o relativa di insulina (7). Gli stessi meccanismi fin qui descritti, infatti, sono presenti in forma ridotta anche nel digiuno, con aumentata lipolisi e produzione di chetoni, fino alla chetosi (ma non chetoacidosi). Poiché la chetosi provoca anoressia, i meccanismi sono anche utilizzati in alcune diete cosiddette "chetogeniche", ovvero prive di carboidrati, con conseguente prevalente catabolismo di grassi e formazioni di chetoni. Nel digiuno anche prolungato e nelle diete chetogeniche, tut-

tavia, la presenza di concentrazioni anche minime di insulina previene una eccessiva formazione di chetoni e l'aumento della gluconeogenesi (Fig. 2).

La gravità dell'acidosi metabolica non è quindi correlata al grado di iperglicemia, tanto che sono stati segnalati casi di chetoacidosi diabetica anche con livelli di glucosio normali o solo modestamente elevati (< 250 mg/dL). Questo fenomeno è stato segnalato durante la gravidanza, nei pazienti con inedia prolungata, e in quelli che si rivolgono per assistenza medica dopo essersi somministrati 'insulina. Analogamente, concentrazioni relativamente basse di glucosio possono verificarsi in presenza di ridotta produzione epatica di glucosio, ad esempio in pazienti con abuso di alcool o insufficienza epatica. Il quadro metabolico della chetoacidosi diabetica è ulteriormente complicato dalla contemporanea presenza di profonde alterazioni degli elettroliti. In particolare la presenza di acidosi cellulare (gli H⁺ sono di fatto ioni positivi) tende ad aumentare il trasporto di potassio all'esterno della cellula. Ciò tende ad elevare la concentrazione del potassio nel sangue, in alcuni casi mantenuta normale per effetto del vomito che accompagna la DKA; il potassio intracellulare è comunque ridotto, e di questo bisogna tener conto

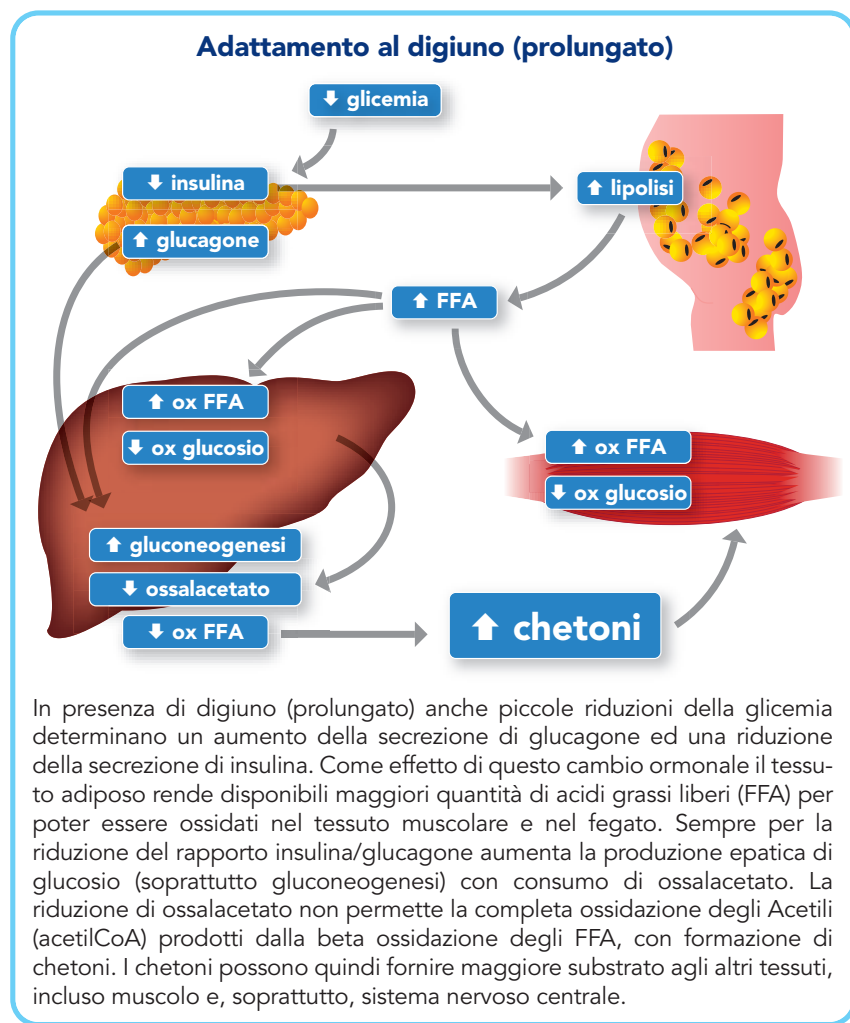


Figura 2

nella terapia, con somministrazione di potassio anche in presenza di potassiemia normale o moderatamente elevata. In più, la presenza di acidosi è parzialmente compensata dalla presenza di bicarbonati, che almeno inizialmente tamponano l'acidosi con liberazione di acqua (quantitativamente poco significativa) ed anidride carbonica. L'eccesso di anidride carbonica induce tachipnea, provocando il tipico respiro di Kussmaul, caratterizzato da atti del respiro veloci e poco profondi. Nonostante la riduzione dei bicarbonati plasmatici, raramente gli stessi devono essere somministrati (la veloce rimozione degli H⁺ sembra possa provocare un rapido ingresso di acqua libera nel sistema nervoso centrale, con conseguente edema cerebrale) se non in presenza di pH (<7.0) tale da provocare direttamente necrosi cellulare (8).

A parte la DKA presente al momento della diagnosi di diabete di tipo 1, questa complicanza acuta è in genere causata da un elevato numero di fattori precipitanti, che comprendono infezioni, malattie intercorrenti, stress psicologico, spesso accompagnati da scarsa compliance alla terapia (9). L'infezione è il fattore precipitante più comune, verificandosi nel 30% al 50% dei casi, soprattutto con infezioni del tratto urinario e polmoniti. Altre condizioni acute sono l'abuso di alcol, la pancreatite, l'embolia polmonare, l'infarto miocardico e i traumi. Anche i farmaci che influenzano il metabolismo dei carboidrati quali corticosteroidi, diuretici tiazidici, agenti simpaticomimetici, e pentamidina possono precipitare lo sviluppo di DKA (10). Donne in gravidanza con diabete sono anche a rischio più elevato rispetto alle donne diabetiche non gravide (11). I fattori di rischio che possono predisporre le donne in gravidanza includono accelerati anoressia, disidratazione, nausea o iperemesi gravidica.

Pur esulando dal tema di questo breve capitolo, appare evidente che la base della terapia della DKA (12) è l'inibizione della formazione di chetoni, per la quale sono sufficienti anche piccole dosi di insulina (ad esempio 0.1 UI/kg in bolo con a seguire 0.1 UI/kg/ora), precedute dalla terapia necessaria per gli eventi acuti concomitanti (ad esempio soluzione fisiologica, soprattutto in presenza di shock), conseguenti (ad esempio potassio e.v. per prevenire l'ipokaliemia secondaria alla somministrazione di insulina) o causali (ad esempio antibiotici se la causa che ha indotto la DKA è una infezione). Spesso, per continuare l'inibizione della chetogenesi, è indispensabile somministrare glucosio (per fornire ossalace-

A parte la DKA presente al momento della diagnosi di diabete di tipo 1, questa complicanza acuta è in genere causata da un elevato numero di fattori precipitanti, che comprendono infezioni, malattie intercorrenti, stress psicologico, spesso accompagnati da scarsa compliance alla terapia.

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) sono farmaci euglicemizzanti orali recentemente immessi in molti mercati, inclusi Europa e Stati Uniti, con l'indicazione per il diabete di tipo 2, sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci, inclusa l'insulina.

tato, indispensabile per l'ingresso dell'acetilCoA nel ciclo di Krebs).

Inibitori degli SGLT2 e DKA

Gli inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio 2 (SGLT2) sono farmaci euglicemizzanti orali recentemente immessi in molti mercati, inclusi Europa e Stati Uniti, con l'indicazione per il diabete di tipo 2, sia in monoterapia che in associazione con altri farmaci, inclusa l'insulina (13). In presenza di un buon filtrato glomerulare, tutto il glucosio presente nel sangue viene filtrato nelle urine, per poi essere riassorbito ad opera di due cotrasportatori sodio-glucosio (gli SGLT2 riassorbono circa il 90% del glucosio nel primo segmento del tubulo prossimale, gli SGLT1 riassorbono il rimanente nel terzo segmento dello stesso tubulo, ovvero fino al 40% del glucosio presente se gli SGLT2 sono inibiti). Inibendo gli SGLT2, questi farmaci impediscono il riassorbimento del glucosio per glicemie superiori ad una soglia stimata di circa 100 mg/dl. Hanno un effetto euglicemizzante particolarmente pronunciato soprattutto in presenza di marcata iperglicemia, con un basso rischio di ipoglicemia se non somministrati insieme con altri farmaci che possono, da soli, causarla (sulfoniluree, repaglinide ed insulina). Per il loro meccanismo di azione, basato sulla glicosuria anche massiva, questi farmaci promuovono anche una perdita stabile di peso corporeo e una significativa riduzione della pressione arteriosa, almeno negli ipertesi. In più, questi farmaci rimuovono l'effetto tossico dell'iperglicemia cronica sul metabolismo del glucosio (gluco-tossicità), migliorando sia secrezione che azione insulinica (13).

Prove recenti suggeriscono che la DKA euglicemica possa

non essere così rara nei pazienti trattati con inibitori SGLT2. Peters et al. (14) hanno recentemente riportato 13 episodi di DKA associati ad iperglicemia lieve o normoglicemia in nove soggetti trattati con Canagliflozin. Sette di questi nove pazienti, con 11 episodi di DKA, avevano diabete mellito di tipo 1, per il quale, teoricamente, il farmaco non ha indicazione; i livelli di glicemia al riscontro della DKA erano <200 mg/dL in sei casi, 200-250 mg/dL in quattro casi e non riportato nell'ultimo. I restanti due pazienti con diabete di tipo 2 hanno sviluppato la DKA con livelli di glicemia <200 mg/dL; entrambi avevano da poco subito un intervento chirurgico (nelle 12 ore o nella settimana precedenti) che avrebbero probabilmente necessitato, senza la presenza degli SGLT2, l'inizio o la continuazione di una terapia insulinica. Hine et al. (15) hanno riportato due casi di DKA euglicemica in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con dapagliflozin. Uno dei due pazienti aveva subito una pancreatectomia distale per un cistoadenoma mucinoso ed era stato trattato con insulina subito dopo l'intervento chirurgico, ma l'insulina è stata poi sostituita con l'inibitore SGLT2 durante la successiva permanenza in terapia intensiva. Nelle 24 ore successive alla sospensione dell'insulina, il paziente ha sviluppato DKA con una glicemia di 106 mg/dL. Per il secondo paziente, che ha sviluppato DKA con una glicemia di 187 mg/dL, non è riportato alcun fattore apparentemente connesso con l'episodio. Tuttavia il paziente aveva una storia di pancreatite e atrofia del pancreas che fa comunque supporre una carenza di insulina. In Giappone, anche come conseguenza delle diverse (in parte autarchiche) regole per l'immissione in commercio dei farmaci, sono disponibili ben 6 SGLT2-inibitori (canagliflozin, dapagliflozin ed empagliflozin, ma anche ipragliflozin, luseogliflozin e tofogliflozin) A partire da luglio 2015 sono stati segnalati un totale di 28 casi di DKA, di cui sette con glicemia <200 mg/dL (16). Inoltre, la statunitense Food and Drug Administration ha quindi reso noto in un annuncio di sicurezza che da marzo 2013 (data di approvazione del primo farmaco di questa classe) al 6 giugno 2014 sono stati segnalati 20 casi di DKA o chetosi associati a SGLT2 inibitori (1).

Data la limitata quantità di informazioni ad oggi disponibili è difficile affermare con precisione se i casi segnalati di DKA sono stati innescati direttamente dagli SGLT2 inibitori o se siano stati indotti in modo indipendente dall'uso di questi farmaci. Tuttavia il meccanismo di azione degli inibitori degli SGLT2 potrebbe correlare con un

possibile aumento della chetosi. Numerosi studi sperimentali, fra i quali gli studi di DeFronzo (17) e Ferrannini (18), hanno chiaramente dimostrato che l'uso di questi farmaci determina (a parità di insulina) una riduzione della captazione di glucosio. Il glucosio, infatti, entra normalmente nei tessuti insulino-sensibili (principalmente tessuto muscolare ed adiposo) attraverso uno specifico trasportatore, ma sempre per gradiente di concentrazione. Riducendo la glicemia (per mezzo della glicosuria) meno glucosio entra dunque nei tessuti. Per poter produrre una sufficiente quantità di energia (ATP) gli stessi tessuti iniziano ed utilizzare substrati differenti, principalmente acidi grassi liberi. Favorendo dunque, anche in questi tessuti, la produzione di chetoni. In particolare il tessuto adiposo (in primo luogo viscerale, ma anche sottocutaneo) potrebbe trasformare il bilancio netto lipidico da lipogenesi a lipolisi, proprio per rendere disponibili acidi grassi liberi ad altri tessuti (con effetto netto di perdita di massa grassa). Sempre gli studi di DeFronzo e Ferrannini hanno dimostrato come l'uso di questi farmaci determinino un aumento del glucagone, riducendo il rapporto insulina/glucagone. La riduzione del rapporto insulina/glucagone, insieme con la riduzione della glicemia e l'aumento degli acidi grassi liberi (lo specifico ruolo di questi tre meccanismi nell'uso degli SGLT-2 non è ancora determinato) provocano come ultimo risultato un aumento della produzione epatica di glucosio. Appare evidente come tutti questi fattori (riduzione della glicemia, aumento degli acidi grassi liberi circolanti, aumento del glucagone e riduzione del rapporto insulina/glucagone, infine aumento della produzione epatica di glucosio) siano tutti meccanismi favorenti la sintesi di chetoni. Ed infatti l'aumento dei chetoni è puntualmente descritto. E' bene tuttavia ricordare che un modesto aumento della chetonemia (normalmente presente in condizioni di digiuno prolungato) non conduce mai a

La produzione di chetoni è al contrario un meccanismo molto efficiente per fornire di adeguato substrato i tessuti periferici.

Non si può escludere, dunque, che un aumento della concentrazione di chetoni possa essere considerato un meccanismo di difesa anche per il cuore (e forse anche per il rene) proprio nelle condizioni di maggiore insulino-resistenza, come in presenza di diabete.

DKA. Se non in presenza di una situazione di carenza assoluta o relativa di insulina.

I chetoni come substrato energetico

La produzione di chetoni è al contrario un meccanismo molto efficiente per fornire di adeguato substrato i tessuti periferici (19). Oltre ad essere utilizzati nel digiuno prolungato (oggi raro, ma fino a qualche secolo fa assolutamente frequente), i chetoni sono utili, ad esempio, durante la gravidanza (11), quando importanti quantità di glucosio vengono utilizzate dal feto per il proprio accrescimento (situazione non dissimile da quella presente durante l'uso degli inibitori degli SGLT-2, dove gran parte del glucosio viene perso senza essere metabolizzato; in un caso nelle urine, nell'altro nel feto). Forse non a caso i chetoni sono l'unico substrato alternativo al glucosio per il sistema nervoso centrale. In più, i chetoni sono in grado di fornire ATP con il più basso utilizzo di ossigeno, e possono rendersi utili, se non indispensabili, in cui proprio la carenza di ossigeno (di fatto, la presenza di ischemia) è causa di importanti danni tissutali. È noto, ad esempio, che nel diabete anche il muscolo cardiaco è insulino-resistente. A causa dell'insulino-resistenza il miocardio diabetico tende ad utilizzare come substrato una maggiore quantità di acidi grassi liberi, con minore efficienza energetica e maggiore consumo di ossigeno, divenendo maggiormente suscettibile a scompenso cardiaco ed ischemia/infarto (19). Non si può escludere, dunque, che un aumento della concentrazione di chetoni possa essere considerato un meccanismo di difesa anche per il cuore (e forse anche per il rene) proprio nelle condizioni di maggiore insulino-resistenza, come in presenza di diabete. Forse anche spiegando, almeno come ipotesi tutta da dimostrare (20), gli straordinari risultati dello studio EMPAREG Outcome, sia come mortalità cardiovascolare (21) sia come prevenzione della nefropatia diabetica (22).

Bibliografia

1. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm446845.htm>
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/SGLT2_inhibitors_20/Procedure_started/WC500187926.pdf
3. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. Umpierrez G, Korytkowski M. *Nat Rev Endocrinol.* 2016 Apr;12(4):222-32. doi: 10.1038/nrendo.2016.15.
4. Effects of free fatty acid availability, glucagon excess and insulin deficiency on ketone body production in postabsorptive man. Miles JM, Haymond MW, Nissen S, and Gerich JE. *J Clin Invest* 1983; 71: pp. 1554-1561.

5. Role of glucagon in the pathogenesis of diabetes: the status of the controversy. Unger RH. *Metabolism* 1978; 27: pp. 1691-1709.
6. Regulation of ketogenesis and the renaissance of carnitine palmitoyltransferase. McGarry JD, Woeltje KF, Kuwajima M, and Foster DW. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: pp. 271-284.
7. Effects of acute insulin deficiency on glucose and ketone body turnover in man: evidence for the primacy of overproduction of glucose and ketone bodies in the genesis of diabetic ketoacidosis. Miles JM, Rizza RA, Haymond MW, and Gerich JE. *Diabetes* 1980; 29: pp. 926-930.
8. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, et al. *Diabetes Care* 2001; 24: pp. 131-153.
9. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit.* Morris A.D., Boyle D.I., McMahon A.D., et al. *Lancet* 1997; 350: pp. 1505-1510.
10. Clinical and socio-demographic factors associated with diabetic ketoacidosis hospitalization in adults with Type 1 diabetes. Butalia S, Johnson JA, Ghali WA, and Rabi DM. *Diabet Med* 2013; 30: pp. 567-573.
11. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. Veciana M. *Semin Perinatol* 2013; 37: pp. 267-273.
12. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, and Fisher JN. *Diabetes Care* 2009; 32: pp. 1335-1343.
13. Efficacy and safety of dapagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in diabetes mellitus. Fioretto P, Giaccari A, Sesti G. *Cardiovasc Diabetol.* 2015 Oct 17; 14:142.
14. Diabetic Ketoacidosis With Canagliflozin, a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor, in Patients With Type 1 Diabetes. Peters AL, Henry RR, Thakkar P, Tong C, Alba M. *Diabetes Care.* 2016 Apr; 39(4): 532-8.
15. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis. Hine J, Paterson H, Abrol E, Russell-Jones D, Herring R. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Jul; 3(7): 503-4.
16. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. Ogawa W, Sakaguchi K. *J Diabetes Investig.* 2016 Mar; 7(2): 135-8.
17. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, et al. *J Clin Invest.* 2014 Feb; 124(2): 509-14.
18. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S et al. *J Clin Invest.* 2014 Feb; 124(2): 499-508.
19. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. *Diabetes Care.* 2016 Jun 11.
20. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. *Diabetes Care.* 2016 Jun 11.
21. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. Zinman B, Wanner C, EMPA-REG OUTCOME Investigators. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26; 373(22): 2117-28.
22. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. Wanner C, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. *N Engl J Med.* 2016 Jun 14.

Prevenzione della morte improvvisa nel post-infarto: il ruolo degli omega-3

Fabio Marsico, Pasquale Perrone Filardi

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Si stima che solo nel 2012 siano stati ricoverati negli ospedali italiani più di 100000 pazienti per infarto del miocardio acuto

I dati attuali riguardanti i tassi di incidenza delle malattie cardiovascolari (CV), provenienti dal Progetto Cuore, mostrano un'incidenza in Italia che aumenta progressivamente con l'età sia negli uomini che nelle donne. Si stima infatti che solo nel 2012 siano stati ricoverati negli ospedali italiani più di 100000 pazienti per infarto del miocardio acuto (IMA). In aggiunta, analizzando le fonti ISTAT, le malattie ischemiche del cuore risultano essere la prima causa di morte in Italia negli uomini e la seconda causa di morte nelle donne, subito dopo le malattie cerebrovascolari. Ampliando l'osservazione all'intera popolazione mondiale, si stima che circa 6,3 milioni di persone muoiano ogni anno per cause CV (1) e che circa il 25% dei pazienti colpiti da IMA muore come risultato dell'evento ischemico (2). Approssimativamente il 50% delle morti post-IMA sono da ascrivere alle morti cardiache improvvise (3). Nel computo di queste morti, la maggiore incidenza, pari circa al 30%, si riscontra nei pazienti con ridotta frazione di eiezione (FE) ventricolare (< 35%) e pregressi episodi di tachicardia ventricolare (4), con una incidenza di che si concentra nei primi 12-18 mesi dopo IMA.

Consumo di acidi grassi polinsaturi ed aritmie cardiache

Gli acidi grassi omega-3 e omega-6 sono acidi grassi polinsaturi caratterizzati dalla presenza di due o più doppi legami nella loro struttura. Per questo motivo vengono denominati anche PUFA (Polyunsaturated Fatty Acid). La denominazione omega-3 e omega-6 deriva dal fatto che il primo doppio legame a partire dal terminale metilico della cate-

na carboniosa è localizzato a livello del terzo o del sesto legame, rispettivamente. I principali PUFA n-3, contenuti pressoché esclusivamente nel pesce, sono l'acido eicosapentaenoico (EPA) e decosaesaenoico (DHA). I principali PUFA n-6, contenuti principalmente negli oli vegetali e nella carne, sono rappresentati dall'acido linoleico e dall'acido arachidonico (5). La biosintesi dei PUFA è un processo piuttosto inefficiente. Pertanto, soprattutto i DHA, devono essere assunti preformati con la dieta o con integratori alimentari. Le principali fonti alimentari di omega-3 sono i pesci grassi (salmone), oli di pesce, oli vegetali.

I dati epidemiologici iniziali relativi agli effetti protettivi CV degli acidi grassi polinsaturi sono piuttosto datati e riguardano gli eschimesi e la bassa incidenza di coronaropatia in questa popolazione, verosimilmente dovuto all'aumentato introito di acidi grassi omega-3 derivante dal consumo di elevate quantità di pesce (6).

Successivamente, numerose evidenze epidemiologiche hanno dimostrato una associazione tra ridotti consumi di acid grassi polinsaturi e mortalità CV. In particolare, nell'US Physician Study (7), condotto su una popolazione di 20551 soggetti maschi di età compresa tra i 40 e 84 anni, senza precedente storia di IMA, è stata osservata una riduzione

Gli acidi grassi omega-3 e omega-6 sono acidi grassi polinsaturi caratterizzati dalla presenza di due o più doppi legami nella loro struttura. Per questo motivo vengono denominati anche PUFA (Polyunsaturated Fatty Acid).

Le evidenze più significative riguardo alla azione cardioprotettrice ed antiaritmica degli acidi grassi omega-3 nei pazienti con pregresso IMA sono state fornite dallo studio GISSI-Prevenzione.

del 52% di morte cardiaca improvvisa nei soggetti che consumavano almeno un pasto di pesce alla settimana, in confronto a coloro che assumevano meno di un pasto di pesce al mese. Da sottolineare che tale effetto protettivo non si evidenziava per l'IMA, ed in generale per gli eventi non correlati ad aritmie cardiache.

Tuttavia, le evidenze più significative riguardo alla azione cardioprotettrice ed antiaritmica degli acidi grassi omega-3 nei pazienti con pregresso IMA sono state fornite dallo studio GISSI-Prevenzione (8), che ha arruolato circa 11000 pazienti con recente IMA, a basso rischio, in dieta mediterranea e in terapia ottimale dell'epoca per la prevenzione secondaria, con un follow up di 3,5 anni. I pazienti erano randomizzati in 4 gruppi: 0,85 grammi minimo (fino ad 1 grammo) di omega-3, Vitamina E, omega-3 + vitamina E e placebo. Lo studio ha dimostrato nei pazienti randomizzati nei 2 gruppi che assumevano omega-3 una riduzione statisticamente significativa dei due endpoints composti primari (mortalità + IMA non fatale + ictus non fatale e mortalità CV + IMA non fatale + ictus non fatale) (Fig. 1), ma anche dei singoli endpoints di mortalità totale, mortalità CV, mortalità improvvisa ed eventi non fatali. In particolare, la riduzione osservata della mortalità improvvisa è stata del 55%, statisticamente significativa (Fig. 2).

I risultati dello studio GISSI Prevenzione non sono stati in realtà confermati dal più recente studio ALFA-OMEGA (9) nel quale nessun beneficio è stato osservato in una popolazione di pazienti con precedente IMA. Tuttavia, i dati dello studio ALFA-OMEGA sono difficilmente confrontabili con quelli del GISSI prevenzione per due principali motivi: 1) la dose utilizzata di omega 3 è stata <400 mg/die, in confronto alle dosi di circa 1 gr/die utilizzate nello studio italiano, e 2) i pazienti sono stati arruolati ad una distanza media di 3,7 anni dal precedente IMA rispetto ai 16 giorni di distanza media nello studio GISSI.

Pertanto, il mancato raggiungimento di un risultato confermativo dello studio GISSI potrebbe essere soprattutto ascrivibile alla diversa tipologia di pazienti, essendo quelli arruolati nello studio ALFA-OMEGA pazienti lontani dall'IMA,

Sulla base delle evidenze disponibili, si può affermare che gli omega-3 hanno dimostrato di avere, oltre alle già note attività antiinfiammatoria, antiaterogena e anti-trombotica, probabilmente legate ad un riduzione dei livelli di trigliceridi, anche una peculiare attività antiaritmogena, possibilmente legata a differenti meccanismi, e comunque indipendente dalle modificazioni del quadro lipidico.

e dunque a minor rischio di eventi aritmici, che come noto si sviluppano con maggiore incidenza nei primi 12-18 mesi del post-infarto.

Analogamente, i risultati neutri dello studio SU.FOL.OM3 (10), che ha testato l'effetto di omega 3 su pazienti con precedente IMA o sindrome coronarica acuta, potrebbero essere spiegati dalla mediana di 101 giorni tra episodio acuto ed arruolamento e dal ridotto potere statistico dello studio nel quale la percentuale di eventi osservati è stata del 15% inferiore a quella degli eventi attesi sui quali era stato calcolato il potere statistico dello studio.

In uno studio più recente, osservazionale retrospettivo, condotto analizzando i database amministrativi di 5 Unità Sanitarie Locali italiane, relativi a pazienti dimessi con diagnosi di IMA nel periodo gennaio 2010 - dicembre 2011, è stata selezionata una coorte di circa 11000 pazienti, il 20% dei quali avevano ricevuto in dimissione 1 grammo di omega-3. È stata quindi analizzata l'occorrenza di morte per tutte le cause e di nuovo IMA. Lo studio ha dimostrato una significativa riduzione di morti per tutte le cause e di nuovo IMA nel gruppo di pazienti che avevano assunto Omega-3 dopo la dimissione (11). Pur essendo uno studio

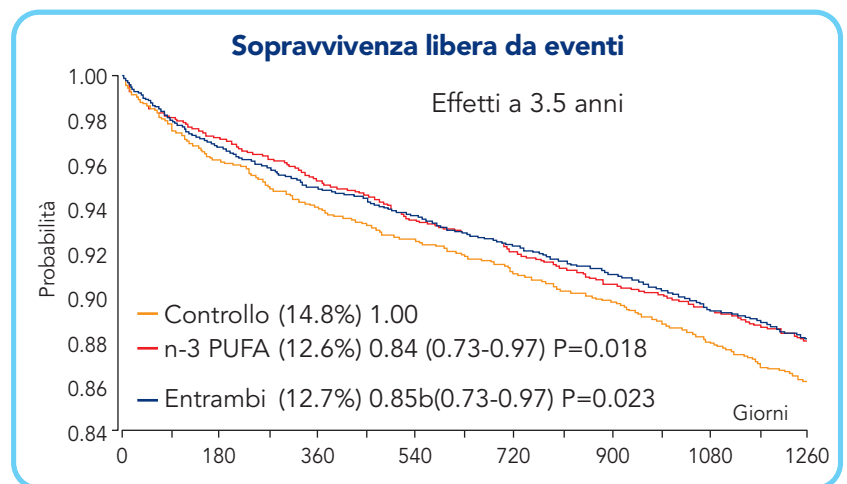


Figura 1

Profilo generale di efficacia del trattamento con n-3 PUFA

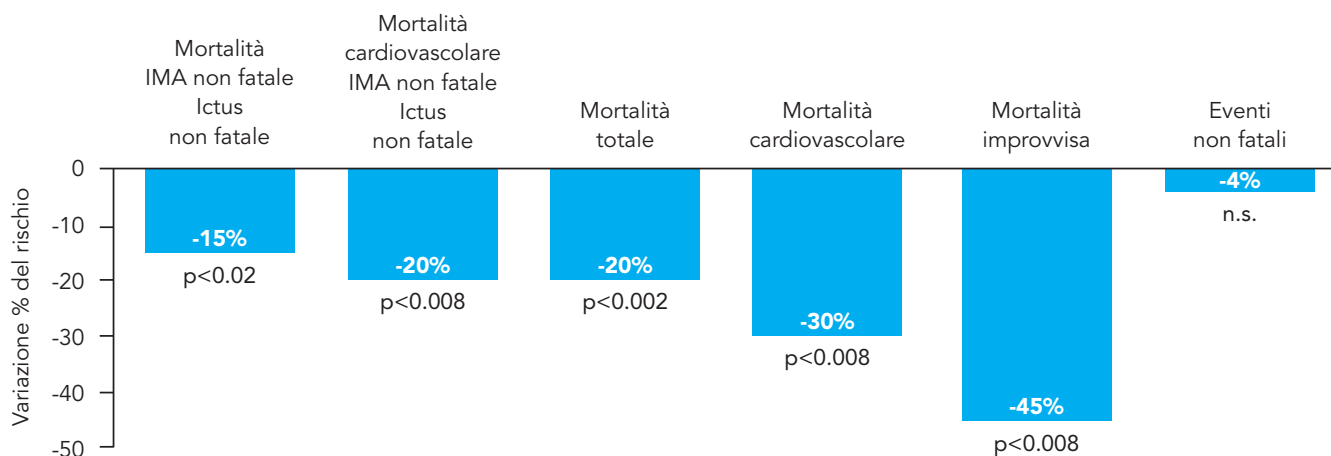


Figura 2

retrospettivo, e pur con i limiti derivanti dalle differenze tra pazienti che assumevano e pazienti che non assumevano omega 3, il valore di questo studio consiste nell'aver investigato il ruolo degli omega 3 in un contesto di pratica clinica, nel quale molto spesso i pazienti sono a più elevata complessità rispetto a quelli arruolati nei trial clinici.

Sulla base delle evidenze disponibili, si può affermare che gli omega-3 hanno dimostrato di avere, oltre alle già note attività antiinfiammatoria, antiaterogena e antitrombotica, probabilmente legate ad una riduzione dei livelli di trigliceridi, anche una peculiare attività antiaritmogena, possibilmente legata a differenti meccanismi, e comunque indipendente dalle modificazioni del quadro lipidico. Uno di questi effetti sarebbe quello di aumentare l'heart rate variability (HRV). È stato infatti dimostrato che una bassa HRV è un marker di morte improvvisa cardiaca e di eventi aritmici (12), soprattutto in pazienti con pregresso IMA. Dati interessanti derivano da alcuni studi, che hanno dimostrato gli effetti antiaritmici dei PUFA; in particolare, un recente studio effettuato con EPA e DHA su modelli animali, ha dimostrato l'efficacia di queste molecole nel prevenire le torsioni di punta in modelli sperimentali di QT-lungo (13). Studi in vitro hanno dimostrato che gli omega-3 inibirebbero le correnti del sodio, riducendo così la depolarizzazione a livello del cardiomiocita, determinando un prolungato stato di polarizzazione dello stesso (14). Effetti simili si avrebbero anche sulla corrente del calcio in entrata e in misura minore anche sulla corrente del potassio, determinando così globalmente una depressione del potenziale d'azione

del cardiomiocita, che risulterebbe in una minore predisposizione aritmica (15-17). Infine alcuni studi hanno anche dimostrato un effetto protettivo dei PUFA nel prevenire gli episodi di fibrillazione atriale (18,19), tuttavia non confermata in altri studi (20,21).

Dall'analisi dei dati disponibili, un documento stilato da una task force della società europea di cardiologia, raccomanda con classe IIa, livello di evidenza B, l'utilizzo di EPA e DHA per la prevenzione di morte cardiaca improvvisa in pazienti con pregresso IMA (22).

Le raccomandazioni sull'assunzione degli omega-3 sono state riassunte in un documento di consenso italiano ANMCO/GICR-IACPR/GISE (23), che definisce indicati gli omega-3 per i pazienti dopo IMA ed in particolare, secondo la nota AIFA, sono raccomandati alla dose di 1 grammo/die nei pazienti con recente sindrome coronarica acuta, sia STEMI che NSTEMI, per un periodo variabile in base alla FE alla dimissione, da 12 mesi (FE > 40%) a 18 mesi (FE < 40%).

Conclusioni

La mortalità improvvisa nel post-IMA è per la maggior parte dovuta ad episodi aritmici ventricolari, si manifesta

Dall'analisi dei dati disponibili, un documento stilato da una task force della società europea di cardiologia, raccomanda con classe IIa, livello di evidenza B, l'utilizzo di EPA e DHA per la prevenzione di morte cardiaca improvvisa in pazienti con pregresso IMA (22).

Gli omega-3 sono raccomandati alla dose di 1 grammo/die nei pazienti con recente sindrome coronarica acuta, sia STEMI che NSTEMI, per un periodo variabile in base alla FE alla dimissione, da 12 mesi (FE > 40%) a 18 mesi (FE < 40%).

Gli omega 3, alla dosi raccomandate, possono utilmente integrare la terapia farmacologica di prevenzione secondaria nei pazienti infartuati.

con maggiore incidenza nel periodo immediatamente successivo all'evento, e risulta strettamente correlata ai valori di FE, ed in generale al grado di disfunzione ventricolare sinistra del paziente. Studi condotti alla fine degli anni 80 con anti-aritmici di classe I hanno dimostrato un aumento della mortalità rispetto al placebo, mentre gli antiaritmici di classe III non hanno mostrato efficacia nel prevenire gli eventi aritmici fatali in questi pazienti. Lo studio GISSI-Prevenzione (8) ha invece dimostrato una sostanziale riduzione del rischio di morte improvvisa in pazienti con IMA trattati precocemente con dosi adeguate (almeno 850 mg/die) di omega 3. Pertanto, gli omega 3, alla dosi raccomandate, possono utilmente integrare la terapia farmacologica di prevenzione secondaria nei pazienti infartuati.

Bibliografia

- Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1498-1504.
- Mehta RH, Eagle KA. Secondary prevention in acute myocardial infarction. *BMJ* 1998;316:838-842.
- Lucchesi BR, Chi L, Friedrichs GS, Black SC, Uprichard AC. Antiarrhythmic versus antifibrillatory actions: inference from experimental studies. *Am J Cardiol* 1993;72:25F-44F.
- Myerburg RJ, Mitrani R, Interian A, Castellanos A. Interpretation of outcomes of antiarrhythmic clinical trials. Design features and population impact. *Circulation* 1998;97:1514-1521.
- Din JN, Newby DE, Flapan AD. Omega 3 fatty acids and cardiovascular disease. Fishing for a natural treatment. *BMJ* 2004;328:30-35.
- Bang HO, Dyerberg J, Horne N. The composition of food consumed by Greenland Eskimos. *Acta Med Scand* 1976;200:69-73.
- Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, Ruskin JN, Manson JE. Fish Consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23-28.
- GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999;354:447-455.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM; Alpha Omega Trial Group.

n-3 fatty acids and cardiovascular events after myocardial infarction, *N Engl J Med* 2010;363:2015-2026.

10. Galan P, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Briancon S, Blacher J, Hercberg S; SU.FOL.OM3 Collaborative Group. Effects of B vitamins and omega-3 fatty acids on cardiovascular diseases: a randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;341:c6273.doi:10.1136/bmj.c6273.

11. Greene SJ, Temporelli PL, Campia U, Vaduganathan M, Degli Esposti L, Buda S, Veronesi C, Butler J, Nodari S. Effects of polyunsaturated fatty acid treatment on postdischarge outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2016;117:340-346.

12. Stein PK, Kleiger RE. Insights from the study of heart rate variability. *Annu Rev Med* 1999;50:249-261.

13. Milberg P, Frommeyer G, Kleideiter A, Fischer A, Osada N, Breithardt G, Fehr M, Eckardt L. Antiarrhythmic effects of free polyunsaturated fatty acids in an experimental model of LQT2 and LQT3 due to suppression of early afterdepolarizations and reduction of spatial and temporal dispersion of repolarization. *Heart Rhythm* 2011;8:1492-1500.

14. Bendahhou S, Cummins T, Agnew W. Mechanism of modulation of the voltage-gated skeletal and cardiac muscle sodium channels by fatty acids. *Am J Physiol* 1997;272:C592-600.

15. Hallaq H, Smith TW, Leaf A. Modulation of dihydropyridine-sensitive calcium channels in heart cells by fish oil fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:1760-1764.

16. Xiao Y-F, Gomez AM, Morgan JP, et al. Suppression of voltage-gated L-type Ca₂₊ currents by polyunsaturated fatty acids in adult and neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:4182-4187.

17. Kang J, Xiao Y, Leaf A. Free long-chain polyunsaturated fatty acids reduce membrane electrical excitability in neonatal rat cardiac myocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3997-4001.

18. Mozaffarian D, Psaty BM, Rimm EB, et al. Fish intake and risk of incident atrial fibrillation. *Circulation* 2004;110:368-373.

19. Wu JHY, Lemaitre RN, King IB, et al. Association of plasma phospholipid longchain omega-3 fatty acids with incident atrial fibrillation in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2012;125:1084-1093.

20. Brouwer IA, Heeringa J, Geleijnse JM, Zock PL, Witteman JC. Intake of very long-chain n-3 fatty acids from fish and incidence of atrial fibrillation. The Rotterdam Study. *Am Heart J* 2006;151:857-862.

21. Berry JD, Prineas RJ, van Horn L, et al. Dietary fish intake and incident atrial fibrillation (from the Women's Health Initiative). *Am J Cardiol* 2010;105:844-848.

22. Puri SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, Bossaert L, Breithardt G, Brugada P, Camm AJ, Cappato R, Cobbe SM, Di Mario C, Maron BJ, McKenna WJ, Pedersen AK, Ravens U, Schwartz PJ, Trusz-Gluza M, Vardas P, Wellens HJJ, Zipes DP. Task Force of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1374-1450.

23. Greco C, Bovenzi FM, Berti S, Abrignani M, Bedogni F, Ceravolo R, Colivicchi F, De Luca L, Faggiano P, Fattorioli F, Favretto G, Giannuzzi P, Mureddu GF, Musumeci G, Olivari Z, Riccio C, Rossini R, Temporelli PL. Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE. L'organizzazione dell'assistenza della fase post-acuta delle sindromi coronariche. *G Ital cardiol* 2014;15(1 Suppl 1):3S-27S.