

# MEDIA

Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche

## Direttori

G. Vespasiani, C. Cricelli

## Comitato di Redazione

U. Alecci, V. Borzi, A. Cimino,  
M. Comaschi, G. Medea, M. Passamonti

## Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

© Copyright by Pacini Editore S.p.A. - Pisa

## Edizione

Pacini Editore S.p.A.  
Via Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto (Pisa)  
Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300  
E-mail: Pacini.Editore@pacinieditore.it  
www.pacinionline.it

## Staff Marketing Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli  
Medical Project - Marketing Director  
Tel. 050 3130255  
atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini  
Sales Manager  
Tel. 050 3130218  
fpoponcini@pacinieditore.it

Manuela Mori  
Advertising Manager  
Tel. 050 3130217  
mmori@pacinieditore.it

## Redazione

Stefano Fabbri  
Tel. 050 3130224  
redazione@pacinieditore.it

## Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Ospedaletto (Pisa)

**A.N.E.S.**

ASSOCIAZIONE NAZIONALE  
EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

**PACINI**editore  
**M E D I C I N A**

## Editoriale

Gotta e iperuricemie

D. Fedele .....00

Le prescrivo [www.diabete.it](http://www.diabete.it)

A. Pattono .....00

## Una pagina per il paziente

Autovalutazione del grasso corporeo nell'anziano

S. Leotta, G. Ceccarelli .....00

## Sezione formativa

Aspetti clinici della malnutrizione dell'anziano in Medicina Generale

U. Alecci .....00

Malnutrizione: diagnosi e valutazione clinica generale

S. Leotta, G. Ceccarelli .....00

Il ruolo degli Omega 3 nella prevenzione della malattia coronarica

M.A. Comaschi .....00

Registro per il diabete mellito: esperienza di un gruppo pilota di medici di  
medicina generale in Umbria

P. Grilli, M. Orsini Federici,  
M. Massi Benedetti per il Gruppo PROMODR .....00

## Caso clinico

Una calda estate

I. Paolini .....00

## Articolo di aggiornamento

Il diabete nelle linee guida europee per la prevenzione della malattia  
cardiovascolare (ESCPCP) e per la gestione dell'ipertensione arteriosa  
(ESH-ESC)

S. D'Addato, C. Borghi .....00

## Notizie dal mondo del farmaco

Significativa diminuzione del rischio di stroke con simvastatina:  
una nuova importante analisi dei risultati dell'HPS (Heart Protection Study)

G. Medea .....00

Riduzione dei costi della Nefropatia Terminale (NT)

nei pazienti diabetici .....00

**Report Congressi e Convegni** .....00

## Notizie dal Web

M.A. Comaschi .....00

## NORME REDAZIONALI

**MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche** è un periodico trimestrale patrocinato dall'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e dalla Società di Medicina Generale (SIMG).

La rivista pubblica contributi redatti in forma di Editoriali, Articoli di aggiornamento, Casi clinici, Report Congressi, Recensioni, Annunci di Congressi e di ECM.

Gli articoli scientifici originali dovranno essere accompagnati da una dichiarazione firmata dal primo Autore, nella quale si attesti che i contributi sono inediti, non sottoposti contemporaneamente ad altra rivista ed il loro contenuto conforme alla legislazione vigente in materia di etica della ricerca. Gli Autori sono gli unici responsabili delle affermazioni contenute nell'articolo e sono tenuti a dichiarare di aver ottenuto il consenso informato per la sperimentazione e per la riproduzione delle immagini. La Redazione accoglie solo i testi conformi alle norme editoriali generali e specifiche per le singole rubriche. La loro accettazione è subordinata alla revisione critica di esperti, all'esecuzione di eventuali modifiche richieste ed al parere conclusivo del Direttore.

Il Direttore del Giornale si riserva inoltre il diritto di richiedere agli Autori la documentazione dei casi e dei protocolli di ricerca, qualora lo ritenga opportuno. Nel caso di provenienza da un Dipartimento Universitario o da un Ospedale il testo dovrà essere controfirmato dal responsabile del Reparto (U.O.O., Clinica Universitaria ...).

**Conflitto di interessi:** nella lettera di accompagnamento dell'articolo, gli Autori devono dichiarare se hanno ricevuto finanziamenti o se hanno in atto contratti o altre forme di finanziamento, personali o istituzionali, con Enti Pubblici o Privati, anche se i loro prodotti non sono citati nel testo. Questa dichiarazione verrà trattata dal Direttore come una informazione riservata e non verrà inoltrata ai revisori. I lavori accettati verranno pubblicati con l'accompagnamento di una dichiarazione ad hoc, allo scopo di rendere nota la fonte e la natura del finanziamento.

### Norme generali

**Testo:** in lingua italiana, dattiloscritto, su facciata unica, con ampio margine, massimo 25 righe per pagina, con numerazione delle pagine a partire dalla prima e corredato di: 1) titolo del lavoro; 2) parole chiave; 3) riassunto strutturato; 4) titolo e didascalie delle tabelle e delle figure.

Non si accettano articoli che non siano accompagnati dal relativo dischetto su cui è registrata l'ultima versione corretta del testo, corrispondente alla copia dattiloscritta. Il testo deve essere scritto con programmi Word per Dos o Macintosh versione 2.0 e successive.

Le bozze dei lavori saranno inviate per la correzione al primo degli Autori salvo diverse istruzioni. Gli Autori si impegnano a restituire le bozze corrette entro e non oltre 3 giorni dal ricevimento; in difetto i lavori saranno pubblicati dopo revisione fatta dalla Redazione che però declina ogni responsabilità per eventuali inesattezze sia del dattiloscritto che delle indicazioni relative a figure e tabelle.

**Nella prima pagina devono comparire:** il titolo (conciso); le parole chiave; i nomi degli Autori e l'Istituto o Ente di appartenenza; la rubrica cui si intende destinare il lavoro (decisione che è comunque subordinata al giudizio del Direttore); il nome, l'indirizzo ed il recapito telefonico dell'Autore cui sono destinate la corrispondenza e le bozze.

**Nella seconda pagina comparirà:** il riassunto (non più di 200 parole, strutturato secondo le sezioni Background, Obiettivi, Metodi, Risultati, Conclusioni) e nelle ultime la bibliografia, le didascalie di tabelle e figure e l'eventuale menzione del Congresso al quale i dati dell'articolo siano stati comunicati (tutti o in parte).

**Tabelle:** devono essere contenute nel numero (evitando di presentare lo stesso dato in più forme), dattiloscritte una per pagina e numerate progressivamente.

**Figure:** vanno riprodotte in foto e numerate sul retro con indicazione dell'orientamento. I grafici ed i disegni possono essere in fotocopia, purché di buona qualità.

**Bibliografia:** va limitata alle voci essenziali identificate nel testo con numeri arabi ed elencate al termine del dattiloscritto nell'ordine in cui sono state citate, avvalendosi delle abbreviazioni internazionali.

**Esempi di corretta citazione bibliografica per:**

**Articoli e riviste:**

Bianchi M, Laurà G, Recalcati D. *Il trattamento chirurgico delle rigidità acquisite del ginocchio*. Minerva Ortopedica 1985;36:431-8.

**Libri:**

Tajana GF. *Il condrone*. Milano: Edizioni Mediamix 1991.

Capitoli di libri o atti di Congressi:

Krmpotic-Nemanic J, Kostovis I, Rudan P. *Aging changes of the form and infrastructure of the external nose and its importance in rhinoplasty*. In: Conly J, Dickinson JT, eds. *Plastic and Reconstructive Surgery of the Face and Neck*. New York: Grune and Stratton 1972:84.

**Ringraziamenti,** indicazioni di grants o borse di studio, vanno citati al termine della bibliografia.

Le **note**, contraddistinte da asterischi o simboli equivalenti, compariranno nel testo a piè di pagina.

**Termini matematici, formule, abbreviazioni, unità e misure** devono conformarsi agli standards riportati in Science 1954;120:1078.

I **farmaci** vanno indicati col nome della molecola/e. Solo se inevitabile potranno essere citati col nome commerciale (scrivendo in maiuscolo la lettera iniziale del prodotto).

### Norme specifiche per le singole rubriche

**Editoriali:** sono intesi come considerazioni generali e pratiche su temi d'attualità, in lingua italiana, sollecitati dal Direttore o dai componenti il Comitato di Redazione. È omesso il riassunto.

**Articoli d'aggiornamento:** possono anche essere commissionati dal Direttore. Di regola non devono superare le 20 pagine dattiloscritte, comprese tabelle, figure e voci bibliografiche. Legenda di tabelle e figure sono a parte. È omesso il riassunto.

**Articoli originali:** comprendono lavori che offrono un contributo nuovo o frutto di una consistente esperienza, anche se non del tutto originale, in un determinato settore. Devono essere suddivisi nelle seguenti parti: introduzione, materiale e metodo, risultati, discussione e conclusioni. Il testo non deve superare le 15 pagine dattiloscritte comprese iconografia, bibliografia e riassunto (max. 200 parole). Legenda di tabelle e figure a parte. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

**Articoli originali brevi:** comprendono brevi lavori (non più di 3 pagine di testo) con contenuto analogo a quello degli Articoli originali e come questi suddivisi. Sono ammesse 2 tabelle o figure e una decina di voci bibliografiche. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

**Casi clinici:** vengono accettati dal Comitato di Redazione solo lavori di interesse didattico e segnalazioni rare. La presentazione comprende l'esposizione del caso ed una discussione diagnostico-differenziale. Il testo deve essere conciso e corredato, se necessario, di 1-2 figure o tabelle e di pochi riferimenti bibliografici essenziali. Il riassunto è di circa 50 parole. Devono essere suddivisi in tre blocchi temporali (Step). Alla fine di ogni fase devono essere esposti alcuni quesiti, che derivano dall'analisi dei problemi più importanti emersi con la presentazione del caso, seguiti dalle risposte e eventuali commenti. Evidenziare gli obiettivi del lavoro.

**Gli scritti (ed il relativo dischetto) di cui si fa richiesta di pubblicazione vanno indirizzati a:**

Pacini Editore S.p.A. - Ufficio Editoriale, via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI) - E-mail: Pacini.Editore@pacineditore.it

### Abbonamenti

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche è un periodico trimestrale.

I prezzi degli abbonamenti annuali per i NON Soci sono i seguenti:

Italia € 65,00; estero € 70,00. Questo fascicolo € 20,00.

Le richieste di abbonamento ed ogni altra corrispondenza relativa agli abbonamenti vanno indirizzate a:

MeDia Aggiornamento e Formazione in Diabetologia e Malattie Metaboliche Pacini Editore S.p.A., via Gherardesca 1, 56121 Ospedaletto (PI)  
Tel. 050 313011 - Fax 050 3130300

E-mail: Pacini.Editore@pacineditore.it • <http://www.pacinionline.it>

### Norme per l'invio del materiale in formato elettronico

Gli Autori sono invitati ad inviare le versioni definitive dei manoscritti su dischetto, secondo le seguenti norme:

#### Testo

- Dischetti: da 3 1/2" in formato MS-DOS, Windows o Macintosh.
- Software: preferibilmente Microsoft Word versione 6.0 o successive. Non utilizzare in nessun caso programmi di impaginazione grafica quali Publisher, Aldus Pagemaker o Quark X-press. Non formattare il testo in alcun modo (evitare stili, bordi, ombreggiature ...)
- Nome del/i file/s: il testo e le singole tabelle devono essere salvati in files separati.
- Etichette: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome del primo Autore, il titolo abbreviato dell'articolo, il tipo di sistema operativo (Dos o Macintosh), il programma di scrittura e la versione, il nome del/i file/s del/i documento/i.
- Copia cartacea: ogni file deve obbligatoriamente essere accompagnato dalla relativa copia cartacea.

#### Illustrazioni

- Dischetti: inviare le immagini in files separati dal testo e dalle tabelle. È possibile utilizzare dischetti da 3 1/2", Iomega Zip o CD.
- Software e formato: inviare immagini esclusivamente in formato TIFF o EPS, con risoluzione minima di 300 ppi e formato di 100 x 150 mm.
- Nome del/i file/s: inserire un'estensione che identifichi il formato del file (esempio: .tif, .eps).
- Etichette: i dischetti devono riportare sull'apposita etichetta il nome dell'Autore, il nome del/i file/s, il formato, le dimensioni e l'eventuale programma di compressione utilizzato.

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero dall'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000. Le riproduzioni per uso differente da quello personale sopracitato potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto.

In copertina: Roma, Colosseo

Finito di stampare presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.p.A. - Pisa - Giugno 2004

# Editoriale

## Gotta e iperuricemie

### INTRODUZIONE

Per *gotta* si intende un gruppo eterogeneo di quadri clinici caratterizzato dalla deposizione intraarticolare e/o tendinea di cristalli di urato monosodico. Si tratta di una situazione morbosa nota sin dall'antichità, come testimoniano i ben noti aforismi di Ippocrate, enunciati nel V secolo a.C., che già allora ne delineavano alcune caratteristiche cliniche quali: *gli eunuchi non ammalano di gotta, la donna non ammalano di gotta prima della menopausa* ed infine *i giovani non ammalano di gotta prima della maturità sessuale*. Caratteristiche che mettevano ben in evidenza il legame stretto tra questa sindrome clinica e gli ormoni sessuali.

La storia naturale della gotta passa attraverso quattro fasi cliniche (Tab. I), ognuna delle quali presenta delle caratteristiche peculiari.

La prima fase è quella caratterizzata esclusivamente da elevati livelli plasmatici di acido urico in assenza assoluta di sintomi. Si parla infatti di *iperuricemia asintomatica*. Si comincia invece ad utilizzare il termine *gotta* allorquando compare la sintomatologia. In genere il primo quadro clinico è l'attacco acuto di gotta o *artrite acuta gottosa*. Il terzo stadio è quello della *gotta intercritica*, cioè delle fasi che intercorrono tra un episodio di gotta e l'altro. Infine la deposizione dei tofi, materiale calcareo costituito dalla deposizione articolare o tissutale dei cristalli di urato, costituisce l'ultima fase, quella della *gotta cronica tofacea*.

### IPERURICEMIA ASINTOMATICA

Si tratta di un periodo, in genere piuttosto lungo, che può iniziare nella pubertà e può durare tutta la vita, senza pertanto mai sfociare nei quadri clinici della gotta. Nei maschi con iperuricemia primaria tale fase può esordire piuttosto precocemente ed in quelli con deficit enzimatico addirittura nella prima infanzia; nelle donne, invece, tale fase ha inizio piuttosto tardivamente, addirittura dopo la menopausa, a conferma dell'importanza degli ormoni sessuali femminili nel contrastare gli incrementi dell'acido urico nel sangue.

Con il termine di iperuricemia si intende la condizione asintomatica, sia essa primitiva che secondaria, nella quale i valori plasmatici di acido urico sono tali da indurre il rischio di precipitazione di urati nelle articolazioni o nei tessuti. Tale valore soglia per la definizione di iperu-

### Domenico Fedele

Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università di Padova; U.O.C. di Diabetologia, Dietetica e Nutrizione Clinica, USSL 16, Padova

### Corrispondenza

E-mail:  
fedeled@ux1.unipd.it

**Tabella I**

Fasi della storia naturale della iperuricemia e gotta.

1. Iperuricemia asintomatica
2. Artrite acuta gottosa
3. Gotta intercritica
4. Gotta cronica tofacea

ricemia è rappresentato da 7 mg/dl, valore al di sopra del quale è possibile la saturazione dell'acido urico e quindi la sua precipitazione sotto forma di cristalli.

Ricordiamo infatti che la quantità totale di acido urico presente in forma diffusibile, a scambio rapido, nel plasma e nei liquidi interstiziali, o *pool miscibile*, è di circa 1.000 mg con oscillazioni tra 800 e 1.300 mg. Tale pool è mantenuto in equilibrio da una parte da un *input*, rappresentato dall'immissione in circolo di acido urico proveniente

prevalentemente dalla sintesi endogena di purine (6-700 mg) ed in minor misura dall'apporto esogeno alimentare (200 mg) e da quello conseguente al catabolismo degli acidi nucleici tissutali (100 mg), e dall'altra da un *output*, rappresentato in gran parte dalla escrezione urinaria (4-600 mg) ed in misura minore dall'eliminazione per via intestinale (1-200 mg).

La Figura 1 illustra i passaggi essenziali nella sintesi dell'acido urico.

Pertanto, un aumento dell'uricemia può riconoscere fondamentalmente due cause, o un aumento della sintesi, o una ridotta eliminazione urinaria di acido urico. L'apporto alimentare, in realtà, non costituisce una causa importante di iperuricemia, in quanto il massimo incremento di acido urico ottenibile con una dieta ricca in purine, così come la massima riduzione dell'uricemia conseguente ad una restrizione alimentare di purine, è di 1 mg/dl. Tale constatazione, unita al fatto che gli

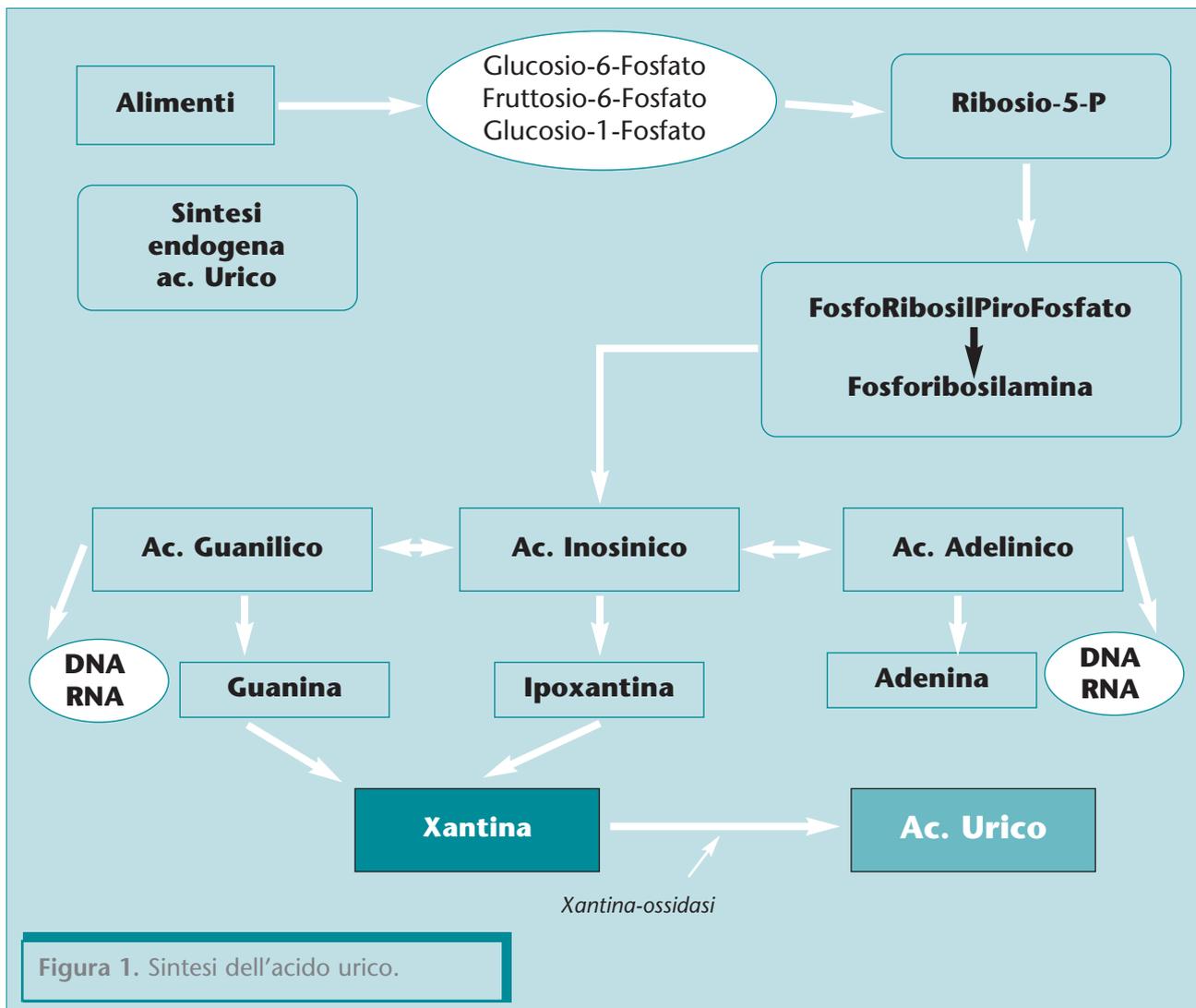


Figura 1. Sintesi dell'acido urico.



atomi che costituiscono l'anello purinico riconoscono un'origine molto semplice e varia ( $\text{CO}_2$ , glicina, glutamina, acido aspartico ecc.), è tra l'altro il motivo della limitata utilità delle diete ipo-puriniche nel trattamento delle iperuricemie e della gotta.

Da tenere presente, inoltre, è il fatto che l'eliminazione urinaria dell'acido urico è influenzata da numerosi fattori, alcuni dei quali la facilitano ed altri invece la riducono (Fig. 2).

Tutte le situazioni che comportano un riassorbimento di glucosio, sodio, calcio, fosforo e bicarbonato facilitano un aumento del riassorbimento di urato e quindi un aumento dei suoi livelli plasmatici, al pari delle situazioni nelle quali si renda necessaria un'eliminazione degli acidi organici (acidosi), eliminazione alternativa a quella dell'urato. Infine, sia gli estrogeni, sia l'aumento del flusso urinario facilitano l'escrezione urinaria di acido urico, fatto che giustifica da un lato la più bassa uricemia nel sesso femminile e dall'altro l'idratazione abbondante quale presidio terapeutico nel trattamento dell'iperuricemia.

Se il valore al di sopra del quale si diagnostica l'iperuricemia è rappresentato dai 7 mg/dl, i valori normali dell'acido urico in realtà sono molto più bassi, in genere inferiori a 5-6 mg/dl nell'uomo e a 4-5 mg/dl nel sesso femminile. Oltre che più elevati nel sesso maschile, i valori dell'uricemia tendono ad aumentare con l'età e sono più alti in alcune popolazioni quali i Maori della Nuova Zelanda, i Micronesiani e gli Indio-africani delle Seychelles (Tab. II).

Da uno studio eseguito anni or sono in Piemonte (*Rivetti Heart Study*, 1990) si ricava che la prevalenza (numero complessivo di soggetti affetti dalla

**Tabella II**

Valori (M + DS) di acido urico plasmatico in varie popolazioni.

Studi	Acido Urico (mg/dl)	
	Maschi	Femmine
USA	5,1 ± 1,4	4,2 ± 1,2
Finlandia	5,0 ± 1,1	4,0 ± 1,0
Inghilterra	4,4	3,7
Germania	4,8 ± 1,3	4,0 ± 1,3
Francia	5,9 ± 1,2	
Canada	5,8 ± 1,3	4,7 ± 1,1
Scozia	5,5 ± 1,1	3,9 ± 0,8
Italia	4,9 ± 1,0	3,5 ± 0,8
Maori	7,0 ± 1,5	5,8 ± 1,5
Micronesiani	7,2 ± 1,4	5,4 ± 1,2
Seychelles	6,90 ± 2,9	4,4 ± 1,3

malattia nell'unità di tempo) di iperuricemia nel nostro paese è del 4,3% nei maschi e dello 0,9% nelle femmine, dato non dissimile da quello riportato in altri paesi. Ben più elevata è la prevalenza nei maschi delle Seychelles e presso la popolazione Maori, ove supera il 40% sia nei maschi sia nelle femmine (Tab. III).

La prevalenza dell'iperuricemia è anche in funzione dell'età dei soggetti. Nel nostro paese, infatti, essa passa, nel sesso maschile, dall'1,4% nei soggetti con età inferiore a 30 anni al 5,2% in coloro che hanno un'età compresa tra 50 e 59 anni. Nelle femmine, di età paragonabile, i tassi sono rispettivamente dello 0% e del 2,5%.

Le iperuricemie possono essere distinte in forme primarie, quadri congeniti caratterizzati da un difetto primitivo del metabolismo in gran parte ancora ignoto, ed in forme, ben più frequenti, secondarie ad altre situazioni morbose. Una classi-

**Tabella III**

Prevalenza della iperuricemia in varie popolazioni.

Popolazione	Anno	Iperuricemia (%)	
		Maschi	Femmine
Finlandia	1969	5,2	1,2
Francia*	1972	17,2	
Italia	1990	4,3	0,9
USA*	1970	13,2	6,2
Maori (NZ)	1966	> 40	> 40
Seychelles	2004	35,2	8,7

\* Dati in soggetti ospedalizzati.

ficazione in realtà più utile, anche in vista delle eventuali misure correttive da instaurare, è quella

che distingue le iperuricemie da eccessiva produzione (Tab. IV) da quelle secondarie ad una riduzione dell'eliminazione urinaria degli urati (Tab. V). Tra le *forme* secondarie, le più frequenti sono quelle da farmaci, in particolare diuretici e antiipertensivi, quelle da acidosi metabolica e quelle associate a obesità, diabete tipo 2, sindrome metabolica e aterosclerosi.

Tra i *diuretici*, sia i tiazidici, sia la furosemide, l'acetazolamide, l'acido etacrinico ed il clortalidone sono stati segnalati in grado di elevare i valori plasmatici di acido urico di circa 1,3-1,8 mg/dl. Un incremento più modesto è stato riportato per l'amiloride e il triamterene. Il meccanismo con cui i diuretici inducono una ridotta escrezione urinaria di acido urico è piuttosto complesso, anche se

**Tabella IV**

Iperuricemie da eccessiva produzione di acido urico.

**Da difetti enzimatici**

Deficit di HGPRT\*  
Iperattività di PRPP† sintetasi  
Deficit di glucosio-6-fosfatasi

**Da aumentato turnover degli acidi nucleici**

Disordini mieloproliferativi  
Disordini linfoproliferativi  
Anemie emolitiche  
Psoriasi  
Obesità

**Da aumentato catabolismo dei nucleotidi purinici**

Ipossia tissutale  
Alcool, fruttosio  
Agenti citotossici  
Glicogenosi tipo III, V, VI

**Da aumentata ingestione di purine**

Diete iperpuriniche  
Estratti pancreatici

\* HGPRT: IpoXantina-Guanina-FosfoRibosil-Transferasi; † PRPP: FosfoRibosilPiroFosfato.

**Tabella V**

Iperuricemie da ridotta escrezione renale di acido urico.

**Da malattie renali**

Insufficienza renale cronica  
Nefropatia da piombo  
Rene policistico  
Ipertensione arteriosa

**Da anomalie metaboliche**

Digiuno, chetosi  
Disidratazione  
Restrizione di sali  
Iperlattacidemia  
Chetoacidosi diabetica  
Sindrome plurimetabolica  
Glicogenosi tipo I  
Eclampsia  
Sindrome di Bartter

**Da endocrinopatie**

Iperparatiroidismo  
Ipotiroidismo  
Diabete insipido nefrogenico

**Da farmaci**

Diuretici, abuso di lassativi  
Salicilati a basse dosi  
Etanolo  
Etambutolo, ac. nicotinico, pirazinamide  
Levodopa  
Metoxiflurano

**Da altre cause**

Sarcoidosi, Berilliosi  
Sindrome di Down

sembra strettamente legato alla contrazione del volume dei liquidi extracellulari indotta dall'aumentata diuresi. Sono stati anche riportati sia un aumento del riassorbimento tubulare dell'urato filtrato, sia un'inibizione della secrezione tubulare indotta dalla concomitante iperlattacidemia. I tiazidici, tra l'altro, secondo alcuni interferirebbero direttamente, in modo competitivo, sull'escrezione frazionata dell'acido urico, mentre secondo altri sarebbero in grado di aumentare la produzione di urati. È comunque da tenere presente che la somministrazione endovenosa di molti diuretici, grazie alla loro azione stimolante la natriuresi, comporta un effetto transitorio uricosurico.

Invece, i meccanismi con cui i  $\beta$ -bloccanti provocherebbero iperuricemia restano in gran parte ancora ignoti, anche se per il propranololo si è prospettata l'ipotesi di una riduzione della *clearance* renale dell'urato. Non tutti gli antiipertensivi, però, sono iperuricemizzanti. Infatti, sia gli ACE-inibitori, sia, soprattutto, l'antagonista dell'angiotensina II Losartan sono stati documentati possedere un'azione ipouricemizzante, per cui nella terapia dell'ipertensione dei soggetti con iperuricemia sono assolutamente da preferire. Gli ACE-inibitori hanno come effetto di classe quello di ridurre il riassorbimento tubulo-prossimale dell'urato con conseguente incremento dell'uricuria e riduzione dei suoi livelli plasmatici. Un effetto analogo è stato dimostrato per il Losartan, effetto tra l'altro indipendente dall'*intake* del sodio.

Esiste una stretta correlazione tra i valori plasmatici di acido urico e i parametri antropometrici quali peso corporeo, *soprappeso*, indice di massa corporea (BMI), superficie corporea. La prevalenza dell'iperuricemia, infatti, a seconda che il soprappeso sia del 20% o del 60-80%, passa da poco più del 2% a oltre l'8,5% per valori di uricemia compresi tra 7,5 e 9 mg/dl, e dall'1% al 2,5% per valori di uricemia > 9 mg/dl.

Tutte le situazioni morbose caratterizzate da *acidosi metabolica* si associano ad iperuricemia, in quanto l'escrezione renale degli idrogenioni in eccesso, alternativa a quella degli urati, provocherà la riduzione dell'eliminazione di questi e quindi un aumento del loro livello plasmatico. Tra queste situazioni ricordiamo l'abuso di alcolici, il digiuno prolungato, l'iperlattacidemia da varie cause, la chetoacidosi diabetica e la tossiemia gravidica. Nel digiuno prolungato, l'iperuricemia è legata alla ridotta *clearance* renale di acido urico conseguente all'eliminazione urinaria di chetoni, acetoaceta-

to e  $\beta$ -idrossibutirrato. Già dopo pochi giorni di digiuno la uricuria si riduce del 40%, mentre i valori plasmatici di acido urico aumentano di oltre il 100%. A tale notevole incremento dell'uricemia contribuisce anche l'aumentata sintesi di acido urico conseguente all'aumentato catabolismo nucleo-proteico e proteico. Se non prontamente corretta, o, meglio ancora, se non opportunamente prevenuta, questa cospicua iperuricemia può essere la causa di una precipitazione renale di cristalli di urato con i quadri della nefropatia acuta da urati e dell'insufficienza renale acuta. La migliore profilassi di una così grave complicazione consiste in un'abbondante idratazione e nella somministrazione di quantità anche piccole di carboidrati e proteine, al fine, da una parte, di evitare la sovraturazione dell'acido urico, e dall'altra di positivamente bilanciare sia glucidico sia proteico. Alla chetosi va addebitata anche la iperuricemia secondaria a diete ricche in grassi (acidificanti) o in corso di scompenso chetotico di un diabete tipo 1.

Il *diabete mellito* può causare sia ipouricemia, nel caso di diabete tipo 1 con marcata glicosuria e uricuria, sia iperuricemia, nel caso di chetoacidosi o di diabete tipo 2, iperinsulinismo e obesità (Sindrome Metabolica). Nel primo caso, l'ipouricemia è giustificata dal fatto che l'eliminazione del glucosio (glicosuria), così come quella del sodio (natriuria), sono associate ad un'aumentata eliminazione di urati con conseguente riduzione dei suoi livelli plasmatici. Nel caso invece del diabete tipo 2, l'iperuricemia è motivata dall'insieme di anomalie metaboliche presenti in questa condizione: obesità, ipertrigliceridemia, ipertensione arteriosa ed in particolare iperinsulinismo.

Merita menzione la segnalazione nei diabetici di Modan et al. (1987) di una correlazione positiva, indipendente da tutti i fattori sopra menzionati, quali età, glucosio plasmatico, BMI, pressione arteriosa e trigliceridi, tra livelli di uricemia e valori di insulinemia. Pertanto, l'associazione di iperinsulinismo e di iperuricemia nei soggetti diabetici non va considerata casuale ma causale.

La frequenza di tale iperuricemia nel diabete tipo 2 varierebbe, a seconda delle segnalazioni, dal 2 al 50%, quella della gotta invece dallo 0,1 al 9%.

La Sindrome Metabolica o *Sindrome da Insulinoreistenza* o Sindrome X di Reaven, invece, è un quadro clinico, molto frequente nei soggetti di media età, caratterizzato dalla contemporanea presenza di più alterazioni metaboliche, tutte legate alla resistenza periferica all'insulina ed al

conseguente iperinsulinismo. Obesità viscerale, ipertensione arteriosa, alterata tolleranza ai carboidrati o diabete tipo 2, ipertensione arteriosa, dislipoproteinemia, caratterizzata da ipertrigliceridemia, riduzione del colesterolo delle HDL e LDL piccole e dense, ed iperuricemia sono le anomalie che frequentemente si riscontrano associate nei soggetti con tale sindrome, costituendo altrettanti fattori di rischio aterogeno. Per tale motivo le complicanze cardiovascolari sono molto frequenti nei soggetti affetti da tale sindrome. L'aumento dell'uricemia in tale condizione è motivata sia da una aumentata sintesi di acido urico, sia anche da una sua ridotta eliminazione urinaria (sodio mediata), entrambe causate dall'iperinsulinismo. Oltre a tali effetti diretti degli aumentati livelli di insulina, l'iperuricemia trova ulteriore giustificazione dalla presenza di obesità, di ipertensione e di ipertrigliceridemia, tutte situazioni che si accompagnano ad aumentati livelli plasmatici di acido urico.

Lo stadio di *iperuricemia asintomatica* è quello che intercorre tra la comparsa degli elevati livelli plasmatici di acido urico e la prima manifestazione gottosa, in genere rappresentata dal primo attacco acuto di gotta. Si tratta pertanto di un periodo piuttosto lungo, che in genere può restare tale per tutta la vita e che solo in determinati soggetti, a seguito di cause non ancora del tutto chiarite, sfocia nel quadro clinico sintomatico della gotta.

## APPROCCIO DIAGNOSTICO

Il riscontro anche occasionale di un'iperuricemia pone alcuni quesiti importanti che il medico dovrebbe risolvere prima di procedere ad un trat-

tamento mirato. Il primo problema è la conferma dell'iperuricemia, completata dallo studio dell'escrezione urinaria degli urati. Successivamente bisognerà accertarsi della presenza o meno di patologie d'organo correlate ed, infine, chiarire la causa, primitiva o secondaria, dell'alterazione metabolica.

Il protocollo diagnostico è riportato nella Tabella VI.

L'*indagine anamnestica* sarà importante per rilevare l'eventuale familiarità del disordine metabolico, le abitudini alimentari e l'apporto di alcol, la presenza di patologie, remote e prossime, i relativi medicinali ed infine le caratteristiche della sintomatologia presumibilmente correlata alla iperuricemia. A tale proposito è utile ricordare come, specie negli anziani, banali disturbi, causati più verosimilmente da artropatie degenerative, vengano con troppa superficialità attribuiti a modeste iperuricemie e inutilmente trattati con terapia ipouricemizante.

L'*esame obiettivo* sarà rivolto al rilievo di eventuali segni articolari e cutanei specifici di gotta (tofi) e, soprattutto, di manifestazioni obiettive di altre malattie possibili cause di iperuricemia. A tal riguardo, l'esplorazione dei linfonodi e dei parenchimi epatico e splenico potrà orientare verso possibili cause ematologiche. L'obiettività generale ci dirà infine dell'eventuale presenza di sovrappeso e di ipertensione.

Le *indagini di laboratorio* saranno innanzitutto mirate allo studio del metabolismo dell'acido urico.

Oltre all'uricemia, è di grande importanza, specie ai fini di una corretta impostazione terapeutica, la valutazione dell'uricuria delle 24 ore, valutazione che consente, se eseguita in condizioni basali, con

### Tabella VI

#### Protocollo diagnostico ambulatoriale delle iperuricemie.

• <b>Anamnesi:</b>	Età, sesso, familiarità, abitudini alimentari, potus, patologie remote e prossime, uso di farmaci, sintomatologia articolare e/o renale
• <b>Obiettività:</b>	Peso, altezza, BMI, PAO, stato di nutrizione e sanguificazione, obiettività articolare, periarticolare, cutanea, linfoghiandolare, epato-splenica. ecc.
• <b>Esami di laboratorio:</b>	
<i>Metabolismo ac. urico:</i>	Uricemia, uricuria 24 ore, clearance ac. urico
<i>Funzione renale:</i>	Es. urine, proteinuria, urea, creatininemia
<i>Metabolismo glucidico:</i>	Glicemia, HbA <sub>1c</sub> , OGTT
<i>Metabolismo lipidico:</i>	Trigliceridi, colesterolo, C-HDL
<i>Varie:</i>	Emocromo, piastrine, profilo proteico, ecc.

paziente in dieta rigorosamente ipopurinica da almeno tre giorni, di classificare i soggetti in normoescretori (300-600 mg/die), iperescretori (> 600 mg/die) e ipoescretori (< 300 mg/die) (Tab. VII). Non sempre, purtroppo, è possibile sottoporre i pazienti a diete prive di purine; in tal caso l'uricuria potrà essere valutata in condizioni di dieta regolare e sarà considerata aumentata quando risulterà superiore ai 1.000 mg/die, *borderline* quando i valori risulteranno compresi tra 800 e 1.000 mg/die, normali quando saranno compresi tra 500 e 800 mg/die.

In base ai valori sia plasmatici che urinari di acido urico, conoscendo la diuresi, si può calcolare la *clearance* dell'acido urico secondo la formula UV/P, ove U rappresenta la concentrazione urinaria, P quella plasmatica e V il volume urinario. La *clearance* normale dell'acido urico è 7-9 ml/min; valori più bassi sono segnalati nei gottosi. La diagnosi di iperuricemia andrà confermata allorché i valori di acido urico superano, nell'uomo, i 7 mg/dl e nella donna i 6 mg/dl. I valori dell'uricuria, in presenza di sintomatologia specifica e di una valutazione della funzione renale, ci orienteranno poi sulla scelta della terapia farmacologica più appropriata.

## ARTRITE ACUTA GOTTOSA

È la manifestazione più tipica e, nella maggior parte dei casi, il quadro d'esordio della gotta, ed è dovuta alla precipitazione intraarticolare dell'acido urico sotto forma di cristalli di urato monosodico. La sua frequenza è correlata ai valori dell'uricemia, che pertanto ne costituiscono la *conditio sine qua non*. Secondo il *Normative Aging Study* (1987), che ha seguito per 15 anni ben 2.046 uomini inizialmente esenti da patologie, l'incidenza cumulativa, quinquennale, dell'artrite gottosa è del 2% nei soggetti con uricemia ≤ 8 mg/dl, del 19,8% quando l'uricemia è compresa tra 9 e 10 mg/dl, e del

### Tabella VII

Classificazione dei soggetti iperuricemici in base ai valori di escrezione urinaria di acido urico.

Definizione	Uricuria (mg/24 ore)
Normali	300-600
Ipoescretori	< 300
Iperescretori	> 600

### Tabella VIII

Incidenza quinquennale dell'artrite gottosa in rapporto ai valori dell'uricemia (Campion, 1987).

Uricemia (mg/dl)	Artrite gottosa Incidenza (%/5 anni)
≤ 8	2
9-10	19,8
> 10	30

30% con uricemie > 10 mg/dl (Tab. VIII).

Secondo un'indagine più recente (Lin, 2000), riguardante invece 223 uomini affetti da iperuricemia asintomatica seguiti per 5 anni, l'incidenza cumulativa della gotta è stata del 18,83%, pari ad una incidenza annuale del 3,8%. L'unico fattore in grado di predire la successiva comparsa di gotta erano i livelli plasmatici basali di acido urico. Solo dopo aver aggiustato per l'uricemia basale, risultavano fattori indipendenti di rischio: il successivo incremento dell'uricemia, la persistenza di un elevato consumo di alcool, specie se occasionale, l'uso nel periodo del *follow-up* di diuretici e l'incremento del BMI.

La *prevalenza* della gotta è circa dieci volte inferiore a quella dell'iperuricemia, risultando attorno al 2-3 per mille. Nel nostro paese, dati ISTAT del 1983 depongono per un tasso dello 0,38%, in linea pertanto con quelli riportati in altre nazioni. Tassi ben superiori si riscontrano tra i Maori, nei quali la gotta interessa ben il 10% degli uomini e circa il 2% delle donne (Tab. IX).

Logicamente, anche la prevalenza dell'artrite gottosa è in funzione dei valori plasmatici di acido urico (Tab. X).

Il *quadro clinico* dell'artrite gottosa è quello classico di tutte le infiammazioni articolari (artriti); l'unica differenza è rappresentata dal fatto che nel caso della gotta l'infiammazione non è sostenuta

### Tabella IX

Prevalenza della gotta in varie popolazioni.

Popolazione	Anno	Gotta (%)
Europa	1960	0,30
USA	1960	0,28
USA	1967	0,20
Finlandia	1969	0,13
USA	1972	0,37
Italia	1983	0,38
Maori (NZ)	1966	M 10,2 F 1,8

**Tabella X**

Prevalenza dell'artrite gottosa in rapporto all'uricemia (da Hall AP, 1967).

Uricemia (mg/dl)	% con artrite gottosa	
	Uomini	Donne
< 6	1,1	0,1
6-6,9	7,3	7,0
7-7,9	14,2	27,2
8-8,9	18,7	0
≥ 9	83,3	0

da batteri ma dai cristalli di urato (si tratta infatti di un'inflammatione chimica).

Il primo attacco è in genere monoarticolare, ed interessa, nella maggior parte dei casi, l'articolazione metatarso-falangea dell'alluce (Fig. 3), con i segni tipici della infiammazione: *dolor, rubor, calor et functio laesa*. Il dolore, progressivamente crescente, è intenso, costringe il paziente all'immobilità ed è causa di profonda angoscia. L'articolazione, oltre che dolente, è arrossata, tumefatta e, funzionalmente, bloccata. L'attacco si presenta in genere verso le prime ore del mattino, e nel 60% dei casi interessa le articolazioni del piede, da cui il termine di *podagra*. Il soggetto colpito è generalmente di sesso maschile, di età media, spesso affetto da obesità viscerale e da ipertensione arteriosa. Se nel sesso maschile l'età di comparsa del primo attacco di gotta è quella compresa tra i 30 ed i 60 anni, in quello femmini-



Figura 3. Attacco acuto di gotta.

**Tabella XI**

Età di comparsa del primo attacco di gotta in 456 soggetti maschi (da Ballabio et al., 1977).

Età (aa)	Gotta (%)
10-19	0,3
20-29	6,1
30-39	29,2
40-49	32,7
50-59	21,5
60-69	8,5
70-79	1,7

le è quella della menopausa (Tab. XI).

Un'indagine anamnestica accurata è in grado di appurare la presenza di fattori scatenanti, quali abusi alimentari o di alcolici, traumi, farmaci, tutti fattori in grado di favorire la sovrassaturazione dell'acido urico e quindi la sua precipitazione sotto forma di cristalli. Non c'è dubbio, però, che il principale fattore favorente tale precipitazione sia rappresentato dall'iperuricemia. Tra gli alimenti sono soprattutto i grassi, oltre all'alcool, in quanto altamente acidificanti, a ridurre la solubilità dell'acido urico e quindi a favorirne la precipitazione (Tab. XII).

La diagnosi non è difficile, basta pensarci. Un attacco di artrite acuta, ad esordio notturno e localizzato al piede, in un soggetto maschio, di età media, in sovrappeso, con precedenti di abusi alimentari o di alcolici, deve sempre far sospettare un episodio gottoso. La sua risoluzione dopo somministrazione di colchicina (criterio *ex adjuvantibus*) ci darà l'eventuale conferma diagnostica.

Gli elementi clinici su cui basare il sospetto diagnostico sono pertanto fondamentalmente tre:

1. Anamnesi positiva per episodi ricorrenti di artrite, intervallati da periodi di completo benessere.
2. Risoluzione del quadro clinico dopo somministrazione di colchicina.
3. Riscontro di iperuricemia.

La diagnosi di certezza, però, si basa sull'artrocen-

**Tabella XII**

Fattori scatenanti l'attacco acuto di gotta

- Farmaci
- Abusi alimentari, alcol
- Traumi
- Stress fisici
- Cure termali
- Interventi chirurgici
- Roentgen-terapia

tesi, che è in grado di evidenziare i cristalli di urato nel liquido sinoviale, cristalli che, all'esame microscopico a luce polarizzata, si presenteranno con la forma tipica ad ago o a bastoncino di colore giallo o azzurro (Fig. 4).

L'episodio acuto può durare da pochi giorni ad alcune settimane, e si risolve spontaneamente, senza reliquati, per ripresentarsi, nei soggetti non adeguatamente trattati, ad intervalli sempre più brevi. Per evitare tali recidive sono pertanto importanti sia l'atteggiamento sia le decisioni terapeutiche prese nel periodo intervallare di gotta intercritica.

### GOTTA INTERCRITICA

Tale termine va riservato agli intervalli di tempo tra un episodio articolare e l'altro, durante i quali il soggetto è completamente asintomatico. Va sottolineato il fatto che una delle principali caratteristiche degli attacchi di artrite gottosa, oltre, almeno inizialmente, alla *restituito ad integrum*, è, appunto, la tendenza alle recidive. In oltre il 60% dei pazienti, infatti, la recidiva si verifica entro 1 anno e in un altro 27% entro 5 anni. Mentre il primo episodio artritico è generalmente monoarticolare, i successivi possono coinvolgere più articolazioni ed avere una maggiore severità clinica.

È proprio durante tale periodo di apparente completo benessere che bisogna, oltre ad identificare le possibili cause della gotta, saper instaurare tutti i provvedimenti atti a prevenire i successivi episodi gottosi.



Figura 4. Cristalli di urato all'esame microscopico a luce polarizzata.

### GOTTA CRONICA TOFACEA

Tale quadro, oggi sempre meno frequente, rappresenta la fase tardiva della storia naturale dell'iperuricemia, caratterizzata com'è dalla deposizione di cristalli di urato a livello dei tessuti con formazione di concrezioni calcaree dette *tofi*. Le caratteristiche cliniche della gotta tofacea sono:

- Iperuricemia di lunga durata.
- Assenza di trattamento ipouricemizzante.
- Età relativamente giovane.
- Uricemia > 10 mg/dl.
- Predilezione per le estremità superiori.
- Frequenti episodi articolari.
- Interessamento spesso poliarticolare.

La formazione dei tofi e la loro frequenza sono strettamente correlate ai valori plasmatici di acido urico, essendo in genere assenti allorché il soggetto abbia valori di uricemia inferiori ai 10 mg/dl (Tab. XIII).

#### Tabella XIII

Frequenza dei tofi in rapporto all'uricemia (da Gutman AB, *Textbook of Medicine*, 1958).

Uricemia (mg/dl)	Soggetti (n)	Tofi
< 10	722	Assenti
10-11	456	Modesti
> 11	111	Estesi

Le sedi di più frequente localizzazione dei tofi sono: orecchio (elice ed antelice), olecrano, dita delle mani e dei piedi, tendine d'Achille (Fig. 3). Alla palpazione si apprezzano come tumescenze di volume vario, da un cece ad un'arancia, di consistenza dura come sassi. Oltre ai valori di uricemia estremamente elevati, un altro fattore importante per la comparsa della gotta tofacea è l'intervallo di tempo che intercorre dopo il primo attacco di gotta: più questo è lungo, più frequente è la formazione dei tofi (Tab. XIV).

#### Tabella XIV

Frequenza della gotta tofacea in rapporto al l'intervallo di tempo dal primo episodio di gotta (da Gutman AB, 1973).

Intervallo di tempo (aa)	% soggetti con tofi
5	30
10	50
20	72

La diagnosi di presenza di tofi è piuttosto semplice, data la loro consistenza dura e la loro sede tipica. Le indagini radiologiche, pur essendo i cristalli di acido urico radiotrasparenti a livello osseo, possono dare ulteriori elementi alla diagnosi o direttamente, tramite le immagini di difetti ovali (geodi) nelle aree marginali delle articolazioni circondate da un bordo sclerotico, o indirettamente, tramite le immagini di erosioni ossee tipiche "ad alabarda" o, addirittura, "a scoppio".

Tofi possono formarsi anche a livello di alcuni parenchimi ove causano quadri clinici importanti (*nefropatia gottosa*, *cardiopatia gottosa*).

In questi ultimi anni, a seguito del frequentissimo uso della terapia farmacologia ipouricemizzante, i quadri della gotta tofacea si sono fatti sempre più rari o addirittura eccezionali.

## TRATTAMENTO

Di fronte ad un paziente con gotta ed iperuricemia, gli obiettivi che il medico si deve porre sono diversi a seconda della fase clinica della forma morbosa. Tra questi i più importanti sono:

- evitare la sovrasaturazione dell'acido urico;
- intervenire con prontezza ed efficacia nel risolvere la sintomatologia acuta articolare;
- attuare misure in grado di evitare le recidive degli attacchi di gotta;
- predisporre un protocollo di trattamento in grado di prevenire o di correggere le manifestazioni tofacee;
- predisporre tutte le misure in grado di correg-

gere le eventuali cause associate di iperuricemia.

Le strategie del *management* varieranno pertanto a seconda della fase clinica della iperuricemia/gotta, proprio perché gli obiettivi saranno differenti (Tab. XV).

La prescrizione di *norme igienico-dietetiche* è molto importante e spesso può costituire, come nelle iperuricemie asintomatiche, l'unico provvedimento terapeutico efficace. Le più importanti tra queste sono riportate nella Tabella XVI.

Un apporto di liquidi abbondante (2-3 l/die), e regolarmente distribuito nelle 24 ore, garantisce la solubilità degli urati e la loro eliminazione urinaria, evitando la sovrasaturazione dell'acido urico. L'idratazione costituisce pertanto la misura preventivo-terapeutica da attuare sempre e comunque in qualsiasi stadio dell'iperuricemia/gotta. Se non sufficiente, e, soprattutto, se l'iperuricemia si accompagna ad un'elevata uricuria, al fine di evitare la precipitazione renale degli urati si possono aggiungere degli alcalinizzanti come il bicarbonato, la citropiperazina, il kalnacitrato (*Uralyt-U*) o l'acetazolamide. Risultati buoni sembra offrire l'*Uralyt-U*, complesso esapotassico esosodico pentacitrato idrato. La somministrazione frazionata nella giornata di tale sostanza (3-4 volte/die) garantisce una ottimale alcalinizzazione delle urine, facilitati in ciò dalla possibilità di valutare il pH urinario con striscioline di carta-indicatore annesse alla confezione. Particolare attenzione, nella prescrizione dei farmaci a contenuto di Na, andrà messa negli anziani al fine di evitare la possibilità di uno scompenso cardiaco.

**Tabella XV**

Strategie e obiettivi del trattamento in rapporto allo stadio clinico della malattia (da Fedele, 1991, 2003).

Stadio	Obiettivo	Strategia terapeutica
Iperuricemia asintomatica	Evitare la sovrasaturazione dell'acido urico	Norme igienico-dietetiche Farmaci ipouricemizzanti solo se uricemia > 10-13 mg/dl
Artrite acuta gottosa	Risolvere prontamente l'attacco	Terapia antiinfiammatoria
Gotta intercritica	Prevenire la recidiva dell'attacco	Farmaci ipouricemizzanti Terapia cronica antiinfiammatoria Norme igienico-dietetiche
Gotta tofacea	Eliminare i tofi e correggere le complicanze d'organo	Farmaci ipouricemizzanti Norme igienico-dietetiche Trattamento delle complicanze

**Tabella XVI**

Norme igienico-dietetiche efficaci nel trattamento delle iperuricemie e della gotta.

- Abbondante idratazione (2-3 l/die)
- Alcalinizzazione delle urine
- Riduzione graduale del peso
- Sospensione di: alcool, fruttosio, pasti copiosi ricchi in grassi, purine e proteine
- Controllo della dislipoproteinemia
- Controllo dell'ipertensione arteriosa
- Evitare digiuni e diete rigorosamente ipocaloriche

I farmaci, sia inibitori della sintesi di acido urico (allopurinolo), sia favorevoli alla sua eliminazione urinaria (probenecid, sulfipirazone), vanno invece riservati unicamente ai soggetti con quadri clinici di gotta o con valori molto elevati ( $> 10$  mg/dl) di uricemia. Gli antiinfiammatori e la colchicina vengono utilizzati per gli episodi acuti.

Inoltre, le norme dietetiche quali la limitazione dei cibi particolarmente ricchi in purine ( $> 150$  mg/100 g), vanno instaurate, quali misure preventive, nei soggetti con episodi articolari ricorrenti, oltre che nella preparazione del soggetto alla raccolta urinaria per la uricuria (Tab. XVII).

Da tenere presente che l'iperuricemia e la gotta non si curano con diete ipopuriniche, né quanto meno ipoproteiche. La restrizione nell'uso degli alimenti ricchi in purine va limitata alla prevenzione delle recidive degli attacchi gottosi. Uno sguardo al contenuto in purine dei vari alimenti (Tab. XVII) suggerisce inoltre che quelli ad alto contenuto (150-1.000 mg/100 g), oltre ad essere pochi, non sono generalmente di elevato consumo e possono essere facilmente evitati. Comunque, in considerazione della possibile influenza del regime dietetico sulle recidive degli episodi articolari gottosi, si può concordare con quegli autori che ai soggetti con gotta recidivante consigliano di evitare i cibi contenenti più di 150 mg/100 g di purine e di usare una certa moderazione nel consumo

di quelli contenenti 75-150 mg/100 g, dando pertanto la preferenza ai cibi a contenuto  $< 75$  mg/100 g.

Proprio di recente (NEJM, 2004) sono stati pubblicati i risultati di uno studio prospettico, con un *follow-up* di ben 12 anni, relativo al possibile ruolo degli alimenti ricchi in purine e dei prodotti caseari nelle recidive di attacchi gottosi. Le conclusioni sono che un elevato consumo sia di carne sia di pesce risulta correlato ad un aumento del rischio di recidiva di gotta, rispettivamente del 41% e del 51%. Un elevato consumo di prodotti caseari, invece, si accompagna ad una riduzione del rischio del 44%. Inoltre, un dato importante è che tale aumentato rischio non correla con il contenuto in proteine degli alimenti. Il che conferma che non è unicamente il contenuto in proteine degli alimenti a condizionare la comparsa degli attacchi acuti di gotta; il tenore in grassi, per il loro elevato potere acidificante, svolge probabilmente un ruolo più importante.

Maggiore attenzione va riservata all'alcol (altro potente acidificante), che andrà notevolmente limitato o addirittura abolito, sia per evitare la precipitazione degli urati, sia per correggere l'ipertrigliceridemia. La correzione del sovrappeso andrà perseguita con diete moderatamente ipocaloriche, evitando accuratamente i periodi di digiuno (acidosi), mentre l'ipertensione andrà corretta con

**Tabella XVII**

Alimenti suddivisi a seconda del loro contenuto in purine (da Fedele, 2003).

Contenuto in purine (mg/100 g)	Alimenti
150-1.000	Molluschi, aringhe, cuore di pecora, sardine, animelle, lievito*
75-150	Acciughe, merluzzo, pancetta, rene, salmone, selvaggina, sgombri, vitello
15-75	Anguilla, anitra, aragosta, pesci, cervella, legumi, pollo, maiale, prosciutto
$< 15$	Bevande, burro, cereali, formaggi, frutta, latte, pasta, verdure, zucchero

\* In ordine crescente per il contenuto in purine.

farmaci non iperuricemizzanti, evitando i diuretici e dando la preferenza agli ACE-inibitori e ai sartanici (Losartan).

La *terapia dell'attacco* acuto è essenzialmente una terapia antiinfiammatoria, il cui obiettivo è appunto quello di bloccare il più precocemente possibile la reazione infiammatoria scatenata dalla precipitazione intraarticolare degli urati. La precocità del trattamento dipenderà logicamente dalla tempestività di una corretta diagnosi. I farmaci disponibili a tal proposito sono tutti gli antiinfiammatori noti con l'aggiunta della colchicina e l'eccezione dei cortisonici, il cui uso sarebbe consentito solo per via endoarticolare.

Non c'è dubbio che, almeno per il primo episodio gottoso, il farmaco di prima scelta sia la *colchicina* che, tra l'altro, consente la conferma del sospetto diagnostico (*criterio ex adjuvantibus*). L'effetto antiinfiammatorio del farmaco è strettamente legato alla sua azione antimitotica. Infatti, legandosi ai microtubuli fibrillari dei granulociti, ne blocca la mitosi durante la metafase e quindi inibisce la fagocitosi dei microcristalli di urato e la conseguente liberazione dei vari mediatori cellulari dell'infiammazione.

Tale modalità di azione, tra l'altro, giustifica la sua elevata tossicità e l'estrema prudenza nel suo uso terapeutico. A tale scopo le dosi consigliate sono di 1 granulo da 1 mg per os ogni 1-2 ore sino ad un massimo di 6 mg, oppure sino alla comparsa degli primi effetti indesiderati (nausea, vomito, diarrea), oppure sino alla scomparsa dei sintomi artralgi. Da sottolineare l'assoluta necessità di sospendere il trattamento al primo manifestarsi dei disturbi intestinali, e comunque di non superare mai la dose di 6 mg. Per gli episodi gottosi successivi è possibile utilizzare altri antinfiammatori, quali il *fenilbutazone* (400-800 mg/die), l'*indometacina* (100-200 mg/die) o i derivati aril-propionici (naproxene, fenoprofene, ibuprofene ecc.). Anche i più recenti antinfiammatori vanno bene.

Una volta diagnosticata e curata l'artrite gottosa, ci si deve porre il problema della prevenzione delle recidive articolari che, come è stato detto, nella maggior parte dei casi si verificano entro un anno dal primo episodio. Il protocollo terapeutico per tale profilassi dovrà prendere in considerazione da una parte la riduzione dei valori plasmatici dell'acido urico, quali essi siano, e dall'altra la terapia antiinfiammatoria cronica. Anche se alcuni autori non sono d'accordo, le prove dell'efficacia di una terapia antinfiammatoria cronica a base di colchi-

cina, oltre che dalla ormai lunga esperienza personale, ci sono state fornite quasi quaranta anni or sono da Yu e Gutman, che per anni tennero sotto osservazione ben 208 pazienti gottosi in trattamento preventivo con dosi medie di 1 mg/die di colchicina. Nel 74% dei soggetti non si verificarono più episodi gottosi, mentre in un altro 20% le recidive furono rare e di modesta entità. Effetti collaterali gastrointestinali furono accusati solo dal 4% dei soggetti. Qualche dubbio si può avere sulla modesta incidenza degli effetti collaterali, che secondo alcuni autori sarebbero ben più frequenti. Le avvertenze da osservare sono quelle da un lato di evitare di somministrare la colchicina ai soggetti con problemi renali, e dall'altro di somministrare la dose minima efficace, che può essere anche di 0,5 mg/die. Al posto della colchicina in questi casi si può somministrare l'indometacina a dosi di 25 mg due volte al dì. Uno schema utile può essere quello di somministrare sia la colchicina sia l'indometacina a basse dosi: 0,5-1 mg di colchicina e 25 mg/die di indometacina. Il problema è quello della durata di tale schema di trattamento. Secondo alcuni, un simile protocollo preventivo andrebbe somministrato per tutta la vita. Secondo Kelley (1989), invece, dopo un anno di assenza completa di sintomi si potrebbe tentare di discontinuare, eventualmente lentamente, il trattamento, essendo però pronti a riprenderlo nel caso di ricomparsa degli episodi articolari.

Se esiste qualche dubbio sulla necessità di instaurare una terapia antiinfiammatoria cronica, non c'è nessun dubbio sull'assoluta necessità di una terapia farmacologica ipouricemizzante. La discussione, se è ancora possibile che ci sia, è invece su quando intraprendere il trattamento con farmaci ed eventualmente su quali farmaci utilizzare. Le indicazioni al ricorso di farmaci ipouricemizzanti sono riassunte nella Tabella XVIII.

#### Tabella XVIII

##### Indicazioni alla terapia farmacologia ipouricemizzante.

- Iperuricemia sintomatica
- Attacchi gottosi recidivanti
- Iperuricemia asintomatica severa (> 10-13 mg/dl)
- Gotta tofacea
- Urolitiasi ricorrente
- Uricuria > 1.100 mg/die
- Prevenzione in corso di trattamento con citostatici
- Calcolosi uratica ricorrente
- Nefropatia gottosa

Come si può notare, l'iperuricemia non associata a sintomatologia non costituisce in alcun modo indicazione all'uso di farmaci, a meno che non sia di entità tale ( $> 10$  nella donna e  $13$  mg/dl nell'uomo) da far temere una sovrassaturazione e quindi una precipitazione dell'urato. Pertanto, la diffusa abitudine di molti medici a prescrivere farmaci in presenza di iperuricemie asintomatiche anche modeste è assolutamente da condannare perché inutile ed a volte dannosa. La comparsa di gotta costituisce invece indicazione assoluta alla terapia farmacologica.

Il secondo problema è quale farmaco prescrivere, avendo la possibilità di scelta tra farmaci che aumentano l'escrezione renale (uricosurici) e farmaci che inibiscono la sintesi dell'acido urico. Purtroppo attualmente quasi tutti i medici non si pongono questo problema, abituati come sono ad utilizzare unicamente un inibitore della sintesi (allopurinolo).

I *farmaci uricosurici*, secreti a livello del tubulo, competono con gli urati di cui impediscono il riassorbimento post-secretivo favorendone l'eliminazione con le urine. Tale meccanismo d'azione spiega la loro ridotta o nulla efficacia nei soggetti con insufficienza renale, nei quali quindi è gioco forza usare l'allopurinolo. L'indicazione elettiva all'uso di tali sostanze è rappresentata dalle iperuricemie sintomatiche con normale o ridotta uricuria e dalla gotta tofacea, in presenza però di una funzione renale non gravemente compromessa. Purtroppo, dopo il ritiro dal commercio del Benzydaron per gli effetti tireotossici, non sono molte le sostanze rimaste a disposizione: il Probenecid (Urocid: 250-500 mg per 3-4 volte al dì) e, soprattutto, il Sulfpirazone (Enturen: 50-100 mg per 3-4 volte al dì).

È da tenere presente che, nelle prime fasi del trattamento, tali farmaci, possono provocare attacchi acuti di gotta e calcolosi uratica, per evitare i quali è indispensabile far precedere, oltre ad una idratazione adeguata, anche una terapia antinfiammatoria con colchicina o indometacina.

Gli *inibitori della sintesi* (Allopurinolo), in particolare dell'enzima xantina-ossidasi che presiede alla trasformazione delle basi puriniche in acido urico, trovano più ampia utilizzazione. Le indicazioni ad un tale trattamento sono infatti ben più numerose:

- Iperuricemie da iperproduzione di acido urico.
- Iperuricemie con uricuria  $> 100$  mg/die.
- Iperuricemie da deficit enzimatici ( $\downarrow$ HGPRT,  $\uparrow$ PRPP sintetasi).

- Gotta tofacea.
- Nefropatia uratica.
- Nefrolitiasi.
- Gotta con insufficienza renale (GFR  $< 60$  ml/min).
- Profilassi nella terapia con citostatici.
- Allergia agli uricosurici.
- Inefficacia degli uricosurici.
- Calcolosi da ossalato o fosfato di calcio con iperuricemia.

Le dosi di Allopurinolo (Zyloric) da somministrare variano da 100 a 600 mg/die, i 300 mg essendo la dose più frequentemente utilizzata almeno nelle prime fasi del trattamento. In presenza di insufficienza renale, le dosi andranno ridotte, passando da 300 mg con una *clearance* della creatinina di 100 ml/min, a 200 (60 ml/min), a 150 (40 ml/min), sino a 50 mg con una *clearance* di 10 ml/min.

In presenza di depositi tofacei, si può rendere necessaria una terapia di associazione dell'allopurinolo con uricosurico. Un esempio di una simile combinazione è l'Uricodue, farmaco nel quale l'allopurinolo è stato associato al benzydaron, uricosurico di grande efficacia.

## CONCLUSIONI

Le iperuricemie asintomatiche sono alterazioni metaboliche di elevata frequenza che fortunatamente solo in una minoranza di casi evolvono verso i quadri di gotta acuta e cronica. Purtroppo, in letteratura appaiono sempre più frequentemente lavori che evidenziano come l'acido urico sierico possa essere un fattore di rischio indipendente per le patologie cardiovascolari. Tale ipotesi è stata anche recentemente suffragata dai risultati dello studio LIFE, e ripresa in un brillante articolo di Hoiegggen et al., dal quale si rileva come il trattamento con Losartan rispetto a quello con Atenololo abbia ridotto l'uricemia nella popolazione trattata con Losartan, e possa essere responsabile di ben il 29% degli effetti positivi sull'*endpoint* combinato dello studio LIFE.

Una così elevata frequenza richiede da parte del medico, sia esso medico di famiglia che specialista, un'esatta conoscenza delle loro basi fisiopatologiche al fine di essere in grado di intervenire in tutte le fasi cliniche nel modo più appropriato e corretto. La prassi comune di prescrivere sempre e comunque farmaci, oltre a quella di limitare del

tutto ingiustificatamente l'apporto proteico mortificando la qualità di vita dei pazienti, è sostanzialmente sbagliata e lascia sottintendere l'assoluta mancanza di "scienza e conoscenza".

La "regina delle malattie" e la "malattia dei re", come veniva considerata la gotta il secolo scorso, merita una più approfondita considerazione da parte di tutti noi.

## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1 Agudeo CA, Wise CM. *Gout: diagnosis, pathogenesis, and clinical manifestations*. Curr Opin Rheumatol 2001;13:234-42.
- 2 Ballabio CB, **indicare i primi 6 autori**. *La gotta e le iperuricemie*. Pomezia: Wellcome Italia 1977.
- 3 Bo S, Cavallo-Perin P, **indicare i primi 6 autori**. *Hypouricemia and hyperuricemia in type 2 diabetes: two different phenotypes*. Eur J Clin Invest 2001;31:318-24.
- 4 Bonora E, Kiechi S, **indicare i primi 6 autori**. *Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study*. Diabetes 1998;47:1643-50.
- 5 Champion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. *Asymptomatic hyperuricemia: risks and consequences in the Normative Aging Study*. Am J Med 1987;82:421-6.
- 6 Choi HK, Atkinson K, **indicare i primi 6 autori**. *Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men*. NEJM 2004;350:1093-103.
- 7 Conen D, Wietlisbach V, **indicare i primi 6 autori**. *Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country*. BMC Public Health 2004;4:9-**indicare pagina finale**.
- 8 Culleton BF, Larson MG, **indicare i primi 6 autori**. *Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study*. Ann Intern Med 1999;131:7-14.
- 9 Emmerson BT. *The management of gout*. N Engl J Med 1996;334:445-51.
- 10 Fam AG. *What is new about crystals other than monosodium urate?* Curr Opin Rheumatol 2000;12:228-33.
- 11 Fam AG. *Gout, diet, and the insulin resistance syndrome*. J Rheumatol 2002;29:1350-5.
- 12 Fedele D, Enzi G. *Disordini del metabolismo purinico*. In: Pinchera A et al., eds. *Trattato italiano di endocrinologia e malattie metaboliche*. Milano: Casa Editrice Ambrosiana 1991.
- 13 Fedele D. *Alimentazione e iperuricemia*. Medico e Metabolismo 1997;1:1923-**indicare pagina**.
- 14 Fedele D. *Iperuricemie e gotta*. **Manca città**: Idelson & Gnocchi 2003.
- 15 Ferrannini E. *The insulin resistance syndrome*. Curr Opin Nephrol Hypertens 1992;1:291-8.
- 16 Hall AP, Barry PE, **indicare i primi 6 autori**. *Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long-term population study*. Am J Med 1967;42:217-23.
- 17 Harris MD, Siegel LB, Alloway JA. *Gout and hyperuricemia*. Am Fam Physicians 1999;**manca indicazioni**.
- 18 Kelly W, Wortmann RL. *Crystal-associated synovitis. Gout and hyperuricemia*. In: Kelly WN, ed. *Textbook of Rheumatology*, 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders 1993:1340-51.
- 19 Gutman AB. *The past four decades of progress in the knowledge of gout, with an assessment of the present status*. Arthritis Rheum 1973;16:431-8.
- 20 Lin JL, Tan DT, **indicare i primi 6 autori**. *Environmental lead exposure and urate excretion in the general population*. Am J Med 2002;113:563-8.
- 21 Lin KC, Lin HY, Chou P. *Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen*. J Rheumatol 2000;27:1045-50.
- 22 Lin KC, Lin HY, Chou P: *The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study*. J Rheumatol 2000;27:1501-5.
- 23 Modan M, Halkin H, **indicare i primi 6 autori**. *Elevated serum uric acid-a facet of hyperinsulinemia*. Diabetologia 1987;30:173-7.
- 24 Reaven GM. *Role of insulin resistance in human disease*. Diabetes 1988;37:1595-607.
- 25 Reyes AJ. *Cardiovascular drugs and serum uric acid*. Cardiovasc Drugs Ther 2003;17:397-414.
- 26 Snaith ML. *Gout: diet and uric acid revised*. Lancet 2001;358:525-**indicare pagina**.
- 27 Telkeltaub RA. *Gout*. NEJM 2000;349:1647-55.
- 28 Wortmann RL. *Gout and hyperuricemia*. Curr Opin Rheumatol 2002;14:281-6.
- 29 Hoieggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, et al. *LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study*. Kidney Int 2004;65(3):1041-9.

# Editoriale

## Le prescrivo [www.diabete.it](http://www.diabete.it)

L'Associazione Medici Diabetologi ha varato – in collaborazione con Roche Diagnostics – [www.diabete.it](http://www.diabete.it) il “portale” italiano dedicato alle persone con il diabete. Un sito “certificato” da raccomandare ai pazienti che ne vogliono sapere di più.

Internet ed educazione del paziente: un rapporto difficile, soprattutto quando la patologia è cronica. Nelle mani di una persona attenta ed esperta, il web è un meraviglioso strumento di informazione. Pochi diabetologi però consigliano a cuor leggero ai pazienti di utilizzare internet come strumento di informazione.

Le ragioni sono diverse. Sul web non è facile valutare la credibilità delle fonti, sullo stesso canale viaggiano informazioni destinate a medici e pazienti. Non sempre poi i messaggi sono psicologicamente “calibrati” nella maniera giusta o è facile per il paziente valutare la qualità, l'aggiornamento e la rilevanza delle informazioni messe on line.

Raccogliendo un suggerimento di Roche Diagnostics – che ha messo a disposizione i fondi necessari, alcuni progetti e soprattutto l'esperienza raccolta nella edizione di siti dedicati al paziente diabetico – l'Associazione Medici Diabetologi ha dato vita a un sito web dedicato alle persone con il diabete. Edito da AMD Comunicazione e diretto da Luciano Carboni, diabetologo presso l'Ospedale della Santissima Trinità di Cagliari, [www.diabete.it](http://www.diabete.it) è nato nel marzo 2004 ed è divenuto il portale italiano per le persone che cercano informazioni sul diabete.

Dietro la semplicità e la freschezza delle soluzioni adottate da [www.diabete.it](http://www.diabete.it) c'è una lunga riflessione anche critica sul rapporto fra internet e il paziente. “Abbiamo identificato alcune delle ragioni per cui il web rischia di fare un cattivo servizio al paziente”, spiega Luciano Carboni, “prima di tutto di rado il contenuto dei siti è garantito da una autorità super partes e quando questo accade è scritto in maniera ostica. In secondo luogo manca la possibilità di conoscere il proprio interlocutore: provate leggendo un sito a chiedervi: ‘chi mi sta dicendo queste cose? E perché?’ di rado avrete una risposta chiara. In terzo luogo l'informazione non è personalizzata”. Tra i servizi offerti (tutti gratuitamente e senza registrazione) da [www.diabete.it](http://www.diabete.it), Pico esprime al meglio questa filosofia: consentire a chi “naviga” di cercare liberamente le informazioni di cui ha bisogno, ma senza lasciarlo solo. Pico propone infatti circa 50 itinerari

**Alberto Pattono**

---

### Corrispondenza

E-mail:  
[alberto@in-pagina.it](mailto:alberto@in-pagina.it)

“guidati e garantiti” fra pagine e contenuti esterni legati ad altrettante parole chiave. I siti, anzi le singole pagine alle quali Pico rimanda, sono state scelte e analizzate una per una da ben tre diabetologi che ne hanno confermato la correttezza scientifica, la comprensibilità e l’impatto emotivo. Innovativo anche il servizio *Il mio diabete*. Rispondendo a poche semplici domande, un software prende l’“impronta digitale” del tipo di diabete di quel lettore e gli suggerisce una “diagnosi dei bisogni formativi”, cioè un elenco ragionato delle informazioni che davvero gli servono per gestire al meglio il suo diabete.

Tra gli altri contenuti, uno “scaffale” di libri scaricabili on line, una serie di quiz che propongono – nell’ottica del *problem solving* – situazioni della vita quotidiana del paziente, le riflessioni “filosofiche” de *Il Cuore del problema* su concetti quali

Autonomia, Vecchiaia, Salute e soprattutto molta interattività, garantita dalle “bacheche elettroniche” *Graffiti e Kattivi pensieri* e dalla funzione “Scrivici” alla quale arrivano ogni giorno messaggi e domande. Il tutto con la certificazione HonCode, il “marchio di qualità” dell’informazione medica su web.

“È presto per dire se questo portale può divenire davvero un complemento esterno all’attività di educazione sanitaria e terapeutica svolta dai team” conclude Carboni “sicuramente dal punto di vista del Medico il nostro obiettivo è quello di far divenire [www.diabete.it](http://www.diabete.it) un sito ‘prescrivibile’: da raccomandare al paziente che mostra interesse a raccogliere informazioni via web e che altrove non avrebbe le garanzie dell’expertise AMD nella selezione e nella edizione delle informazioni”.

## IL RUOLO DI ROCHE DIAGNOSTICS

AMD ComunicAzione, la struttura coordinata da Luca Monge che “edita” i servizi web di AMD ha trovato in Roche Diagnostics un partner chiave nella ideazione e conduzione e promozione di [www.diabete.it](http://www.diabete.it). “Abbiamo dedicato a questa iniziativa idee, risorse ed esperienze. Ci abbiamo messo il ‘cuore’ insomma”, conferma Massimo Balestri, responsabile dell’area *Patient Care* di Roche Diagnostics, “su internet abbiamo articolato l’impegno e la creatività sviluppati in molti anni di attività editoriale, in particolare con le riviste *Modus* e *Pediatria & Diabete*, e di promozione di strumenti di supporto al medico per l’educazione

del paziente”. I risultati? Balestri si sbilancia. “È stato fatto un lavoro di grande livello. Siamo orgogliosi di aver collaborato a quello che è probabilmente il primo sito per pazienti garantito nei contenuti e nei link da una società scientifica: un passo avanti di non poco conto nella storia della informazione medica on line” conclude Balestri “ora è importante far conoscere questo strumento a tutti coloro che hanno quotidianamente a che fare con il diabete”. In questo senso Roche Diagnostics supporterà il gruppo ComunicAzione al secondo Convegno del Gruppo Studi e Ricerche AMD (Lucca, 14-16 ottobre), con uno spazio nel quale si potranno navigare i siti web della “galassia” AMD.

# Una pagina per il paziente

## Autovalutazione del grasso corporeo nell'anziano

L'invecchiamento è un processo biologico complesso che comporta una progressiva trasformazione della composizione corporea: aumento del tessuto adiposo con localizzazione prevalentemente addominale, diminuzione dell'acqua corporea e della massa muscolare. Lo stile di vita, ed in particolare la nutrizione adottata nel corso dei decenni, è un modulatore importante del processo.

In conseguenza della diminuzione della massa attiva, si osserva una riduzione del metabolismo energetico dovuto anche alla sedentarietà o alla forzata limitazione dei movimenti cui gli anziani possono essere costretti da molteplici patologie. Pertanto, spesso si osserva un aumento del peso corporeo. Secondo le più recenti evidenze epidemiologiche una modesta eccedenza ponderale può essere tollerata, sempre che non vi siano patologie associate come il diabete di secondo tipo, l'ipertensione, le dislipidemie o l'insufficienza respiratoria. In questi casi è bene ridurre il peso. Ma qual'è il peso da raggiungere?

Quando si parla di peso desiderabile o ideale non ci si riferisce ad un peso esatto ma ad un intervallo, relativamente ampio, in cui il peso può variare senza aumento dei rischi per la salute. Un metodo molto semplice per valutare lo stato di magrezza, di normalità o di eccesso ponderale è l'indice di massa corporea (IMC) che si calcola dividendo il peso corporeo (in kg) per il quadrato dell'altezza (in metri):  $IMC = \text{kg}/\text{m}^2$ .

I limiti di oscillazione dell'indice sono i seguenti:

- meno di 18,5 = sottopeso
- tra 18,5 e 24,9 = normalità ponderale
- tra 25 e 29,9 = sovrappeso
- oltre 30 = obesità

L'IMC non fornisce però informazioni sulla qualità della composizione corporea, vale a dire sul contenuto di massa magra e massa grassa e nemmeno sulla localizzazione del grasso corporeo. È importante, infatti, anche la localizzazione del grasso in eccesso. Il grasso accumulato a livello addominale comporta un aumentato rischio d'ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, cardiopatie. La distribuzione del grasso può essere rilevata misurando la circonferenza della vita con un semplice metro da sarto. Se questa supera 102 cm nell'uomo e 88 cm nella donna si può affermare che il grasso è accumulato a livello viscerale. In questi casi un minimo calo ponderale (5-10%) riduce il rischio delle suddette patologie.

**Sergio Leotta\***,  
**Gabriella Ceccarelli\*\***

\* Responsabile U.O.  
Dietologia e  
Diabetologia, Roma;  
\*\* U.O. Dietologia e  
Diabetologia, Roma

### Corrispondenza

S. Leotta  
s.leotta@tiscali.it

# Sezione formativa - Articolo 1

## Aspetti clinici della malnutrizione dell'anziano in Medicina Generale

**Parole chiave:** Stato nutrizionale • Malnutrizione • Omeostasi termica • Sindromi da calore • Ipertermia

**Key words:** Nutritional state • Malnutrition • Thermal homeostasis • Heat syndromes • Hyperthermia

**Riassunto:** La malnutrizione del paziente anziano rappresenta un'evenienza molto frequente nella Medicina Generale. L'articolo rileva i più comuni quadri clinici della malnutrizione per difetto, individuando gli obiettivi d'intervento per il generalista. Una particolare attenzione viene dedicata alle sindromi da calore spesso non riconosciute, che comportano pericolo per la vita dell'anziano se non trattate tempestivamente.

**Summary:** Malnutrition in the elderly represents a very frequent condition in the general practice. This article shows the most common clinical features of this condition. Moreover, a special attention has been dedicated to the heat syndrome in the elderly, that is often not recognized and can be life-threatening when not correctly treated.

Gli anziani, in generale, hanno un fabbisogno energetico ridotto. Secondo le valutazioni dell'OMS-FAO l'apporto calorico si riduce del 5% tra i 50 e i 59 anni d'età e del 10% nelle decadi successive<sup>1</sup>. L'interesse per lo stato nutrizionale dell'anziano è cresciuto negli ultimi anni ed enfatizzato ogni estate dalla cosiddetta emergenza caldo. Infatti, numerosi studi sulle relazioni tra nutrizione, salute, e longevità suggeriscono la possibilità che la velocità d'invecchiamento sia influenzata da abitudini dietetiche a lungo termine.

La riduzione del metabolismo basale che avviene nella vecchiaia rende conto di circa un terzo della riduzione del fabbisogno calorico, mentre l'energia spesa per l'attività fisica diminuisce di circa 200 chilocalorie al giorno tra i 45 e i 75 anni e di circa 500 chilocalorie al giorno dopo i 75 anni<sup>2</sup>.

Sebbene i dati disponibili non siano totalmente concordi, le indagini epidemiologiche condotte per valutare lo stato nutrizionale della popolazione anziana rivelano una percentuale tra il 15 e il 25% di alimentazione quantitativamente insufficiente mentre nel 25 e il 30% dei casi l'apporto alimentare è elevato e il 5-10% ha un grado di malnutrizione calorica proteica tale da aumentare mortalità e morbilità.

### Umberto Alecci

Medico Medicina  
Generale, SIMG Messina

#### Obiettivi

Fornire al medico generale un quadro quanto più possibile completo del problema malnutrizione nell'anziano evidenziando sia gli aspetti sociali che clinici e stimolando il generalista ad una maggiore attenzione nello scoprirne i primi segni ed attuare le opportune azioni terapeutiche. Eppure spesso il MMG ha maturato una visione pessimistica delle possibilità di recupero della salute in età anziana trovandosi spesso ad essere il punto di frizione tra il complesso dei bisogni che accompagnano la malattia e la mancata risposta della famiglia e della società. Particolare attenzione viene dedicata alla conoscenza delle sindromi da calore e ai protocolli operativi territoriali d'intervento alle emergenze calore.

### Corrispondenza

umalecci@tin.it

## DIAGNOSI

Una dieta quantitativamente e qualitativamente bilanciata è in grado di controllare il grado di riduzione della massa ossea e della massa muscolare con l'età.

L'esercizio fisico, importante nel controllo del metabolismo osseo e muscolare dell'anziano, non può essere attivato in presenza di uno squilibrio dietetico<sup>3</sup>.

È stato provato che l'atteggiamento del Medico di Medicina Generale (MMG) è uno dei fattori decisivi per il mantenimento della validità funzionale dei pazienti anziani.

Eppure in molti casi il MMG ha maturato una visione pessimistica delle possibilità di recupero della salute in età anziana, trovandosi spesso ad essere il punto di frizione tra il complesso dei bisogni che accompagnano la malattia e la mancata risposta della famiglia e della società.

### RUOLO DELLA MEDICINA GENERALE

Considerato che in Italia circa il 19,4% dell'intera popolazione è ultrasettantacinquenne, e che di questi soggetti il 20% presenta un bisogno d'assistenza in senso socio-sanitario in relazione ad una situazione più o meno grave di non autosufficienza, il problema di una corretta valutazione dello stato nutrizionale coinvolge mediamente 300 assistiti di uno studio generalista italiano.

Appare fondamentale il ruolo del MMG nel riconoscimento precoce delle condizioni di malnutrizione; la mancata attenzione, attribuibile al fatto che in età avanzata un quadro clinico di tipo marasmatico è di rilievo abbastanza frequente, comporta un concreto aumento della mortalità.

Numerose ricerche hanno consentito di rilevare che negli individui anziani un peso corporeo inferiore alla norma costituisce un fattore di rischio di morte più importante dell'obesità, e la malnutrizione si accompagna inoltre allo sviluppo della compromissione delle condizioni funzionali<sup>4</sup>.

Un buono stato di nutrizione è uno dei presupposti per il *successful ageing*; il nesso causale esistente tra un cattivo stato di nutrizione ed un'efficace immunocompetenza, la comparsa di piaghe da decubito e la ridotta efficienza della muscolatura scheletrica è ben noto.

Per tali motivi la valutazione dello stato di nutrizione è divenuta uno degli elementi cardine della valutazione multidimensionale del paziente in età geriatrica.

Una diagnosi precoce di malnutrizione consente di poter intervenire da un punto di vista nutrizionale quando il recupero di un buono stadio nutrizionale è ancora possibile<sup>5</sup>.

La particolare metodica di lavoro del generalista deve peraltro tenere conto della necessità di valutare, in maniera senz'altro semplice ma non superficiale, lo stato nutrizionale dell'anziano e intervenire in maniera preventiva su tutta la popolazione anziana con un lavoro di tipo educativo generale, cercando di evidenziare tutti i casi di malnutrizione in difetto e in eccesso.

Nell'anziano la presenza di depressione costituisce un potente indice di previsione del rischio di riduzione ponderale; a sua volta, una diminuzione ponderale rappresenta un indice importante d'imminente malnutrizione.

La valutazione dello stato nutrizionale è resa più difficile dalle modificazioni età-dipendenti dei parametri impiegati allo scopo, dalla mancanza di standard appropriati per una corretta interpretazione dei risultati.

Pur con queste limitazioni, sono in ogni caso disponibili metodi non invasivi relativamente semplici, utilizzabili ambulatoriamente, che consentono di evidenziare un quadro morboso anche prima della sua manifestazione clinica conclamata.

Le più semplici valutazioni antropometriche sono quelle basate sulla determinazione del peso e dell'altezza, ma concrete difficoltà sorgono per la cifosi o per la contrattura in flessione degli arti inferiori. Il peso corporeo attuale da confrontare con quello ideale e con quello usuale costituisce l'indice nutrizionale più semplice e più esatto.

La *formula* più usata per la determinazione del *peso ideale* è quella di Lorenz:

$$\text{UOMINI peso ideale in Kg} = \frac{\text{Alt.} - 100}{4}$$

$$\text{DONNE peso ideale in Kg} = \frac{\text{Alt.} - 100}{12}$$

Appare fondamentale nel ruolo del MMG l'approccio complessivo al problema elaborato con la serie di notizie clinico-anamnestiche ma anche socioculturali che fanno parte del normale bagaglio di conoscenze del paziente<sup>6</sup>.

Gli esami di laboratorio forniscono gli elementi più obiettivi per valutare lo stato nutrizionale; con il loro impiego si ottengono i dati necessari per convalidare il giudizio clinico.

Certamente alcuni valori definiti "normali" vanno validati e confrontati con i limiti tra invecchiamento fisiologico e patologico, con le inerenti conseguenze cliniche e terapeutiche, ma nella fascia d'età tra i 65 e i 74 anni questo limite è sicuramente modesto <sup>7</sup>.

Le indagini iniziali coincidono nell'esame emocromocitometrico, proteinemia, albuminemia, sideremia, transferrinemia, urea, creatinina, colesterolemia.

Particolare attenzione va dedicata al dosaggio dell'albuminemia, esame più usato per valutare sia lo stato di salute in generale, sia lo stadio di nutrizione, e la transferrina, che possiede un'emivita più breve (otto giorni rispetto ai 20 dell'albumina) e risente più rapidamente delle variazioni del bilancio proteico (Tabb. I-III) <sup>8</sup>.

## QUADRI CLINICI DI MALNUTRIZIONE IN MEDICINA GENERALE

Non è certamente un quadro clinico tradizionale, ma la *povertà* e il *disagio sociale* rappresentano il riscontro più frequente di malnutrizione nell'anziano, e il medico generale, per la peculiare conoscenza dei suoi assistiti, può rappresentare la sentinella in grado di evidenziare l'incapacità di procurarsi il cibo in maniera adeguata.

Tra le cause sociali di calo ponderale possono rientrare la mancanza di mezzi di trasporto per raggiungere il mercato, le barriere architettoniche, l'inefficienza dei servizi pubblici o l'incapacità di preparare il cibo <sup>9</sup>.

### Tabella I

#### Metodi per la valutazione dello stato di nutrizione.

Esame clinico

Valutazione dell'apporto calorico e abitudini alimentari

Studio della composizione dell'organismo (densitometria, antropometria)

Determinazioni biochimiche

Esami funzionali

Gli anziani, che vivono soli, possono spesso non avere voglia di cucinare cibi soltanto per sé, e molto utili, in questo caso, sono tutti i sistemi d'as-

### Tabella II

#### Informazioni anamnestiche utili.

Abitudini di vita: grado di autosufficienza

Situazione socioeconomica ed abitativa

Variazioni ponderali

Comportamento alimentare; restrizioni dietetiche in atto

Ingestione di alcol

Sintomi gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito, diarrea, stipsi)

Emorragie

Uso di supplementi vitaminici e minerali

Assunzione di farmaci

Diagnosi di malattie croniche

Recenti interventi chirurgici

Trattamenti radioterapici e chemioterapici

### Tabella III

#### Segni clinici di malnutrizione.

Labbra e bocca      Stomatite, cheilite, atrofia papillare, glossite, lingua magenta

Occhio      Macchie di Bitot, vascolarizzazione corneale, secchezza, blefarite angolare

Cute      Dermatite seborroica, xerosi, ipercheratosi follicolare, petecchie, ecchimosi

Capelli      Anomalia della pigmentazione, fragilità

Estremità      Edema coilonichia

Cuore      Cardiomegalia, segni di cardiopatia congestizia

Addome      Epatomegalia

Tiroide      Aumento di volume

Sistema nervoso      Irritabilità, astenia, iporiflessia tendinea, neuropatia periferica, sindrome demenziale

sistenza integrativa non necessariamente medica (a dire il vero, drasticamente ridotti in questo periodo) atti a stimolare un minimo di socialità anche nella preparazione dei pasti.

Fondamentale appare il supporto della famiglia, inteso come presupposto anche culturale d'assistenza agli anziani.

Nella valutazione dei quadri clinici mal nutritivi dell'anziano riguardanti l'ambulatorio generalista, particolare attenzione va dedicata alle *condizioni depressive*, spesso sottovalutate nella convinzione che un certo grado di disforia rappresenti pressoché la norma nella persona anziana.

In realtà è vero il contrario: gli anziani tendono ad andare incontro a depressione meno facilmente dei giovani.

Il calo ponderale associato a depressione sembra dovuto ad un aumento dell'attività del sistema nervoso autonomo, con conseguente anoressia.

Condizioni particolari, quali la vedovanza, si accompagnano a calo ponderale, e questa situazione di solitudine, e spesso di isolamento, tende a perdurare e ad accentuarsi durante il consumo dei pasti<sup>10</sup>.

Gli anziani tendono ad andare incontro ad *anoressia nervosa tardiva*, preferendo restare a stomaco vuoto nel convincimento che un programma di limitazione dell'apporto alimentare costituisce una fonte di giovinezza.

L'anziano che entra in una RSA o in una casa di riposo rifiuta di alimentarsi per dimostrare di essere autonomo, ma anche nella famiglia il cibo diventa strumento di potere e di pressione psicologica di chi ha perso il dominio verso chi invece lo gestisce.

La *demenza* può accompagnarsi ad un calo ponderale per l'incapacità del paziente a ricordarsi di mangiare, ma è anche direttamente proporzionale al tempo che una persona dedica a farlo mangiare<sup>11</sup>. Tra le affezioni endocrine, l'*ipertiroidismo* spesso mascherato dell'anziano può causare una grave riduzione ponderale, e in presenza di ipoalbuminemia e calcio serico ai limiti superiori della norma si può sospettare l'*iperparatiroidismo*.

Nell'anziano, alcuni tumori quali il *feocromocitoma* hanno la stessa frequenza dei giovani, ma sono diagnosticati molto più raramente; calo ponderale, malnutrizione e ipertensione difficilmente dominabile devono sempre farci sospettare<sup>12</sup>.

Un calo ponderale si può manifestare anche in un *diabete* mal controllato che sviluppa una miopatia prossimale ed una distrofia generalizzata, conosciuta come cachessia neuropatica diabetica.

La *manca di denti*, uno spasmo esofageo, un'*esofagite* da *Candida* si accompagnano tutte a diminuzione dell'apporto alimentare.

Un'*ischemia intestinale* può causare un senso precoce di sazietà, una *grave insufficienza cardiaca* provoca sia anoressia che enteropatia essudativa con notevole calo ponderale.

Negli anziani malnutriti è necessario prendere in considerazione l'esistenza di una *sindrome da malassorbimento*.

Un precedente intervento chirurgico può essere responsabile di una sindrome dell'intestino corto, così come un'*allergia o intolleranza agli alimenti o al lattosio* o ad un'enteropatia da glutine ad insorgenza tardiva.

Gli individui affetti da *parkinson* presentano un elevato metabolismo basale e richiedono un aumentato apporto calorico.

Identico quadro si presenta nei pazienti affetti da *broncopneumopatia cronica ostruttiva*, che vanno tipicamente incontro a dispnea durante i pasti.

In questi pazienti il consumo dei pasti si accompagna ad una diminuzione della saturazione d'ossigeno, che migliora aumentando il numero dei pasti piccoli ed ad alto contenuto di grassi.

Un discorso a parte va dedicato all'azione dei *farmaci*: molti medicinali, infatti, possono procurare un calo ponderale.

La *digossina*, per esempio, causa un calo ponderale del 25% nei soggetti con più di 60 anni e anche a livelli ematici ben sotto quelli terapeutici.

Solo a concentrazioni vicine a quelle tossiche, la *teofillina* può procurare iperattività metabolica e perdita di peso.

La *levodopa* dà sensazione di gusto amaro in bocca e anoressia, come pure l'*ibuprofene*, la *furosemide*, gli *spironolattoni*; i farmaci psicotropi possono causare un rallentamento psicomotorio ed una ridotta assunzione di alimenti.

L'*alcolismo* che si sviluppa in età senile può provocare malnutrizione e portare alla sindrome da incuria senile.

Solo un terzo dei casi di grave calo ponderale rilevabili negli anziani è da attribuire alla *patologia neoplastica* (Tab. IV).

## LE SINDROMI DA CALORE

Gli anziani sono più sensibili alle escursioni termiche a causa di una minore efficienza della termoregolazione.

**Tabella IV**

Cause comuni di malnutrizione nell'anziano.

Farmaci

Depressione

Anoressia precoce o tardiva

Paranoia senile

Disturbi della deglutizione

Mancanza di denti, esofagite

Povertà assoluta o relativa o presunta

Demenza

Iperparatiroidismo o ipertiroidismo

Diabete

Malassorbimento intestinale

Diete poco appetitose o modifica stile alimentare

Incapacità a preparare cibi

La temperatura corporea, risultante tra produzione e dispersione di calore, è strettamente regolata da complessi meccanismi neuroendocrini in grado di mantenere l'omeostasi corporea compresa tra i 36° al mattino e i 37,5° la sera; variazioni anche solo del 10% possono essere causa di pericolo di vita <sup>13</sup>.

Fondamentale è la differenza tra l'*ipertermia*, espressione di un'alterazione della termoregolazione, e la *febbre*, che ha origine da risposte omeostatiche intatte.

L'*ipertermia* si manifesta quando i meccanismi della termoregolazione, a sede ipotalamica (nucleo preottico), sono sopraffatti da un'eccessiva produzione di calore dal metabolismo, da un eccesso di calore nell'ambiente o dalla difficoltà nella dispersione del calore.

La febbre si manifesta invece quando i meccanismi della termoregolazione sono alterati dall'azione di citochine-pirogeni circolanti <sup>14</sup>.

La capacità di apprezzare le variazioni di temperatura, in particolare il calore, decresce nell'anziano, ma mentre nell'anziano sano i modesti stress da calore non influenzano significativamente la termoregolazione, nelle persone affette da patologia cronica tale regolazione è molto spesso compromessa <sup>15</sup>.

Molte condizioni patologiche tipiche dell'anziano, quali ipertensione e obesità, sviluppano una maggiore temperatura interna per moderati carichi di lavoro.

Le malattie dell'apparato cardiovascolare riducono la termoregolazione a causa della ridotta portata cardiaca e della diminuita capacità a concentrare l'urina, e quindi a trattenere o risparmiare acqua come risposta allo stress da calore.

Gli anziani si disidratano più facilmente perché lo stimolo alla sete con risposta alla perdita di liquidi è avvertito molto meno rispetto ai giovani <sup>16</sup>.

La mortalità degli anziani per sindromi da calore è notevolmente aumentata in Italia nell'ultimo biennio.

Nel periodo 1 giugno - 15 agosto relativo agli anni 2002 e 2003 la percentuale di decessi nei capoluoghi di regione e province autonome è passata, per le età comprese tra 65 e 74 anni, da 14.882 a 16.843, e da 11.557 a 13.705 per i pazienti oltre i 75 anni.

L'emergenza caldo, gli incrementi della mortalità ben superiore nella media al 10%, con punte di quasi il 40% per le decadi 16 luglio 15 agosto, e il conseguente grande movimento dei mass media ha portato ad incrementare i controlli per gli effetti del troppo caldo.

Più che un'esposizione a temperature maggiori di 32°C è più pericoloso il grado d'umidità se superiore al 60%; modificazioni sia fisiologiche che comportamentali aumentano la vulnerabilità dell'anziano.

L'incapacità a modificare comportamenti radicati anche se dannosi come il risparmio immotivato su cibo, luce ed energia elettrica, o l'effettiva difficoltà economico-familiare aggravano il rischio delle sindromi da calore.

L'inquadramento clinico prevede *tre sindromi cliniche minori* e *tre maggiori*. Tra le minori riscontriamo la *sincope da calore* in soggetti sani esposti ad alte temperature in assenza di qualsiasi altra causa, l'*edema da calore*, più comune nelle donne dopo alcuni giorni d'esposizione al calore, che regredisce dopo acclimatazione <sup>17</sup>, ed infine la *tetania da calore*, causata dall'iperventilazione dopo esposizione ad aria calda con parestesie perilabiali e alle dita correlate a modificazioni dell'equilibrio acido base.

Le sindromi maggiori sono i crampi, il collasso e il colpo di calore; nelle prime due la termoregolazione viene mantenuta, mentre nel colpo di calore si verifica una disregolazione della termoregola-

zione<sup>18</sup>. I *crampi di calore*, forma più benigna di breve durata con dolori crampiformi nei muscoli sottoposti a sforzo, compaiono dopo abbondanti sudorazioni con successivo introito d'acqua, ma povero di sali. Il *collasso da calore* è la più comune forma di sindromi da calore; il paziente presenta nausea, vomito, cefalea, con temperatura corporea normale che nei casi più gravi si associa ad ipotensione tachicardia sincope con temperatura fino a 39°. In genere il collasso da calore è riconducibile a due forme: una da deplezione di sali e l'altra da deplezione di acqua. L'emergenza medica notevolmente più pericolosa per l'anziano, che può essere causa di morte prima che possa essere attuato un trattamento intensivo, è il colpo di calore, nella sua forma classica e nella forma da sforzo. È l'incapacità della termoregolazione di disperdere adeguate quantità di calore a provocare nell'anziano una sindrome da insufficienza multiorgano. Nel colpo di calore è evidenziabile una distruzione tessutale: necrosi miocardica, necrosi tubulare acuta, ittero, rhabdomiolisi, coagulazione intravasale disseminata e edema cerebrale. La diagnosi si basa su tre punti:

1. Esposizione ad elevate temperature.
2. Temperatura corporea intorno ai 40 gradi.
3. Presenza d'alterazioni dello stato di coscienza con coma, convulsioni, delirio.

Sintomi associati sono l'ipotensione, la tachicardia, e negli anziani aritmie cardiache di stress respiratorio (ADRS) ed infezioni.

La diagnosi differenziale va posta con meningiti, tireotossicosi, chetaacidosi diabetica, ipertermia maligna, emorragia ipotalamica.

## **TRATTAMENTO**

Com'è ovvio immaginare, il trattamento delle sindromi da calore riveste nella Medicina Generale un ruolo di preminente azione preventiva.

Appare fondamentale un'azione di controllo dei soggetti a rischio non solo dal punto di vista prettamente clinico ma anche di controllo degli anziani fragili dal punto di vista economico-sociale.

Un'azione di prevenzione dei comportamenti a rischio degli anziani, una correzione delle abitudini errate legate all'età e un coinvolgimento attivo della famiglia (ove esista) rappresentano una buona metodica d'intervento.

Discorso a parte va dedicato alle azioni d'assistenza prettamente territoriali, in un quadro di rilevan-

te ridimensionamento delle azioni sociali sia da parte dell'azienda sanitaria locale, sia da parte degli assessorati ai servizi sociali comunali.

Molto dubbia appare oggi la proposta del custode cittadino che dovrebbe, secondo le intenzioni del Ministero della Salute, provvedere in grandi città a qualcosa come 6.000 ultrasettantaciquenni per operatore.

Purtroppo alcuni strumenti d'assistenza domiciliare, quali le varie forme di ADI, ADP, ADR si limitano, eccetto qualche lodevole eccezione, ad attività propriamente sanitarie, mentre in questi casi sarebbero necessari interventi di tipo sociale, spesso banali, quali spesa, cura dell'alimentazione, medicine, socializzazione, interventi di vivibilità domiciliare (ventilazione e controllo della temperatura).

La longevità aumenta il rischio correlato alle variazioni di temperatura, quindi alla Medicina Generale compete un'azione di educazione sanitaria nei soggetti a rischio, consigli igienici quali l'assunzione di adeguate quantità di sodio e acqua, bagni e spugnature con acqua fresca, evitare l'esposizione diretta al sole ove possibile ventilatore e condizionatori<sup>19</sup>.

Diverso è il livello di intervento per il colpo di calore, emergenza che richiede un trattamento precoce volto ad una rapida riduzione della temperatura corporea direttamente proporzionale alla mortalità. Al contrario dei pazienti con febbre, quelli con ipertermia non hanno alcun beneficio dall'uso degli antipiretici; utili, invece, tutti quei trattamenti atti ad aumentare la dispersione del calore e ad abbassare la temperatura corporea.

Coperte fredde, ghiaccio, massaggio con materiale freddo, infusioni fredde (endovena, peritoneali, lavaggi gastrici) rappresentano i primi interventi da impiegare per abbassare la temperatura corporea, che comunque va monitorizzata per evitare le ricadute frequenti nelle prime 3-6 ore.

Pericolose complicanze legate alla disidratazione sono l'acidosi e l'ipotensione, mentre il coma prolungato con temperatura rettale superiore a 42,2°C rappresenta un segno prognostico certamente negativo.

## **CONCLUSIONI**

La malnutrizione per difetto rappresenta una frequente patologia dell'anziano, spesso accompagnata da un disagio sociale e psicologico, ma

molti quadri clinici possono accentuare o provocare la malnutrizione.

La Medicina Generale ha un fondamentale ruolo di prevenzione dei soggetti a rischio e di sentinella dei casi di disagio sociale.

Gli attuali strumenti di integrazione dell'assistenza sanitaria a quella sociale appaiono in netta diminuzione, tanto da rendere spesso inadeguata la risposta ad una domanda sempre crescente.

Particolare attenzione va dedicata alla patologia da calore ed al ruolo che il medico generale può svolgere per ridurre tutti i fattori di rischio per questa emergenza stagionale tipica dell'anziano.

### BIBLIOGRAFIA

- 1 FAO, WHO. *Energy and protein requirements*. WHO Technical Report, Series n. 724. Geneve: World Health Organization 1985.
- 2 Ieraldi BA, Berardino A, Parrella IG, Avilli G, Blasi MP. *Carenze nutrizionali nell'anziano: osservazioni personali*. *Geriatrics* 1997;IX:43-52.
- 3 Bianchetti A, Trabucchi M. *L'alimentazione nell'anziano*. Milano: Masson 1986.
- 4 Morley JE, Miller DK. *Why do physicians fail to recognize and treat malnutrition in older persons?* *J Am Geriatr Soc* 1991;39:1139-46.
- 5 Donini LM, De Felice MR, Tassi L, **indicare i primi 6 autori**. *Mini nutritional assessment in comprehensive geriatric assessment: validation in frail elderly population*. *Gerontologia* 2002;50:25-32.
- 6 Balestrini R, Bertolini S. *La valutazione dello stato nutrizionale dell'anziano*. *Geriatrics* 1989;1:9-22.
- 7 Beattie BL, Louie UY. *Nutrition and health in the elderly*. In: **Reichel W, editor**. *Clinical Aspects of aging*. Philadelphia: Williams & Wilkins 1989:207-27.
- 8 Contaldo F, Mancini M. *Atti 89° Congresso S.I.M.I. Roma*: Pozzi Editore 1988:426-42.
- 9 Donini LM, Cannella C. *L'alimentazione e nutrizione in età senile*. *Giorn Geront* 1995;43:125-33.
- 10 Morley JE, Silver AJ. *Anorexia in the elderly*. *Neurobiol Aging* 1988;9:9-16.
- 11 Miller DK, Morley JE, Rubenstein LZ, Pietruszka FM. *Abnormal eating attitudes and body image in older undernourished individuals*. *Am Geriatr Soc* 1991;39:462-6.
- 12 Morley JE. *Nutrition in the elderly*. *Ann Intern Med* 1988;109:890-900.
- 13 Prinz P, Christie C, Smallwood R. *Circadian temperature variation in healthy aged and in Alzheimer's disease*. *J Gerontol* 1984;39:30-43.
- 14 Lucchetti L, Bonati PA, Braghieri C. *Emergenze in geriatria: ipertermia da sindromi da calore*. *Geriatrics* 1997;IX:53-60.
- 15 Kenney WL, Kamon E. *Comparative physiological responses of normotensive and essentially hypertensive men to exercise in the heat*. *Eur J App Physiol* 1984;52:196-203.
- 16 Brody GM. *Hyperthermia and hypothermia in the elderly*. *Clin Geriatr Med* 1994;10:213-219.
- 17 Simon HB. *Hyperthermia*. *N Engl J Med* 1993;329:483-90.
- 18 Yarbrough B. *Heat illness in emergency medicine: concepts and clinical practice*. In: Rosen P, ed. **Emergency Medicine**. St Louis: Mosby 1992.
- 19 Costrini A. *Emergency treatment of exertional heat-stroke and comparison of whole body cooling techniques*. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:15-24.

# Sezione formativa - Articolo 2

## Malnutrizione: diagnosi e valutazione clinica generale

**Parole chiave:** Malnutrizione • Anziano • Stato di nutrizione

**Key words:** Malnutrition • Elderly • Nutritional status

**Riassunto:** Manca

**Summary:** Manca

**Sergio Leotta\***,  
**Gabriella Ceccarelli\*\***

\* Resp. U.O. Complessa  
Dietologia, Diabetologia  
e Malattie Metaboliche,  
Ospedale "S. Pertini",  
A.S.L. RM B, Roma;

\*\* Dirigente medico 1°  
livello, U.O. Dietologia,  
Diabetologia e Malattie  
Metaboliche, Ospedale  
"S. Pertini", A.S.L. RM B,  
Roma

### INTRODUZIONE

L'invecchiamento è un processo biologico complesso in cui fattori genetici e fisiologici interagiscono con variabili ambientali nel corso del tempo. Il passare degli anni determina una progressiva trasformazione della composizione corporea, con riduzione della massa cellulare attiva e dell'acqua corporea ed un aumento della massa grassa. Lo stile di vita, ed in particolare la nutrizione adottata nel corso dei decenni, è un modulatore importante del processo.

Convenzionalmente si definisce "anziano" l'individuo da 60 a 70-75 anni, e "vecchio" quello che abbia superato tale età. Nella popolazione con oltre 75 anni di età si osserva spesso un declino psicofisico che si accompagna ai segni clinici della malnutrizione. Il *Council*

### Corrispondenza

S. Leotta  
s.leotta@tiscali.it

on Food and Nutrition dell'American Medical Association definisce la malnutrizione uno stato di alterazione funzionale, strutturale e di sviluppo dell'organismo conseguente alla discrepanza fra necessità metaboliche, apporto nutrizionale e utilizzazione di nutrienti essenziali e calorie. L'obesità è la manifestazione di una malnutrizione per eccesso; malnutrizione per difetto si manifesta invece con quadri di malnutrizione proteico-energetica, cui si fa solitamente riferimento quando si parla genericamente di malnutrizione.

## EPIDEMIOLOGIA E CAUSE DI MALNUTRIZIONE

Dalle indagini epidemiologiche condotte per valutare lo stato nutrizionale della popolazione anziana risulta che una percentuale variabile dal 15 al 25% degli anziani ha un'alimentazione quantitativamente insufficiente, mentre nel 20-30% dei casi l'apporto alimentare è elevato. Negli anziani istituzionalizzati e nei pazienti di ospedali geriatrici è presente qualche parametro di malnutrizione in circa il 30-50% dei casi; nel 5-10% esiste invece un grado di malnutrizione calorico-proteica tale da aumentare la morbilità e mortalità. La malnutrizione proteico-energetica può essere indotta da una riduzione dell'apporto complessivo o da un apporto sbilanciato, ma anche da un aumento delle richieste metaboliche o da perdite di nutrienti, a causa di malattie, non compensati. In condizioni di digiuno a breve termine l'omeostasi metabolico-nutrizionale viene mantenuta dai meccanismi di adattamento (utilizzo delle riserve epatiche glucidiche, lipidiche e proteiche, utilizzo delle riserve energetiche adipose, gluconeogenesi), ma quando tali condizioni si protraggono nel tempo il depauperamento delle riserve proteiche e caloriche porta a conseguenze patologiche con aumento della morbilità e della mortalità.

Numerosi sono i fattori che concorrono alla determinazione della malnutrizione nell'anziano (Tab. I): le condizioni socio-economiche, le modificazioni dell'organismo senile, la disabilità, le malattie croniche, i problemi psicologici, l'uso di farmaci influenzanti in misura rilevante l'alimentazione dell'anziano, le modificazioni della struttura corporea e degli organi digestivi. La carenza di alcuni nutrienti può determinare perdita delle funzioni cognitive ed alterazioni del comportamento. Sono stati infatti ipotizzati alcuni modelli di deficit nutri-

**Tabella I**

Cause che concorrono alla malnutrizione nell'anziano.

Calo della vista	Ridotta attività fisica e lavorativa
Calo dell'udito	Solitudine, vedovanza
Calo del senso del gusto e dell'olfatto	Depressione
Edentulia	Povertà
Ridotta secrezione salivare	Impossibilità alla preparazione e all'acquisto del cibo
Ridotta secrezione enzimatica app. digerente	
Ridotta motilità intestinale	Monotonia dei menù
Ridotta tolleranza ai carboidrati	Alcolismo
Riduzione del metabolismo basale	Farmaci
Disonemie	
Demenza e/o difficoltà cognitive	
Parkinson	
Ictus e loro esiti	

zionale sull'eziopatogenesi, ad esempio, del morbo di Alzheimer, fra cui quello del fluoro nell'acqua potabile, dello zinco, del calcio, della vitamina B 12 e della malnutrizione in generale.

Secondo l'*International Classification of Diseases* la malnutrizione viene classificata in:

1. Malnutrizione del tipo marasma, da deplezione cronica, cachessia: il deficit prevalente è energetico a lungo termine, e spesso anche proteico; clinicamente si ha una deplezione delle riserve adipose e delle masse muscolari con proteine viscerali entro i limiti.
2. Malnutrizione tipo kwashiorkor, da deplezione ipermetabolica, acuta, ipoalbuminemia: il deficit prevalente è proteico con quadro di insorgenza acuto; clinicamente si hanno riserve adipose e masse muscolari conservate, con proteine sieriche e risposta immunitaria ridotte.
3. Malnutrizione mista marasma-kwashiorkor: il deficit prevalente è proteico con quadro di insorgenza acuto su una situazione di preesistente deficit energetico cronico; clinicamente si ha una deplezione delle riserve adipose e delle masse muscolari con proteine viscerali e risposta immunitaria ridotte.

È stato ampiamente dimostrato che la malnutrizione ha effetti negativi su vari sistemi ed apparati come sul sistema immunitario, sulle funzioni endocrine, sul sistema cardiovascolare e respiratorio ed anche sulla cicatrizzazione delle ferite. Diventa pertanto estremamente importante per il clinico la

precoce identificazione di stati malnutritivi attraverso la valutazione dello stato di nutrizione.

## VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE

Non esiste oggi una singola misurazione, utilizzabile di routine, che sia in grado di descrivere con accuratezza lo stato nutrizionale della singola persona. Tuttavia, esiste la possibilità di utilizzare insieme molte misurazioni, sia antropometriche che di laboratorio, per ottenere una buona visione generale del problema (Tab. II).

L'anamnesi e l'esame clinico rimangono due presidi di grande valore per valutare lo stato di nutrizione, data la concordanza che si riscontra con gli esami bioumorali e strumentali; da soli forniscono informazioni accurate in oltre il 70% dei soggetti. Pertanto, la semplice osservazione del soggetto può offrire un primo orientamento diagnostico. La diagnosi sarà confermata successivamente dalle rilevazioni obiettive, antropometriche e bioumorali. I primi sintomi clinici della malnutrizione sono spesso generici ed includono astenia, letargia, anoressia; carenze di determinati nutrienti sono generalmente causa di specifici disturbi (ad esempio la tetania per ipocalcemia); altre volte, la sintomatologia è aspecifica per deficit di un singolo nutriente, e può essere la conseguenza della carenza di una o più sostanze nutritive (ne è un esempio la dermatite che può accompagnare il deficit di proteine, di riboflavina o anche di acido linoleico). La valutazione obiettivo-clinica, se attentamente condotta, permette di regala un corretto inquadramento della malnutrizione.

Per ciò che riguarda l'anamnesi alimentare, la valutazione dell'apporto di nutrienti può essere

fatta mediante la storia alimentare, il *recall* delle 24 ore, il diario alimentare, l'analisi delle abitudini alimentari.

## VALUTAZIONE DEL COMPARTO SOMATICO

Nell'anziano la valutazione dell'antropometria e della composizione corporea presenta problematiche particolari. È talora difficile il solo reperimento dei dati, in particolare nei soggetti allettati o comunque non collaboranti. L'altezza diminuisce con l'età, sia per l'accorciamento della colonna vertebrale, sia per le altre patologie articolari dell'anca e del ginocchio. Tale diminuzione, dopo i 45 anni, è calcolata tra 0,28 e 1,5 cm/decade, anche se tali dati, ottenuti confrontando le attuali popolazioni, sono probabilmente influenzati dalla tendenza all'incremento staturale evidenziato nell'arco di questo secolo.

Non esistono dati validi sulle modificazioni del peso corporeo con il progredire dell'età, perché proprio il peso subisce gli effetti della malnutrizione o delle malattie croniche più a breve termine rispetto all'altezza. Comunque, peso corporeo, statura, plica tricipitale (PT) e circonferenza a metà braccio (C) sono misurazioni sufficienti per poter ricavare informazioni utili sulla massa muscolare e sulla massa adiposa del soggetto in esame. Da esse si possono ricavare l'indice di massa corporea (BMI), l'area muscolare del braccio (AMA), l'area del tessuto adiposo (AFA) e la circonferenza del muscolo (MAC) secondo le seguenti formule:

- $BMI = \text{peso corporeo in kg} / (\text{statura in m})^2$
- $AMA \text{ in cm}^2 = (C - \pi \times PT \text{ in cm})^2 / 4\pi$
- $AFA \text{ in cm}^2 = PT \times C \times 0,5 - \pi \times PT^2 / 4$
- $MAC \text{ in cm} = C - \pi \times PT \text{ in cm}$

IL BMI è un indicatore non specifico per la malnutrizione proteico-energetica perché non distingue fra deplezione muscolare e deplezione di grasso, tuttavia dà un'immediata informazione su un possibile stato di difetto o eccesso nutrizionale. Le riserve adipose sono stimate dallo spessore della PT e dall'AFA; le riserve proteiche muscolari si valutano con l'AMA e la MAC. Un'importante informazione deriva inoltre dal dato anamnestico riguardo le variazioni ponderali recenti. Il parametro più semplice e più comunemente utilizzato è il peso attuale, espresso in percentuale rispetto a quello abituale; valori dell'85-90% sono espressione di lieve denutrizione, tra 75 e 84% di denutri-

### Tabella II

#### Valutazione dello stato nutrizionale.

Modalità clinico-diagnostiche	Requisiti degli indici nutrizionali
1. Anamnesi	1. Semplice determinazione
2. Esame obiettivo	2. Non invasività
3. Valutazione dell'apporto alimentare	3. Riproducibilità nel tempo
4. Parametri antropometrici	4. Affidabilità
5. Parametri bioumorali	5. Sensibilità
6. Parametri immunologici	6. Predittività
7. Basso costo	

zione media, e sotto il 75% di denutrizione grave. I parametri antropometrici sono soprattutto utili per evidenziare la malnutrizione marasmatica da deplezione cronica.

### VALUTAZIONE DEL COMPARTO VISCERALE

Pur non essendo indicatori specifici dello stato di nutrizione proteica, le proteine circolanti sono i parametri più comunemente usati per la valutazione dello stato nutrizionale, mentre i dosaggi di vitamine e oligoelementi sono riservati a situazioni specifiche specialistiche o di ricerca (Tab. III).

Le proteine a lento *turnover*, quali albumina e transferrina, diminuiscono nel malassorbimento e quando esiste un carente apporto calorico proteico. L'albumina rappresenta il 40% delle proteine totali che circolano nel plasma, ed è diffusa sia nel compartimento intravascolare che extravascolare, ha una lunga emivita (20 giorni), e per questo non è ritenuta un indicatore valido nelle malattie acute gravi, ma bensì nelle malattie croniche. Invece, le proteine a rapido turnover, come la prealbumina e la proteina legante il retinolo, per la loro breve emivita (12-48 h) e il loro *pool* contenuto, rispondono rapidamente a cambiamenti dell'apporto dietetico.

Non essendo sempre possibile separare gli effetti di un deficit nutrizionale da quelli della malattia, l'interpretazione dei parametri viscerali è difficile e ancora controversa, rendendo complesso attribuire all'albuminemia un valore diagnostico e di *screening* assoluto; tuttavia, questi parametri vengono ampiamente utilizzati in clinica oltre che in epidemiologia, risultando compromessi nelle forme di malnutrizione acuta e mista, frequenti soprattutto nell'anziano ospedalizzato.

### VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE IMMUNE

Nella malnutrizione proteico-energetica la maggior parte dei meccanismi di difesa immunitaria dell'ospite sono compromessi, permettendo ai microrganismi di avere il sopravvento e di produrre quadri infettivi più gravi e di più lunga durata. La linfopenia (TLC = conta totale dei linfociti < 1500 per mm<sup>3</sup>) e l'anergia hanno un significato prognostico importante nell'anziano. Sebbene dati recenti dimostrino che la maggiore causa di immuno-depressione dell'anziano sia la malnutrizione proteico calorica, la letteratura è però concorde nel dichiarare che parametri quali la conta linfocitaria totale o i test di stimolazione *in vitro* dei linfociti, se isolati, hanno scarso o nullo significato clinico.

### SPERIMENTAZIONE CON IL MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT (MNA)

Nel 1995 un gruppo francese ha presentato un *Mini Nutritional Assessment* (MNA), particolarmente utile nei soggetti anziani istituzionalizzati o anche ospedalizzati. Questo strumento consente a medici, studenti di medicina, infermieri e dietisti di effettuare una veloce valutazione nutrizionale. Il test è rapido, può essere condotto in meno di venti minuti, affidabile e semplice, tiene conto non solo delle misure antropometriche quali BMI, circonferenza del braccio e del polpaccio, perdita di peso negli ultimi tre mesi, ma anche di una valutazione globale dello stato di salute (mobilità, ulcere da decubito, problemi neuropsicologici), di una valutazione dietetica sulle modalità di alimentazione e sui consumi. Per validare il MNA sono stati condotti 3 diversi studi su più di 600 sogget-

**Tabella III**

Valori di riferimento degli indici di laboratorio più comunemente utilizzati.

	Livelli adeguati	Malnutrizione		
		Lieve	Moderata	Grave
Albumina (g/dl)	> 3,5	3,0-3,5	2,8-3,0	< 2,8
Transferrina (mg/dl)	> 200	180-200	160-180	< 160
Proteina legante retinolo (mcg/ml)	> 250	< 250	non definito	non definito
Prealbumina (mcg/ml)	> 50	< 50	non definito	non definito
Conta linfocitaria totale (cell/mmc)	> 1800	1500-1800	900-1500	< 900

ti anziani. I risultati ottenuti hanno indicato una forte correlazione tra MNA e l'assunzione dietetica, sia nei maschi che nelle femmine, e la prealbumina plasmatica. È stata anche individuata una correlazione tra il punteggio dell'MNA e la mortalità a tre mesi e ad un anno.

È stata prodotta più recentemente una versione più breve dell'MNA, cercando cioè di mantenere le domande più importanti e preservando la facilità dell'ottenimento dei dati utilizzando un procedimento di semplificazione graduale. Se altri studi convalideranno il suo utilizzo, questa versione potrebbe rappresentare un test di *screening* preferenziale.

### CONCLUSIONI

Considerato che lo stato di malnutrizione condiziona la qualità e la durata della vita, e che identificare i soggetti malnutriti è importante per stimare il rischio di morbidità e mortalità e per prendere delle decisioni in merito al supporto terapeutico nutrizionale, è auspicabile che entri nella routine dei reparti di degenza ospedalieri e di lungodegenza, ma anche nella pratica quotidiana dei medici di famiglia, almeno la rilevazione dei parametri antropometrici che è semplice, poco costosa, non invasiva. Si tratta di informazioni preziose per la valutazione del profilo nutrizionale dell'anziano che ci si auspica di vedere presto, a cominciare dalla rilevazione del peso corporeo, nelle car-

telle cliniche, nelle cartelle dei medici di famiglia, nelle lettere di dimissione.

### BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Melchionda N, Enzi G, Caviezel F. *Epidemiologia dei soggetti anziani. Lo studio multicentrico del CNR*. Giorn Gerontol 1989;37:563-87.
- <sup>2</sup> Breschi M, Capriati A, Ferrucci L. *Fattori nutrizionali di rischio negli anziani istituzionalizzati*. RINPE 1995;13:122-9.
- <sup>3</sup> Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. *Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials*. Lancet 1993;342:1032-6.
- <sup>4</sup> Volkert D, Kruse W, Oster P, Schlierf G. *Malnutrition in geriatric patients: diagnostic and prognostic significance of nutritional parameters*. Ann Nutr Metab 1992;36:97-112.
- <sup>5</sup> Roebbothan BV, Chandra RK. *Relationship between nutritional status and immune function of elderly people*. Age Ageing 1995;23:49-53.
- <sup>6</sup> Guigoz Y, Vellas B. *Assessing the nutritional status of the elderly: the Mini Nutritional Assessment as part of the geriatric evaluation*. Nutr Rev 1998;54 S59-S65.
- <sup>7</sup> Vellas B, Guigoz Y, Garry P, Nourhashémi F, Bennaoum D, Lauque S, et al. *The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients*. Nutrition 1999;15:116-22.
- <sup>8</sup> Donini LM, De Felice MR, Tagliaccica A, Palazzotto A, De Bernardini L, Cannella C. *MNA predictive value in long term care*. Age & Nutrition 2000;11:2-5.

# Sezione formativa - Articolo ??

## Il ruolo degli Omega 3 nella prevenzione della malattia coronarica

### INTRODUZIONE

Le conoscenze scientifiche sugli acidi grassi poliinsaturi omega 3 si stanno rapidamente espandendo. Già i lavori di Dyerberg<sup>1</sup> avevano suggerito che gli n-3 PUFA potessero avere un effetto di cardioprotezione, ma i recenti risultati dei trials randomizzati su pazienti coronaropatici dimostrano che gli acidi grassi n-3 di provenienza marina (EPA) e vegetale (ALA) sono in grado di prevenire la morte cardiovascolare e l'infarto miocardico non fatale. Esamineremo qui di seguito brevemente la struttura e la nomenclatura di queste sostanze, per poi valutare le evidenze disponibili di tipo epidemiologico, ed i possibili meccanismi d'azione.

### STRUTTURA

Gli acidi grassi sono costituiti da una catena idrocarbonica con un gruppo metilico idrofobico ad un terminale ed uno carbossilico idrofilo all'altro<sup>2</sup>. Il terminale metilico è abitualmente nominato come omega mentre quello carbossilico come delta. Gli atomi di carbonio sono numerati in ordine a partire dal terminale omega. La lunghezza della catena, la presenza di doppi legami e la posizione dei doppi legami determinano le proprietà dell'acido in esame. Un acido grasso può essere saturo (nessun doppio legame), monoinsaturo (un doppio legame) o poliinsaturo (2 o più doppi legami)<sup>3</sup>. Gli acidi grassi poliinsaturi possono essere divisi in due categorie, gli n-3 e gli n-6, nel caso rispettivamente che il primo doppio legame sia situato sul terzo o sul sesto atomo di Carbonio. Entrambi sono considerati "essenziali", poiché l'organismo umano non è in grado di sintetizzarli, e debbono essere quindi introdotti con l'alimentazione. L'ALA (n-3) e il LA (linoleico, n-6) sono gli acidi grassi essenziali predominanti negli esseri umani<sup>3</sup>. Il linoleico può essere desaturato ad arachidonico, mentre l'ALA in EPA e DHA. I Leucotrieni, le Prostaglandine ed il Trombossano sono eicosanoidi derivati da questi FA. Quelli derivati dall'arachidonico hanno generalmente azione proinfiammatoria e proaggregante, mentre quelli derivati dagli n-3 al contrario sarebbero antiinfiammatori ed antiaggreganti<sup>4</sup>. EPA e DHA si trovano prevalentemente in alcune specie di pesci, mentre l'ALA si trova in cereali (*flaxseed*, *rapeseed*, canola), in semi di alcune noci ed in alcune verdure.

**Marco A. Comaschi**  
Dipartimento di  
medicina Interna, P.O.  
Genova Ponente, ASL  
3 Genova

### Corrispondenza

m.comaschi.usl3@libero.it

**Tabella I**

Medscape®	www.medscape.com		
	Current US consumption	Expert US Panel 41	British Nutrition Foundation
ALA	1.4 g/day	2.2 g/day	2
EPA + DHA	0.1-0.2 g/day	0.65 g/day	1
Total n-3 PUFA	1.6 g/day	2.85 g/day	3

ALA = a-linoleic acid; EPA = eicosapentaenoic acid; DHA = docosahexaenoic acid; n-3 PUFA = omega-3 polyunsaturated fatty acid  
Source: Prev Cardiol © 2003 Le Jacq Communications, Inc

**Tabella II**

Brand	EPA + DHA	Cost/Month**
Kroger	300 mg	\$ 14.97
GNC	300 mg	\$ 17.94
Natrol	300 mg	\$ 17.97
Naturally Preferred	300 mg	\$ 29.67
Sundown	300 mg	\$ 31.44
Spectrum	300 mg	\$ 35.94
GNC Goldminds*	200 mg	\$ 40.17

EPA = eicosapentaenoic acid; DHA = docosahexaenoic acid; \* = vegetarian source, EPA/DHA derived from algae; \*\* = cost for one month at the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI) Prevenzione dose  
Source: Prev Cardiol © 2003 Le Jacq Communications, Inc.

## STUDI EPIDEMIOLOGICI

Negli anni '70 gli studi sulle abitudini alimentari degli eschimesi della Groenlandia<sup>1 5</sup> misero in evidenza come in questa popolazione, che presentava bassa incidenza di CHD, la quota alimentare di grassi fosse molto elevata, ma rappresentata in forte misura da acidi n-3. Al contrario, una popolazione etnicamente simile, che viveva in Danimarca ed aveva alte prevalenze di CHD, presentava contenuti totali di grassi abbastanza simili nella dieta, ma meno dell'1% in PUFA con apporto decisamente più elevato di grassi saturi<sup>6</sup>.

Oltre a questi studi di popolazione, alcuni studi di coorti suggerivano l'effetto di cardioprotezione degli n-3, dimostrando una correlazione inversa tra mortalità per CHD e consumo alimentare di pesce<sup>7 8</sup>.

Un più recente studio prospettico, il "US physician health study"<sup>9</sup>, valutò ben 20.550 medici maschi americani, di età compresa tra 40 ed 84 anni, senza patologia cardiovascolare, di cui furono registrate le abitudini alimentari relativamente al consumo di pesce. Il follow-up durò ben 11 anni, e si dimostrò come il consumo di pesce almeno una volta alla set-

timana fosse correlato con una minore incidenza di morte improvvisa. L'aumento del consumo tuttavia non modificava in modo positivo i dati. I partecipanti allo studio furono anche coinvolti in un'analisi prospettica caso/controllo relativamente alla composizione degli acidi grassi serici<sup>10</sup>. Quella dei soggetti che erano andati incontro a morte improvvisa come prima manifestazione della CHD fu confrontata con quella di soggetti di controllo comparabili. I livelli ematici di n-3 risultarono inversamente proporzionali al rischio di morte improvvisa. Anche un vasto studio di coorte sulle donne è stato completato. Più di 84.000 infermiere, arruolate nel *Nurses Health Study*<sup>11 12</sup>, tra i 34 e i 59 anni sono state studiate per valutare la correlazione tra consumo alimentare di pesce e incidenza di CHD. In questo studio fu possibile mettere in evidenza una correlazione inversa con la CHD anche con la quantità di volte alla settimana di consumo di pesce. Sempre lo stesso studio determinò anche gli effetti dell'apporto di ALA da fonti vegetali, con risultati abbastanza simili. Il MRFIT<sup>13</sup> rilevò una significativa correlazione inversa tra mortalità per cardiopatia ischemica ( $p < 0,04$ ), incidenza totale di eventi CV ( $p < 0,03$ ), mortalità per tutte le cause ( $p < 0,02$ ) e consumo di n-3 PUFA e ALA.

Non tutti i risultati degli studi sono stati tuttavia univoci. Rodriguez et al.<sup>14</sup> hanno valutato i partecipanti dell'*Honolulu Heart Program*, e non hanno riscontrato differenze tra coloro che assumevano pesce meno di due volte alla settimana e coloro che lo mangiavano più di due volte. Anche il *Health Professional Follow-up Study*<sup>15</sup> non riscontrò nessuna associazione. Tuttavia va rimarcato come in questi ultimi studi<sup>14 15</sup> la popolazione già all'arruolamento avesse più alti livelli di n-3 PUFA delle precedenti, e come fossero pochissimi i partecipanti che non assumevano pesce meno di una volta alla settimana.

Infine, una recente *review* sistematica di 11 studi prospettici di coorte, eseguita da Marckmann e

**Tabella III**

Medscape®

www.medscape.com

Name	n-3 PUFA	n-6 PUFA	MUFA
Flax	58	14	19
Soybean	7	50	26
Canola	7	30	54
Safflower 0	75	13	
Sunflower	0	65	23
Corn	0	59	24
Sesame	0	45	42
Cottonseed	0	50	21
Peanut	0	29	47
Olive	0	8	76
Coconut	0	3	6
Palm	0	2	13

n-3 PUFA = omega-3 polyunsaturated fatty acid; n-6 PUFA = n-6 polyunsaturated fatty acid; MUFA = monounsaturated fatty acid; \* = listed as % of total fat  
Source: Prev Cardiol © 2003 Le Jacq Communications, Inc.

Grobaeck<sup>16</sup> ha preso in esame la correlazione tra consumo di pesce e CHD. 4 di questi studi sono definiti come di alta qualità in termini di disegno della ricerca. Due di questi, condotti su popolazioni a bassissimo rischio CV, non hanno potuto dimostrare alcuna correlazione, mentre gli altri due, nei quali le coorti in studio avevano rischio CV maggiore, hanno dimostrato una correlazione inversa tra consumo di pesce e morte. È stato pertanto suggerito che in questo tipo di popolazione ad alto rischio 40-60 g giornalieri di pesce potrebbero ridurre il rischio di CHD del 40-60%.

### STUDI ANGIOGRAFICI

Gli studi che hanno valutato la progressione della restenosi in soggetti sottoposti ad angioplastica o a CABG posti in trattamento con supplementazione di n-3 PUFA non hanno dato, generalmente, risultati significativi. Non sembra che gli n-3 PUFA siano in grado di ridurre l'alta incidenza di restenosi che si riscontra dopo angioplastica coronarica<sup>17-19</sup>.

### STUDI RANDOMIZZATI DI PREVENZIONE SECONDARIA

Alcuni ampi studi randomizzati e controllati (RCTs) sono stati condotti con *endpoint* clinici "forti" (morte e IM non fatale), sia sugli acidi grassi di origine marina, che vegetale.

## Lo studio DART (Diet And Reinfarction Trial)

Uno dei primi trials con endpoints clinici è stato il DART<sup>20</sup>. Questo studio aveva arruolato uomini gallesi in fase di recupero dopo un infarto miocardico. I partecipanti furono randomizzati in diversi gruppi che ricevevano consigli diversi sul comportamento alimentare: una riduzione globale dei grassi nella dieta, un aumento del consumo di pesce ed un aumento dell'apporto di fibre da cereali. L'endpoint principale era la mortalità, ed i pazienti furono seguiti per 2 anni. Coloro che ave-

**Tabella IV**

Medscape®

www.medscape.com

Source	ALA (grams)*
Flax seeds	20
Butternuts (dried)	8.7
English walnuts	6.8
Soybeans (raw)	3.2
Leeks	0.7
Wheat germ	0.7
Purplane	0.4
Almonds	0.4
Pinto beans	0.3
Barley bran	0.3
Kale	0.2
Chickpeas	0.1
Avocados	0.1
Strawberries	0.1
Peanuts	0.003

\* = grams of ALA per 100 g raw portion  
Source: Prev Cardiol © 2003 Le Jacq Communications, Inc.

**Tabella V**

Medscape®

www.medscape.com

Fish	ALA*	EPA*	DHA*
Mackerel	0.1	0.9	1.6
Atlantic herring	0.1	0.7	0.9
Albacore tuna	0.2	0.3	1.0
Chinook salmon	0.1	0.8	0.6
Anchovy	Tr	0.5	0.9
Coho salmon	0.2	0.3	0.5
Greenland halibut	Tr	0.5	0.4
Rainbow trout	0.1	0.1	0.4
Atlantic cod	Tr	0.1	0.4
Atlantic white shrimp	Tr	0.2	0.2
Catfish	Tr	0.1	0.2
Northern lobster	0	0.1	0.1
Flounder	Tr	0.1	0.1

ALA = a-linoleic acid; EPA = eicosapentaenoic acid; DHA = docosahexaenoic acid; n-3 = omega-3 fatty acid amount; \* = grams of fatty per 100 g of raw material

Source: Prev Cardiol © 2003 Le Jacq Communications, Inc.

vano ricevuto il consiglio di aumentare le fibre non mostrarono nessuna differenza significativa nella mortalità. Quelli invece che erano stati avviati ad un maggior consumo di pesce fecero registrare una riduzione della mortalità per tutte le cause del 29% rispetto al gruppo senza consumo di pesce. L'assunzione con la dieta di pesce fino a due volte alla settimana diede il riscontro di una riduzione del rischio assoluto del 3,5%, con un NNT di 28.

### Lo studio EIS (*Indian Experiment of Infarct Survival*)

Uno studio di minori dimensioni è stato l'EIS<sup>21</sup> che ha randomizzato 360 soggetti arruolati un giorno dopo un infarto acuto in tre gruppi: nel primo venivano somministrate capsule contenenti EPA e DHA, nel secondo olio di semi di mostarda (ALA) e nel terzo un placebo (Idrossido di alluminio). Ad un anno di follow-up gli eventi cardiaci totali erano significativamente minori in entrambi i gruppi dei trattati rispetto al placebo.

### Il Lyon Diet Heart Study

In questo studio<sup>22</sup> uno schema di dieta mediterranea venne supplementato con una margarina contenente ALA in un gruppo randomizzato da 605 pazienti che avevano subito un recente infarto del miocardio. Il gruppo di controllo era avviato ad una dieta molto simile a quella del NCEP, nel suo primo gradino. Il follow-up a più di due anni (27 mesi) rivelò una riduzione del RR del 76% per

tutti i maggiori endpoint dello studio (mortalità CV e IM non fatale), con un NNT di 23<sup>22</sup>. È da rimarcare il fatto che tali risultati non si accompagnavano a riduzioni consensuali delle LDL o ad aumento delle HDL, pur essendo in qualche misura comparabili con i risultati di studi con statine (4S e CARE)<sup>23 24</sup>. Tuttavia non va dimenticato che la coorte dei trattati seguiva una dieta mediterranea nella quale predominava anche l'olio di oliva, c'era un basso apporto di saturi e di n-6 (LA), rispetto ai controlli. Comunque l'effetto di riduzione del rischio relativo era ancora mantenuto al follow-up a 46 mesi.

### Il GISSI Prevenzione

In questo studio italiano<sup>25</sup> furono arruolati ben 11.324 pazienti nel postinfarto. Furono randomizzati in quattro gruppi: il primo riceveva una supplementazione di 1 g di olio di pesce (850 mg di EPA e DHA), il secondo 300 mg di Vitamina E, il terzo entrambi ed il quarto era di controllo. L'endpoint primario era combinato e comprendeva la morte, l'IM non fatale e lo stroke. La vitamina E non diede alcuna modificazione significativa, mentre l'olio di pesce ridusse del 15% l'incidenza dell'endpoint primario. Questo risultato, ottenuto su una popolazione che aveva già di base una alimentazione di stile mediterraneo come quella italiana, avvalorò ulteriormente l'ipotesi dell'attività specifica degli n-3, e suggerisce che, in popolazioni con una tipologia di dieta occidentale, tale effetto benefico potrebbe essere addirittura triplicato.

**Tabella VI**

Medscape®

www.medscape.com

Factor	Function	Effect of n-3 PUFA on factor concentrations
Arachidonic acid	Eicosanoid precursor, aggregates platelets	↓
Thromboxane A2	Platelet aggregation, vasoconstriction	↓
Prostacyclin	Prevents platelet aggregation	↑
Tissue-type plasminogen activator	Increase fibrinolysis	↑
Fibrinogen	Blood clotting factor	↓
Platelet activating factor	Activates platelets and white blood cells	↓
Platelet-derived growth factor	Chemoattractant and mitogen for smooth muscles and macrophages	↓
Endotelial-derived relaxation factor	Reduces arterial vasoconstrictor response	↑
Triglycerides and chylomicrons	Involved in postprandial lipemia	↓
High-density lipoprotein	decrease the risk of CHD	↑
Lipoprotein (a)	Atherogenic lipoprotein	↓

n-3 PUFA = omega-3 polyunsaturated fatty acid; CHD = coronary heart disease; ↓ = decreases; ↑ = increases  
Source: Prev Cardiol © 2003 Le Jacq Communications, Inc.

Una particolarità del GISSI Prevenzione fu il riscontro di una precocissima significatività della differenza tra i gruppi<sup>26</sup>, con una riduzione della mortalità già al terzo mese di osservazione. Questo così precoce effetto dei PUFA n-3 avvalorava l'ipotesi di un'importante attività antiaritmica.

## Altri Trials

Recentemente è stata pubblicata una metanalisi di 11 trials<sup>27</sup> che comparavano gli effetti degli n-3 PUFA in soggetti con CHD. I risultati finali indicano una forte significatività per la mortalità per cause CV, mentre non la raggiungono per l'IM non fatale.

## MECCANISMO DI AZIONE

Gli interessantissimi risultati dei trials sopracitati hanno accentuato l'interesse nel determinare il reale meccanismo di azione di queste sostanze. È stato ipotizzato che l'attività cardioprotettiva si espliciti attraverso differenti modalità, ma il loro ruolo come potenziali agenti antiaritmici ha recentemente ricevuto la massima attenzione. Si pensa che gli n-3 PUFA siano in grado di stabilizzare l'attività elettrica della cellula miocardica attraverso l'inibizione dei canali degli ioni calcio del sarcolemma, provocando in tal modo un periodo di refrattarietà relativa prolungato<sup>28</sup>. Leaf et al.<sup>29</sup>

sono stati in grado di provare sperimentalmente sui cani tale effetto.

Anche la funzione endoteliale è favorevolmente influenzata dagli acidi grassi n-3, dal momento che la produzione di NO viene aumentata dall'EPA. Il trattamento con oli di pesce negli uomini ha dimostrato di indurre una riduzione dei radicali liberi dell'ossigeno nei neutrofili<sup>30</sup>. Gli studi eseguiti sul flusso dell'arteria brachiale isolata hanno dimostrato una significativa vasodilatazione nei soggetti trattati<sup>31</sup>. Anche la riduzione delle molecole di adesione vascolare sembra poter essere indotta dagli n-3<sup>32</sup>.

Inoltre hanno significative proprietà antitrombotiche: l'EPA inibisce la produzione di Trombossano A2, l'adesione e l'aggregazione delle piastrine<sup>32</sup>, aumenta il tempo di sanguinamento, riduce il fibrinogeno ed aumenta il TPA<sup>33</sup>.

L'azione degli n-3 sul metabolismo lipidico è prevalentemente antiaterogena. L'olio di pesce riduce il colesterolo totale ed i TG inibendo la sintesi delle VLDL a livello epatico<sup>34</sup>. Soprattutto i TG subiscono una netta riduzione specie in soggetti con ipertrigliceridemia. Interessante notare come il pretrattamento con n-3 è in grado di ridurre la lipemia postprandiale, che è uno dei più rilevanti fattori di aterogenicità<sup>35</sup>.

A differenza degli n-6, gli n-3 non abbassano l'HDL colesterolo; pare anzi che il profilo si modifichi favorevolmente con incremento delle HDL2 a discapito delle HDL3. La maggior parte degli studi

**Tabella VII**

Medscape® [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

Study	Design	Intervention	End Points	IER	CER	ARR	NNT
GISSI-Prevenzione Trial <sup>29</sup>	Randomized control, 11,324 post-MI patients followed 42 months	Fish oil (EPA) 850 mg q.d.	CHD death and nonfatal MI	6.9%	9.2%	2.3%	43
DART <sup>22</sup>	Randomized control, 2033 men post-MI, followed 24 months	Fish meal two 850 mg q.d. fish oil 1500 mg q.d.	Total mortality	9.3%	12.8%	3.5%	28
Lyon Diet Hearth Study <sup>24</sup>	Randomized control, 605 patients post-MI, followed 27 months	ALA-enriched spread	CHD death and nonfatal MI	1.32%	5.5%	4.3%	23
The Indian experiment of infarct survival <sup>23</sup>	Randomized control, 360 patients post-MI, followed 12 months	Fish oil (EPA) 1 g/day or mustard seed oil (ALA)	CHD death and nonfatal MI	24.5%	34.7%	10.2%	9.8

NNT = number needed to treat to prevent one cardiovascular event for the length of the trial; ARR = absolute risk reduction; IER = intervention event rate; CER = control event rate; MI = myocardial infarction; EPA = eicosapentaenoic acid; ALA =  $\alpha$ -linolenic acid; CHD = coronary heart disease; GISSI = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico; DART = Diet and Reinfarction Trial  
Source: Prev Cardiol © 2003 Le Jacq Communications, Inc.

concordano tuttavia sul fatto che gli n-3 possano aumentare il LDL colesterolo, anche se a dosaggi elevati <sup>36 37</sup>.

In conclusione, gli n-3 PUFA hanno proprietà prevalentemente antiaterogene. La maggior parte di questi effetti sono stati dimostrati con l'uso di n-3 di origine animale marina, ed anche gli studi con ALA di origine vegetale hanno attribuito i positivi effetti rilevati con la capacità di convertire nell'organismo questo acido grasso ad EPA e DHA. Sono necessari altri studi, disegnati diversamente, per stabilire un eventuale effetto cardioprotettivo diretto dell'ALA.

**FONTI ALIMENTARI DEGLI N-3 PUFA**

Alcune specie di pesci d'acqua fredda come l'hali-but, lo sgombrò, l'aringa ed il salmone sono buone fonti di EPA e DHA <sup>38</sup>. Le riserve vegetali di PUFA sono rappresentate da alcuni legumi, come i fagioli di soia e di pinto, e da alcuni frutti e semi, specialmente le noci ed i semi di lino. Altre fonti vegetali sono i porri e la portulaca, ben nota nella dieta mediterranea, e invece assolutamente non utilizzata negli USA, dove pure cresce spontaneamente in tutti e 50 gli Stati dell'Unione <sup>39</sup>. La portulaca è una pianta a foglie verdi, ricca in ALA e rappresenta una delle poche piante note per essere una fonte naturale di EPA.

**Tabella VIII**

Medscape® [www.medscape.com](http://www.medscape.com)

	EPA* %	n-6/n-3 ratio	CHD Death Rate (%)
Europe, USA	0.1-0.7	50	40
Japan	1.0-2.5	12	12
Greenland Inuit	6.4-8.0	1.2	7

EPA = eicosapentaenoic acid; CHD = coronary heart disease; n-6/n-3 = ratio of omega-6 fatty acid to omega-3 fatty acid; \* = values are percent platelet phospholipid fatty acids  
Source: Prev Cardiol © 2003 Le Jacq Communications, Inc.

**BIBLIOGRAFIA**

Diversi oli ricchi in PUFA possono essere aggiunti alla comune dieta, come alternativa ai grassi normalmente consumati. Il più noto è l'olio di canola, molto ricco in ALA, ma il più ricco in assoluto è l'olio di semi di lino (58%).

Infine, sono disponibili grandi varietà di integratori contenenti n-3 di origine marina per consumatori che non riescono a tollerare il pesce o ad aumentarne l'apporto alimentare. In relazione a preoccupazioni legate al possibile eccesso di contenuto in mercurio, sono anche state formulate e commercializzate preparazioni ricche in DHA di origine vegetale. Anche l'olio di fegato di merluzzo è un'ottima fonte di EPA e DHA, tuttavia va tenuto in conto che contiene anche alte quantità di Vitamine A e D.

Negli USA, l'attuale consumo medio di n-3 è di circa 1,6 g/giorno. Le raccomandazioni e le linee guida emanate dall'Istituto della Nutrizione, così come da altri organismi internazionali indicherebbero la necessità di aumentare tale apporto almeno a 2,2 g/giorno, con un incremento del 57%<sup>40</sup><sup>41</sup>. Nel nostro Paese l'assunzione dei sopraccitati acidi grassi è globalmente intorno al 6% dell'energia ed il rapporto n-6/n-3 di circa 13:1.

**IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE**

Le prove disponibili ricavate dai Trials indicano che gli n-3 PUFA giocano un ruolo significativo nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. Pertanto i pazienti con tale patologia, ed in special modo quelli a maggior rischio di morte improvvisa coronarica (disfunzione VS, disritmia ventricolare, o IVS) dovrebbero ricevere la prescrizione alimentare di consumare pesce almeno due volte alla settimana, o, in alternativa, di assumere due capsule di olio di pesce al giorno (EPA e DHA totale 750-1.000 mg). È utile una consulenza con un dietista per armonizzare le quote caloriche globali.

Nelle condizioni di prevenzione primaria non esiste ancora un'evidenza clinica tale da raccomandare modificazioni estensive della dieta o l'assunzione di integratori.

Comunque, sebbene siano necessari altri studi prospettici di popolazione su vasta scala, il favorevole profilo di sicurezza ed i dati disponibili suggeriscono che gli acidi grassi n-3 dovrebbero essere considerati uno strumento rilevantisimo nella prevenzione della cardiopatia ischemica.

- 1 Dyerberg J, Bang HO, Stoffersen E. *Eicosapentaenoic acid and prevention of thrombosis and atherosclerosis*. Lancet 1978;2:117-9.
- 2 Schmidt EB. *n-3 fatty acids and the risk of coronary heart disease*. Dan Med Bull 1997;44:1-21.
- 3 Roche HM. *Unsaturated fatty acids*. Proc Nutr Soc 1999;58:397-401.
- 4 Simopoulos AP. *Essential fatty acids in health and chronic disease*. Am J Clin Nutr 1999;70(Suppl):560S-9S.
- 5 Weber PC. *Clinical studies on the effects of n-3 fatty acids on cells and eicosanoids in the cardiovascular system*. J Intern Med 1989;225(Suppl):61-8.
- 6 Kroman N, Green A. *Epidemiological studies in the Upernavik district, Greenland*. Acta Med Scand 1980;208:401-6.
- 7 Kromhout D, Bosschieter EB, Coulander CEL. *The inverse relation between fish consumption and 20-year mortality from coronary heart disease*. N Engl J Med 1985;312:1205-9.
- 8 Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, Dyer AR, Liu K, Greenland P, et al. *Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction*. N Engl J Med 1997;336:1046-53.
- 9 Albert CM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Ajani UA, Carey VJ, Willett WC, et al. *Fish consumption and risk of sudden cardiac death*. JAMA 1998;279:23-8.
- 10 Albert CM, Campos H, Stampfer MJ, Ridker PM, Manson JE, Willett WC, et al. *Blood levels of long-chain n-3 fatty acids and the risk of sudden death*. N Engl J Med 2002;346:1113-8.
- 11 Hu FB, Bronner L, Willett WC, Stampfer MJ, Rexrode KM, Albert CM, et al. *Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women*. JAMA 2002;287:1815-21.
- 12 Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Speizer FE, et al. *Dietary intake of alpha-linolenic acid and risk of fatal ischemic heart disease among women*. Am J Clin Nutr 1999;69:890-7.
- 13 Dolecek TA. *Epidemiological evidence of relationships between dietary polyunsaturated fatty acids and mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Dietary PUFA and mortality*. Proc Soc Exp Biol Med 2000;2:177-82.
- 14 Rodriguez BL, Sharp DS, Abbott RD, Burchfiel CM, Masaki K, Chyou PH, et al. *Fish intake may limit the increase in risk of coronary heart disease morbidity and mortality among heavy smokers. The Honolulu Heart Program*. Circulation 1996;94:952-6.
- 15 Ascherio A, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Willett WC. *Dietary intake of marine n-3 fatty acids, fish intake, and the risk of coronary disease among men*. N Engl J Med 1995;332:977-82.
- 16 Marckmann P, Gronbaek M. *Fish consumption and*

- coronary heart disease mortality. A systematic review of prospective cohort studies. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:585-90.
- 17 Eritsland J, Arnesen H, Gronseth K, Fjeld NB, Abdelnoor M. Effect of dietary supplementation with n-3 fatty acids on coronary artery bypass graft patency. *Am J Cardiol* 1996;77:31-6.
  - 18 von Schacky C, Angerer P, Kothny W, Theisen K, Mudra H. The effect of dietary omega-3 fatty acids on coronary atherosclerosis – a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:554-62.
  - 19 Leaf A, Jorgensen MB, Jacobs AK, Cote G, Schoenfeld DA, Scheer J, et al. Do fish oils prevent restenosis after coronary angioplasty? *Circulation* 1994;90:2248-57.
  - 20 Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989;2:757-61.
  - 21 Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Rastogi V, Moshiri M. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of fish oil and mustard oil in patients with suspected acute myocardial infarction: the Indian Experiment of Infarct Survival-4. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;11:485-91.
  - 22 de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343:1454-9.
  - 23 The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomized trial of cholesterol lowering on 4444 patients with coronary heart disease. *Lancet* 1994;344:1383-9.
  - 24 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
  - 25 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;354:447-55.
  - 26 Marchioli R, Barzi F, Bomba E, Chieffo C, Di Gregorio D, Di Mascio R, et al. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:1897-903.
  - 27 Bucher HC, Hengstler P, Schindler C, Meier G. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002;112:298-304.
  - 28 Leaf A, Kang JX. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease. *World Rev Nutr Diet* 1998;83:24-37.
  - 29 Leaf A, Kang JX, Xiao Y, Billman GE. N-3 fatty acids in the prevention of cardiac arrhythmias. *Lipids* 1999;34:S187-9.
  - 30 Goodnight SH Jr, Harris WS, Connor WE. The effects of dietary omega-3 fatty acids upon platelet composition and function in man: a prospective controlled study. *Blood* 1981;58:880-3.
  - 31 Goodfellow J, Bellamy MF, Ramsey MW, Jones CJ, Lewis MJ. Dietary supplementation with marine omega-3 fatty acids improve systemic large artery endothelial function in subjects with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:265-70.
  - 32 Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. The postprandial effect of components of the Mediterranean diet on endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1455-60.
  - 33 De Caterina RD, Liao JK, Libby P. Fatty acid modulation of endothelial activation. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):213S-223S.
  - 34 Nestel PJ. Fish oil and cardiovascular disease: lipids and arterial function. *Am J Clin Nutr* 2000;71(Suppl):228S-231S.
  - 35 Harris WS, Connor WE, Alam N, Illingworth DR. Reduction of postprandial triglyceridemia in humans by dietary n-3 fatty acids. *J Lipid Res* 1988;29:1451-60.
  - 36 Mori TA, Bao DQ, Burke V, Puddey IB, Watts GF, Beilin LJ. Dietary fish as a major component of a weight loss diet: effect on serum lipids, glucose and insulin metabolism in overweight hypertensive subjects. *Am J Clin Nutr* 1999;70:817-25.
  - 37 Mori TA, Burke V, Puddey IB, Watts GF, O'Neal DN, Best JD, et al. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose and insulin in mildly hyperlipidemic men. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1085-94.
  - 38 Simopoulos AP. *The Return of Omega-3 Fatty Acids Into the Food Supply. Land-Based Animal Food Products and Their Health Effects*. New York, NY: Karger 1998.
  - 39 Simopoulos AP, Robinson J. *Appendix. The Omega Diet*. New York, NY: Harper Collins Publishers 1998.
  - 40 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 2001;285:2486-97.
  - 41 Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, et al. *AHA Dietary Guidelines, revision 2000; a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA*. *Circulation* 2000;102:2284-99.

# Caso clinico

## Una calda estate

### SCHEDA DEL CASO CLINICO

#### **Giovanni: un peggioramento inatteso**

- Anamnesi: 81 anni, vedovo da circa 6 anni, vive solo, ma con l'assistenza quotidiana della famiglia del figlio che abita vicino (zona rurale); ex-fumatore (ha cessato da più di 10 anni); alvo tendenzialmente stitico, ma regolare; diuresi normale.
- IMA circa 20 anni fa. Ipertensione arteriosa; BMI 22,6 (kg 70, h 1,76); PA media nell'ultimo anno corrispondente a 132/82 e f.c. media 82/m R. In terapia con ace-inibitore + diuretico tiazidico a bassa dose (12,5 mg/die idroclorotiazide).
- Sintomatologia soggettiva: astenia intensa, torpore, lieve confusione mentale, vertigine, cefalea.
- Oggettività: cute secca anelastica, variazioni della P.A. e frequenza cardiaca in clino ed ortostatismo con tendenza a valori pressori più bassi e aumento frequenza cardiaca.
- Esami alterati: ematocrito 50; sodio 147 meq/l; azotemia 62.

### STEP 1

Estate, luglio, giorni di gran caldo. Attività di studio del lunedì mattina. Viene richiesta al Medico di Medicina Generale (MMG) una visita a casa di Giovanni, anziano di 81 anni, in condizioni di salute ed autosufficienza discrete. La richiesta proviene dalla nuora, preoccupata per il cambiamento delle condizioni del suocero da quando, circa 2 giorni prima, ha avuto qualche scarica diarroica, associata a febbre < 38°, risoltasi nell'arco della giornata senza richiedere l'intervento del medico di continuità assistenziale. Lo vede molto debole, spesso a letto, con difficoltà a rispondere alle domande e a tratti confuso.

Giovanni vive solo, dopo la morte della moglie avvenuta sei anni prima, ma il figlio con la sua famiglia abita a pochi chilometri e le visite alla sua casa avvengono con frequenza giornaliera da parte sua o della moglie. La preparazione dei pasti è, per consolidata abitudine, autonoma, con assistenza e supervisione da parte dei familiari in caso di necessità intercorrenti, come questa.

L'anziano paziente presenta nell'anamnesi patologica una malattia

#### **Italo Paolini**

Area metabolica SIMG,  
Ascoli Piceno

#### Corrispondenza

paolini.italo@simg.it

ipertensiva da molti anni e un IMA inferiore a 69 anni. Da almeno 10 anni assume ace-inibitore (enalapril) + diuretico (idroclorotiazide 12,5 mg) con accettabile controllo pressorio (PA media nell'ultimo anno corrispondente a 132/82 e f.c. media 82/m R. Dall'epoca dell'infarto miocardio ha aggiunto alla terapia ASA 100 mg. Colesterolo e trigliceridi sono nella norma.

Giunto a casa del Paziente, il MMG lo trova a letto. L'aspetto è sofferente, l'eloquio lento, associato a lieve confusione mentale (non ricorda, subito, i nomi dei suoi farmaci). Lamenta grande debolezza, mal di testa e senso di confusione con vertigine che si accentua all'assunzione della stazione eretta (riesce comunque a mettersi in piedi). Non riferisce variazioni della diuresi o disturbi correlati. All'esame obiettivo: PA 125-70, f.c. 94/m, (in clinostatismo) e 100-70, f.c. 110/m (in ortostatismo). Cute secca, anelastica (valutata a livello sternale). Peso kg 67. Esame neurologico: negativo per deficit di lato.

Un approfondimento anamnestico, con la nuora, aggiunge alcuni elementi: anche prima del breve episodio diarroico, Giovanni era meno dinamico del solito, aveva ridotto le sue uscite da casa e spesso, riordinando la cucina, la nuora trovava avanzi di pasti non completamente consumati. Non si era preoccupata perché anche in passato vi erano stati periodi analoghi, di breve durata.

Alla domanda relativa alla quantità di liquidi assunti di solito rispondeva di non averne idea, ma in genere "la sua abitudine è di bere poco". Non sa valutare la perdita di peso (di circa 3 kg rispetto al valore presente nella cartella ambulatoriale) nel tempo.

## Domande

1. A cosa pensate dal punto di vista diagnostico?
2. Decidete per il ricovero o il trattamento domiciliare?
3. Cosa fate dal punto di vista terapeutico e quali esami diagnostici richiedereste?

## Risposte

1. Esclusa l'ipotesi di un danno neurologico di tipo vascolare, l'ipotesi diagnostica che emerge dalla storia clinica e dai sintomi è quella di una disidratazione progressiva, slatentizzata dall'episodio diarroico. I pazienti geriatrici<sup>1</sup> possono disidratarsi facilmente per molteplici cause

quali caldo eccessivo, diarrea, stato febbrile, vomito protratto. Altri fattori non evidenti sono la ridotta capacità di concentrazione renale e un diminuito risparmio di sodio urinario in risposta ad un deficit di sali. Nel caso di Giovanni il breve episodio diarroico non giustifica, però, il precipitare delle condizioni e la comparsa di sintomi e segni così marcati. Probabilmente, a causa del caldo estivo, con la conseguente ipersudorazione e del ridotto stimolo della sete, in risposta alla disidratazione, diminuito, anche tra gli anziani in buona salute, si era già in una condizione di alterazione idro-elettrolitica. Il quadro clinico può essere meno evidente<sup>2</sup> quando l'alimentazione errata o la mancanza di appetito non stimolano il malato a chiedere o assumere liquidi, con la sensazione di sete che, come detto, si riduce con l'età.

I segni e sintomi della disidratazione aumentano proporzionalmente alla percentuale di deficit idrico (Tab. I).

2. Quella di *disidratazione* è una diagnosi importante, gravata da un aumento di morbilità e mortalità<sup>3-5</sup>. Solo una reidratazione pronta, può modificare questi esiti. Una volta sospettata o posta la diagnosi, come spesso avviene in Medicina Generale, la decisione di ricoverare<sup>6</sup> o meno il paziente dipende da molteplici fattori, non solo di tipo clinico. I criteri minimi per la diagnosi di disidratazione sono:
  - sospetto di aumentate perdite idrosaline o di ridotta introduzione;
  - almeno 2 segni o sintomi di tipo fisiologico- funzionale suggestivi per disidratazione;
  - diminuzione pressoria in ortostatismo (per essere significativa la riduzione deve essere > 20 mmHg nel cambio di posizione);
  - frequenza cardiaca > 100 bpm o variazione di 10-20 bpm nel passaggio da clino ad ortostatismo.

La presenza o meno di familiari affidabili, la disponibilità di un buon servizio di cure domiciliari con disponibilità tempestiva di personale infermieristico per terapie infusionali, prelievi e risposte di laboratorio rapide, sono fattori che, insieme alle condizioni cliniche, condizionano la scelta. Importanti alcuni esami di laboratorio, comorbidità, la capacità di assumere liquidi per os, le condizioni men-

## Tabella I

Segni e sintomi associati a disidratazione (AMDA guidelines, 2001).

Segni e sintomi "fisiologici"  
Recente, rapida, perdita di peso  
Secchezza oculare o buccale  
Variazioni dello stato mentale  
Febbre  
Vomito  
Ipotensione posturale  
Oliguria con ipertonicità  
Infezioni tratto urinario  
Sensazione vertiginosa  
Polso > 100 bpm e o PAS < 100

Segni e sintomi "funzionali"  
Sonnolenza  
Debolezza  
Variazioni dello stato mentale  
Cadute  
Modifica nella capacità di svolgere attività quotidiane  
Agitazione  
Confusione mentale

tali, la percentuale di perdita di peso, la diuresi.

3. Le scelte terapeutiche dipendono dall'identificazione delle cause, dalla possibilità di rimuoverle, *setting* assistenziale e grado di affidabilità del paziente o dei familiari, presenza di farmaci che influiscano sullo squilibrio idroelettrolitico. In linea di principio <sup>6 7</sup> andrebbe rimpiazzata, con soluzioni idrosaline, la metà della perdita idrica nell'arco di 24 ore (un kg di peso corporeo = un litro) e il rimanente deficit nelle successive 48-72 ore, ponendo particolare attenzione alle variazioni di PA e frequenza cardiaca e agli esami di laboratorio (elettroliti). Il quadro clinico di Giovanni presenta segni di deplezione di volume (variazioni PA in ortostatismo, aumento f.c., cute secca, astenia ...) assieme a segni di sofferenza del SNC (confusione, vertigine, cefalea, torpore ...); è corretto iniziare la terapia facendo assumere soluzioni saline isotoniche (0,9%) riservando ulteriori aggiustamenti alla visione degli esami di laboratorio.

Una correzione troppo rapida della ipertonicità, ancora da valutare, può peggiorare la sofferenza nervosa centrale.

Qualora possibile la somministrazione orale è da preferire. La somministrazione endovenosa di liquidi è chiaramente attuabile con maggior facilità nel *setting* ospedaliero, ma costituisce una possibilità, se ve ne sono le condizioni operative, anche a casa del paziente.

A livello domiciliare è da considerare anche la possibilità della reidratazione mediante ipodermoclisi, nei casi in cui si possa fare a meno della via venosa o non sia disponibile e la somministrazione orale presenti dei problemi.

## STEP 2

Nel caso di Giovanni la scelta del MMG è stata per l'assistenza domiciliare, in attesa di una rivalutazione clinica a breve termine (24-48 ore) dopo l'effettuazione di alcuni esami di laboratorio e i provvedimenti terapeutici.

La richiesta di esami è stata: emocromo, sodio, potassio, azotemia, creatinina, glicemia, esame urine, prealbumina, sollecitandone l'effettuazione urgente.

Si concorda la rivalutazione telefonica per il mattino successivo e clinica non appena disponibili gli esami. Il paziente è in condizioni di introdurre liquidi per os e c'è assistenza da parte dei familiari, quindi si è scelta l'assunzione di preparati reidratanti orali (dicodral, reidrax ...) con un'aggiunta di 1000 ml di liquidi (rispetto ai 2-2,5 litri fissati come bilancio di assunzione giornaliera) nelle prime 24 ore e successivi 2 litri (sempre in aggiunta) nelle 72 ore successive. La perdita di peso è stata di circa 3 kg (circa il 4% rispetto al peso corporeo), ma non si è in grado di valutare con precisione l'andamento temporale e se è solo legata ad una disidratazione. Si consiglia inoltre un'alimentazione regolare con pasti leggeri, ma regolari, molte verdure e frutta. Tra i suggerimenti anche quello di migliorare la ventilazione dei locali (anche usando un ventilatore) e mantenere le stanze per quanto possibile fresche, oscurando le finestre, per ridurre l'irraggiamento solare e il conseguente aumento di temperatura dei locali.

Inoltre, poiché diuretico tiazidico, anche se a bassa dose (deplezione del volume extracellulare, ipotensione, ipokaliemia, iponatremia), ed ace inibitore possono influire sullo squilibrio idroelettrolitico, visti i valori pressori, se ne è sospesa l'assunzione.

Il mattino successivo la nuora riferisce la regolare assunzione di circa 1,5 litri di soluzione salina ed un lieve miglioramento soggettivo.

Nel pomeriggio giungono i risultati degli esami di laboratorio: glicemia 105, potassio 4,2, sodio 149 mEq/l, emocromo normale, ematocrito 50, esami urine e pre-albumina nella norma, azotemia 62, creatinina 1,1.

## Domande

1. In base alle risposte degli esami variate la definizione diagnostica? Cosa indica l'ipernatremia?
2. Prescrivereste altri esami?
3. Modificate in qualche modo le decisioni terapeutiche?

## Risposte

1. Le perdite idriche che portano a ipernatremia<sup>8</sup> sono spesso associate a deficit nell'introduzione di sodio. In questi casi i sintomi clinici della deplezione di volume extracellulare e dell'ipernatremia possono essere entrambe presenti e l'una o l'altra predominare. Perdite extrarenali di sale ed acqua dovute a sudorazione profusa, e renali, dovute a diuresi osmotica, sono le cause più frequenti.

Essendo il sudore ipotonico, l'ipernatremia si svilupperà se il paziente che suda molto non beve a sufficienza.

Quando si associano iperglicemia ed ipernatremia stanno ad indicare una grave deplezione dell'acqua totale corporea.

Il sodio non aumenta per un'eccessiva introduzione, ma per una deplezione di acqua (unica eccezione la somministrazione di quantità eccessive di infusioni ipertoniche di cloruro di sodio o bicarbonato in pz. incapaci di bere).

La più importante caratteristica dell'omeostasi del liquido corporeo è la salvaguardia del volume circolante, e la risposta tende a proteggere il contenuto circolante anche a costo di aggravare un disordine elettrolitico. Un paziente con contrazione di volume cui viene somministrata acqua senza sodio, tratterà l'acqua diventando iponatriemico nel tentativo di evitare il collasso cardiocircolatorio.

In teoria il termine disidratazione dovrebbe essere usato per descrivere la deplezione rela-

tivamente pura di acqua che provoca ipernatremia. Deplezione di volume andrebbe usato per deficit combinati. L'ipernatremia si manifesta principalmente a carico del SNC e la causa è la iperosmolarità del liquido extracellulare che conduce a disidratazione delle cellule cerebrali. Nel caso di Giovanni è possibile che l'ipernatremia sia stata parzialmente ridotta dal contemporaneo effetto iponatriemico dell'uso del diuretico, anche se a bassa dose.

La normalità dell'esame urine può riflettere una ridotta capacità renale di concentrazione. Per calcolare il deficit di volume idrico da correggere: Giovanni pesa 70 kg e dobbiamo portare il sodio da 149 a 140 mEq/l. L'acqua totale corporea è il 60% di 70 kg, cioè circa 42 l. Quindi  $(149/140) \times 42$  equivale a 44,7 litri. Per Giovanni è necessario un bilancio idrico positivo di 2,7 litri (44,7-42).

2. Le linee guida AMDA 2001 concernenti i test che possono aiutare a caratterizzare la natura e gravità di uno squilibrio idro-elettrolitico dividono gli esami in 3 categorie<sup>6,9,10</sup>:

- Altamente raccomandati: sodio, potassio, cloro, bicarbonato sierico, azotemia, creatinina.
- Raccomandati: calcio, glucosio, emoglobina, ematocrito, osmolalità sierica.
- Opzionali: esame urine, sodio urinario, osmolalità urinaria.

L'inserimento della pre-albumina era motivato dalla necessità di valutare anche lo stato nutrizionale di cui il valore di pre-albumina è un indicatore affidabile.

3. In attesa della rivalutazione clinica, gli esami effettuati confortano la scelta del trattamento domiciliare con soluzioni saline reidratanti, ed il fatto che il paziente riesca ad assumerne quantitativi sufficienti per os, unitamente al riferito miglioramento soggettivo, non comporta il cambiamento di quanto stabilito.

## STEP 3

Il MMG visita il paziente il giorno successivo con miglioramento delle condizioni cliniche.

PA 128-82, f.c. 90/m. ed in particolare variazione non significativa nel cambio di posizione, peso

68 Kg. Il pz. è lucido, anche se si sente ancora debole e passa molte ore a letto. La sensazione vertiginosa si è ridotta. Si raccomanda ai familiari la prosecuzione nell'assunzione delle soluzioni reidratanti per altri 3-4 giorni con un bilancio positivo di circa 500 ml al dì ed il mantenimento di una sorveglianza sull'alimentazione e le condizioni ambientali.

Si programma il controllo quotidiano del peso e la rivalutazione a distanza di una settimana dei parametri di laboratorio e successivamente il reinserimento della terapia antiipertensiva precedente. Si decide inoltre di mantenere il pz. in regime di assistenza domiciliare con controllo infermieristico settimanale per la valutazione dei parametri circolatori (polso-PA) e del peso fino a completa ripresa della precedente autonomia funzionale.

## Domande

1. Ritieni giuste le decisioni assunte dal medico riguardo sorveglianza e follow-up?

## Risposte

1. In una recente review [Int J Nurs Pract 2003;9(3):S19-28] l'introito di liquidi non inferiore a 1600 ml/24 ore ed in particolare l'offerta regolare di liquidi costituisce un buon mezzo per mantenere una idratazione accettabile. Parallelamente, un'alimentazione corretta e semplici misure per ridurre il surriscaldamento ambientale possono costituire rimedi sufficienti per prevenire una condizione potenzialmente grave e pericolosa e subdola nelle proprie manifestazioni cliniche<sup>9 11 12</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Feinsod FM, Levenson SA, Rapp K, Rapp MP, Beechinor E, Liebmann LO. Dehydration in frail, older residents in long-term care facilities. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5(Suppl.2):S35-41.
- 2 Thomas DR, Tariq SH, Makhdomm S, Haddad R, Moinuddin A. Physician misdiagnosis of dehydration in older adults. *J Am Med Dir Assoc* 2004;5(Suppl.2):S30-4.
- 3 Lancaster KJ, Smiciklas-Wright H, Heller DA, Ahern FM, Jensen G. Dehydration in black and white older adults using diuretics. *Ann Epidemiol* 2003;13:525-9.
- 4 Hodgkinson B, Evans D, Wood J. Maintaining oral hydration in older adults: a systematic review. *Int J Nurs Pract* 2003;9:S19-28.
- 5 Drewe I, Raschke K, Rosler D, Muller SD, Putz K. Proper nutrition for the elderly: more vitamins and minerals, fewer calories. *Pflege Z* 2003;56:167-9.
- 6 Mukand JA, Cai C, Zielinski A, Danish M, Berman J. The effects of dehydration on rehabilitation outcomes of elderly orthopedic patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:58-61.
- 7 Patient information. Preventing heat-related illness. *Adv Nurse Pract* 2001;9:40.
- 8 Promoting nutrition in older people in nursing and residential homes. *Br J Community Nurs* 2000;5:277-8, 280-84.
- 9 Iwamoto T, Akazawa M, Ami M, Shimizu T, Umahara T, Takasaki M. Five elderly patients with cerebral infarction seen during a heat wave. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1999;36:565-71.
- 10 American Medical Directors Association (AMDA). Guidelines 2001: dehydration and fluid maintenance. Columbia (MD).
- 11 Goldman L, Bennet JC. Cecil – Trattato di medicina interna. 21° edizione. Roma: Verduci Editore
- 12 Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser K, Longo D, Jameson J. Harrison – Principi di medicina interna. 12° Ediz. Edizione Italiana. Milano: Mc Graw Hill, 1992.

# Articolo di aggiornamento

## Il diabete nelle linee guida europee per la prevenzione della malattia cardiovascolare (ESCPCP) e per la gestione dell'ipertensione arteriosa (ESH-ESC)

Le linee guida europee <sup>1</sup> per la prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica e quelle riguardanti la gestione dell'ipertensione arteriosa, entrambe edite nel 2003, hanno posto particolare attenzione su alcune categorie di pazienti. Tra questi, notevole rilevanza è stata data ai pazienti diabetici. Infatti, per questi soggetti i *cut-off* dei principali fattori di rischio sono posti a livelli più bassi rispetto al resto della popolazione in prevenzione primaria. In realtà, al diabetico si è data la stessa importanza del soggetto in prevenzione secondaria, inserendolo quindi in una popolazione ad altissimo rischio cardiovascolare anche in assenza di pregressi eventi cardio- o cerebrovascolari. Il motivo di questa scelta si basa sulle evidenze cliniche derivanti da numerosi studi sia di tipo epidemiologico, sia d'intervento che hanno visto i diabetici tra le popolazioni arruolate.

### **DIMENSIONE DEL PROBLEMA DIABETE**

Una recente pubblicazione ha posto in evidenza come il diabete sia stata la quinta principale causa di morte negli Stati Uniti nel 2000 <sup>2</sup>: più di 200.000 americani muoiono annualmente per malattie correlate al diabete, la maggior parte per malattia coronarica o altre malattie cardiovascolari. Un soggetto di 45 anni con diabete ha più di dieci volte la possibilità di sviluppare malattia cardiovascolare rispetto ad un soggetto non diabetico; ha inoltre maggiori possibilità di sviluppare un'arteriopatia periferica, o altre malattie croniche. Nel paziente diabetico è frequente la presenza di fattori di rischio aggiuntivi quali ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, ipertensione arteriosa ed obesità.

Nel 1998 il costo diretto correlato al diabete, negli Stati Uniti, è stato di 60 miliardi di dollari, con un costo indiretto ancora più elevato (riduzione della produttività, assenze, disabilità, pensionamento precoce). Nel 1997 il costo dell'assistenza sanitaria per un diabetico è stato stimato in 10.071 dollari contro i 2.699 per i soggetti non diabetici.

La prevalenza di diagnosi di diabete è aumentata in modo impressionante negli ultimi 40 anni sia negli Stati Uniti che in Europa. Nel 1985 vi erano approssimativamente 30 milioni di soggetti diabetici nel mondo, nel 1995 135 milioni; le proiezioni al 2005 danno una stima di circa 300 milioni di persone affette da diabete, pari al 5,4%

**Sergio D'Addato\***,  
**Claudio Borghi\*\***

\* Ricercatore di  
Medicina Interna,  
Centro Aterosclerosi,  
Dipartimento di  
Medicina Clinica e  
Biotecnologia Applicata,  
Università di Bologna;

\*\* Professore Associato  
di Medicina Interna,  
Dipartimento di  
Medicina Clinica e  
Biotecnologia Applicata,  
Università di Bologna

### **Corrispondenza**

S. D'Addato  
sdaddato@med.unibo.it

della popolazione mondiale. Il 90% di questi soggetti saranno diabetici di tipo II, mentre l'incidenza del diabete di tipo I rimarrà stabile. Le nazioni maggiormente interessate saranno l'India, la Cina e gli Stati Uniti. Nelle nazioni industrializzate il diabete prevale nelle persone con più di 65 anni, nelle nazioni in via di sviluppo prevale nella fascia di età 45-65 anni, con un effetto negativo a livello economico in termini di perdita di produttività.

Circa 5,4 milioni di persone in USA hanno una glicemia a digiuno > 126 mg/dl e 13,4 milioni una glicemia a digiuno compresa tra i 110 e i 125 mg/dl. È importante la diagnosi precoce di queste alterazioni, in quanto, senza un controllo dello stile di vita, che significa sia corretta alimentazione sia adeguata attività fisica, il rischio di sviluppare diabete di tipo II è, in questi soggetti, elevatissimo. Inoltre le lesioni di tipo aterosclerotico iniziano precocemente, già prima della diagnosi di diabete di tipo II<sup>3</sup>.

## DIABETE, MALATTIA CORONARICA, CEREBROVASCOLARE, SCOMPENSO CARDIACO

### Malattia coronarica

Nel *Minnesota Heart Survey*, nel periodo 1970-1985, la prevalenza di soggetti diabetici era di due volte superiore tra coloro che avevano avuto un infarto miocardico (IM) rispetto a coloro che ne erano esenti, indipendentemente dal sesso. La probabilità di decesso in ospedale è di 1,5 volte maggiore nei pazienti con diabete rispetto a quelli senza. In entrambi i sessi i soggetti con IM e diabete hanno una mortalità significativamente più alta a 28 giorni e ad un anno dopo IM rispetto ai non diabetici<sup>4</sup>. In uno studio condotto per 7 anni su una popolazione finlandese l'incidenza di IM nei soggetti con pregresso IM e non pregresso IM era rispettivamente del 19% e del 4%. Nei soggetti diabetici con e senza pregresso IM era del 45% e del 20%, rispettivamente. Gli eventi ischemici cerebrali (IC) nei pazienti con diabete e senza precedente IM e nei non diabetici con precedente IM era di 10,3 e 7,2 per 100 persone/anno. Da questi dati si può dedurre come il diabete renda i pazienti che ne sono affetti simili a soggetti con precedente IM: i diabetici sono quindi soggetti *coronary equivalent* e devono essere trattati aggressivamente<sup>5</sup>. In uno studio autoptico su

pazienti diabetici deceduti senza storia clinica o manifestazioni cliniche di coronaropatia (*Rochester Epidemiology Project*), il 75% aveva un alto grado di aterosclerosi coronarica e più del 50% una malattia multivasale. Nei soggetti diabetici le manifestazioni di malattia coronarica erano simili a quelle dei soggetti con malattia coronarica clinicamente manifesta<sup>6</sup>.

### Malattia cerebrovascolare

I pazienti con diabete hanno oltre tre volte la probabilità di sviluppare *stroke* rispetto alla popolazione generale, specialmente negli svedesi e negli abitanti del sud-est degli Stati Uniti<sup>2</sup>. I soggetti hawaiano-giapponesi con diabete (*Honolulu Heart Program*) hanno un rischio tromboembolico doppio rispetto ai non diabetici, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. Nello studio di Framingham i soggetti con intolleranza glicidica avevano una probabilità doppia di ictus rispetto ai non diabetici e il rischio relativo era più alto nelle donne rispetto agli uomini<sup>2</sup>. I diabetici con ictus hanno una sopravvivenza minore e maggiori disabilità. In uno studio finlandese, solo il 20% dei diabetici sopravviveva a 5 anni ad uno *stroke*, rispetto al 40% dei non diabetici<sup>7</sup>.

### Scompenso cardiaco

La prevalenza del diabete come fattore di rischio per lo scompenso cardiaco va dal 10 al 30%. Nei soggetti ad alto rischio la prevalenza della disfunzione ventricolare sinistra attribuibile al diabete è del 5,8%<sup>2</sup>. La disfunzione ventricolare destra risulta presente nel 60% dei soggetti diabetici normotesi con diabete di tipo II non complicato e senza segni di coronaropatia o di scompenso cardiaco. Il diabete è considerato un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di scompenso cardiaco: i meccanismi con cui il diabete possa determinare l'insorgenza dello scompenso cardiaco non sono ancora chiari; sicuramente l'incremento della prevalenza dello scompenso cardiaco nei diabetici è da mettere in relazione con un quadro di cardiopatia ischemica, ipertensiva e cardiomiopatia diabetica<sup>2</sup>. Appare quindi chiaro come l'epidemiologia ponga in stretta correlazione diabete e malattia cardiovascolare: le linee guida europee hanno per questo posto in grande evidenza in questi soggetti l'importanza della correzione dei principali fattori di rischio per queste malattie.

## DIABETE E IPERTENSIONE ARTERIOSA

Le linee guida europee 2003 (ESH-ESC) pongono come valore desiderabile per la pressione arteriosa nei soggetti diabetici i livelli di 130/80 mmHg. In realtà, i livelli ideali per la pressione sistolica (PAS) potrebbero essere anche più bassi; infatti, nello studio UKPDS<sup>8</sup> si è dimostrata una relazione lineare tra calo della PAS e calo dell'incidenza della mortalità totale. Per ogni 10 mmHg di riduzione della PAS il rischio sia di micro- che di macro-vasculopatia si riduce tra il 12% e il 19%, senza che vi sia una vera soglia al di sotto della quale non insorgono complicazioni. In maniera simile, nello studio MRFIT i diabetici di tipo II con PAS tra 120 e 139 mmHg avevano la stessa magnitudine di rischio rispetto ai non diabetici con PAS tra 160 e 179 mmHg<sup>9</sup>. Per la pressione diastolica (PAD), il limite a 80 mmHg viene suggerito dai dati dello studio HOT<sup>10</sup>; infatti, nei diabetici la riduzione da 85 a 81 mmHg per la PAD dimostra una riduzione del 50% del rischio di eventi cardiovascolari. Tale risultato, però, non è confermato nei pazienti non diabetici.

## DIABETE E FARMACI ANTIPERTENSIVI

Le strategie farmacologiche antipertensive sono ancora oggi oggetto di studio e dibattito, ed una analisi delle evidenze emerse dai più recenti trial contribuisce a fornire maggiori orientamenti da trasferire nella pratica clinica. Diuretici tiazidici, bloccanti il recettore per l'angiotensina II ed ACE-inibitori sono sicuramente efficaci e, ragionevolmente, di prima scelta. Ma nei diabetici, ad esempio, occorre tener presente che alte dosi di diuretici hanno effetti negativi sui parametri metabolici, inclusa la glicemia<sup>11</sup>.

In un articolo recentemente pubblicato<sup>12</sup>, si è analizzato il confronto tra i vari ipotensivi nel soggetto diabetico. L'angiotensina II è un componente fondamentale del sistema renina-angiotensina, e svolge un ruolo primario nella progressione del danno d'organo, soprattutto nella popolazione diabetica, in cui rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di danno renale e cardiovascolare. Da questo punto di vista, farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, quali ACE-inibitori e All-antagonisti, possono offrire molteplici e specifici vantaggi.

In particolare, gli All-antagonisti, offrono un blocco del sistema più completo, mediato dall'inibizione dell'angiotensina II a livello di recettori T1, qualunque sia la via di sintesi dell'angiotensina stessa.

Diversi studi clinici recenti, condotti in pazienti diabetici con danno renale di grado avanzato (RENAAL, *Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan*; IDNT, *Irbesartan Diabetic Nephropathy*), hanno dimostrato come la progressione della nefropatia possa essere rallentata dall'inserimento nel piano terapeutico di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II (losartan e irbesartan, rispettivamente). Lo studio RENAAL, uno studio multicentrico condotto in doppio cieco, controllato con placebo, è stato condotto su 1.513 pazienti diabetici, ipertesi, nefropatici, randomizzati al trattamento con losartan 50 mg una volta al giorno oppure placebo. Dopo 4 settimane ladose di losartan è stata titolata a 100 mg una volta al giorno nei pazienti i cui valori pressori erano > 140 mmHg per la PAS e > 90 mmHg per la PAD. I pazienti (età media 60 anni) ricevevano una terapia antipertensiva convenzionale (calcio antagonisti, diuretici, alfa o  $\beta$ -bloccanti, agenti ad azione centrale) con esclusione di ACE-inibitori o altri All-antagonisti.

L'endpoint primario composito era rappresentato dal verificarsi di uno dei seguenti parametri: raddoppio della creatinina sierica, insufficienza renale terminale o decesso; gli endpoint secondari comprendevano la comparsa di eventi cardiovascolari, la progressione della nefropatia e le alterazioni della proteinuria.

Nei soggetti in trattamento attivo con losartan più trattamento convenzionale è stata dimostrata una riduzione significativa nell'endpoint primario composito (RR = 16%; p = 0,02), una riduzione del rischio del raddoppio dei livelli di creatinina sierica (RR = 25%; p = 0,006), 28% (p = 0,002) di riduzione del rischio per insufficienza renale terminale e 20% di riduzione del rischio dell'endpoint combinato insufficienza renale terminale e morte (p = 0,01).

L'incidenza di morbilità e mortalità cardiovascolari è risultata simile tra losartan e placebo (32,9 vs. 35,2%); tuttavia la frequenza di primo ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca è stata significativamente minore nei soggetti trattati con losartan (11,9 vs. 16,7%, p = 0,005).

I benefici dimostrati da losartan sulla funzione

renale sono inoltre risultati indipendenti dalla riduzione dei valori pressori e associati anche ad una riduzione del 35% della proteinuria, in modo altamente significativo ( $p < 0,001$ ).

Tra gli altri effetti valutati, è stato osservato, per losartan, un rallentamento della velocità di deterioramento della funzionalità renale, valutata mediante il reciproco della concentrazione di creatinemia (pendenza media  $-0,0056$  vs.  $-0,0069$  L/mg/anno,  $p = 0,01$ ); nonché un peggioramento significativamente minore della velocità di filtrazione glomerulare ( $84,4$  vs.  $5,2$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup> di superficie corporea/anno,  $p = 0,01$ ). Estrapolando i dati ottenuti nello studio RENAAL, l'uso di losartan determina un ritardo di circa due anni nell'insufficienza renale terminale (dialisi o trapianto) <sup>13</sup>.

Lo studio IDNT ha valutato l'effetto del trattamento con irbesartan in confronto con amlodipina e placebo sulla progressione del danno renale, sulla morbilità e mortalità cardiovascolari in pazienti con diabete mellito di tipo II e con nefropatia conclamata e ipertensione arteriosa. Il raddoppio della creatinemia, la comparsa di insufficienza renale terminale e decesso rappresentavano l'*endpoint* primario combinato. La mortalità e la morbilità cardiovascolare costituivano l'*endpoint* combinato secondario. Il trattamento con irbesartan ha ridotto del 23% vs. amlodipina e del 20% vs. placebo, il rischio di sviluppare l'*endpoint* primario combinato; è stato inoltre in grado di ridurre del 33% vs. placebo e del 37% vs. amlodipina il rischio di raddoppio della creatinina. L'incidenza di morbilità e mortalità cardiovascolare si è invece rivelata simile nelle diverse modalità di trattamento utilizzate nello studio. In un recente studio di confronto tra losartan e atenololo (LIFE), è stata invece dimostrata una riduzione di morbilità e mortalità e cardiovascolari in pazienti diabetici.

Un gruppo di 1.195 soggetti, età media 67 anni, con ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG e diabete mellito, è stato randomizzato a trattamento con losartan 50-100 mg/die o atenololo 50-100 mg/die per una media di 4,7 anni. Il losartan ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto all'atenololo nella riduzione della mortalità e morbilità cardiovascolari similmente alla mortalità per tutte le cause, indipendentemente dalla riduzione dei livelli pressori che sono diminuiti nella stessa misura nei due bracci di trattamento. La riduzione dell'*endpoint* primario è

stata del 24,5% ( $p = 0,031$ ); vi è stata una riduzione del rischio mortalità cardiovascolare (RR = 36,6%,  $p = 0,028$ ) e una riduzione significativa di mortalità per tutte le cause (RR = 38,7%,  $p = 0,002$ ) <sup>13</sup>. Inoltre, i pazienti che dimostravano albuminuria erano significativamente meno numerosi nel gruppo trattato con losartan rispetto al gruppo trattato con atenololo (7% vs. 13%,  $p = 0,002$ ). Questi studi dimostrano l'utilità degli inibitori dell'angiotensina II nel paziente diabetico. In particolare, lo studio LIFE ha dimostrato sia l'effetto cardio-protettivo che renoprotettivo di losartan <sup>14</sup>.

Infine, un ulteriore vantaggio associato alla terapia con losartan, documentato dallo studio LIFE, sembra essere la riduzione dell'incidenza di nuovi casi di diabete (RR = 25%,  $p = 0,001$ ).

È proprio alla luce di queste evidenze cliniche che è stata ottenuta, come riportato nelle linee guida per l'ipertensione ESH/ESC 2003, l'estensione delle indicazioni terapeutiche degli All-antagonisti ai pazienti diabetici di tipo II con nefropatia o di tipo I e II con microalbuminuria e ai pazienti con ipertrofia ventricolare sinistra (inserire tab Indicazioni e controindicazioni)

Le evidenze del confronto tra ACE-inibitori, diuretici e  $\beta$ -bloccanti sono meno definite.

Lo studio ALLHAT <sup>15</sup> dimostra come i diuretici siano equivalenti agli ACE-inibitori nei principali *outcome* ma superiori nella prevenzione dello scompenso cardiaco. Lo studio CAPP (captopril vs. diuretici tiazidici o  $\beta$ -bloccanti) ha dimostrato una superiorità degli ACE-inibitori. Negli studi UKPDS e STOP-2, gli ACE-inibitori sono equivalenti ai  $\beta$ -bloccanti e ai diuretici. Lo studio HOPE suggerisce un vantaggio nell'utilizzo degli ACE-inibitori come prima linea di trattamento nei soggetti ad alto rischio. Anche per gli ACE-inibitori è descritto un probabile vantaggio nella protezione del danno renale ipertensione-indipendente nei diabetici. Attualmente non vi sono dati certi sul confronto tra ACE-inibitori e inibitori il recettore dell'angiotensina II. L'evidenza attuale suggerisce che gli ACE-inibitori potrebbero essere utilizzati in pazienti con rischio prevalentemente vascolare, e gli All-antagonisti in quelli con microalbuminuria oppure con rischio renale elevato. Sono in corso studi che confrontano ACE-inibitori, All-antagonisti,  $\beta$ -bloccanti e calcio antagonisti. I  $\beta$ -bloccanti e i calcio antagonisti sono similmente efficaci, ma probabilmente meno efficaci degli altri ipotensivi, e sono da

considerare di seconda o terza scelta nel trattamento dell'ipertensione nel diabete. I  $\beta$ -bloccanti sono meno costosi ma nello studio UKPDS hanno evidenziato come effetti collaterali l'aumento di peso, il peggioramento del controllo glicemico ed una maggiore incidenza di sospensione della terapia rispetto agli ACE-inibitori.

Per quanto riguarda i calcio antagonisti, gli studi in larga scala non hanno dimostrato differenze tra le varie classi. Gli studi INSIGHT, NORDIL, STOP-2, IDNT hanno posto in evidenza come questi farmaci siano efficaci nel ridurre la mortalità e morbilità per malattie cardiovascolari nei soggetti diabetici e ipertesi, anche se associati ad una minore efficacia nella riduzione del rischio di scompenso cardiaco rispetto agli altri agenti ipotensivi, e con scarso effetto sulla protezione del danno renale <sup>16</sup>.

## DIABETE E LIPIDI

Numerosi sono gli studi condotti con farmaci utilizzati per il trattamento delle dislipidemie: essi hanno inequivocabilmente dimostrato il vantaggio dell'utilizzo di tali farmaci nella prevenzione delle malattie cardio- e cerebrovascolari.

È di recente pubblicazione una *review* sui *clinical trial* che hanno considerato tra i soggetti arruolati, i diabetici <sup>17</sup>. Negli uomini con diabete, i livelli di colesterolemia totale, di VLDL, di trigliceridi sono più elevati rispetto ai non diabetici, e i livelli di HDL sono più bassi. Nelle donne sono più elevati i trigliceridi e più bassi i livelli di HDL. Le LDL sembrano non essere incrementate, ma sono presenti maggiori concentrazioni di LDL piccole e dense, con maggiore tendenza all'ossidazione e alla glicazione. Questo aspetto fa sì che esse penetrino più facilmente la parete intimale arteriosa con una conseguente semplificata captazione da parte dei macrofagi. L'incremento dei trigliceridi rispecchia un incremento delle VLDL e una riduzione nell'azione della lipoprotein-lipasi, con riduzione dei livelli di HDL. Il livello di LDL raccomandato dalle linee guida europee per i pazienti con diabete è < 100 mg/dl. Tale limite concorda con quello raccomandato dal *National Cholesterol Education Program Expert Panel III* e dall'*American Diabetes Association*. Per i trigliceridi sono raccomandati valori < 150 mg/dl, per le HDL valori > 40 mg/dl.

## IL RUOLO DEI FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

Lo studio 4S (*Simvastatin Survival Study*) su 4.444 soggetti in prevenzione secondaria trattati con una media di 27 mg/die di simvastatina o placebo, ha esaminato 202 soggetti diabetici <sup>18</sup>. Rispetto al placebo vi è stata una riduzione del 55% degli eventi coronarici maggiori nei soggetti diabetici e del 32% nei non diabetici. Non vi è stata una riduzione significativa della mortalità totale nei diabetici <sup>19</sup>. In un'analisi *post hoc*, utilizzando i criteri dell'*American Diabetes Society* <sup>20</sup>, sono stati considerati 483 soggetti con diabete mellito e 678 con intolleranza glucidica. Nei soggetti con diabete mellito si è evidenziata una significativa riduzione degli eventi coronarici maggiori (42%) e delle rivascolarizzazioni (48%). La riduzione della mortalità totale (21%) e coronarica (28%) non è stata significativa. Nei soggetti con intolleranza glucidica il numero degli eventi coronarici maggiori (38%), delle rivascolarizzazioni (43%), delle morti per tutte le cause (43%) e delle morti coronariche (55%) si è ridotto significativamente. Il numero dei soggetti da trattare per cinque anni per prevenire un evento cardiovascolare maggiore è di 12 per i non diabetici, 8 per quelli con ridotta tolleranza al glucosio e 7 per quelli con diabete mellito.

Nell'*Heart Protection Study* <sup>20</sup>, condotto con simvastatina su 20.536 soggetti ad alto rischio, sono stati inclusi 5.963 soggetti diabetici. Il dosaggio di simvastatina era di 40 mg/die. Gli eventi coronarici maggiori si sono ridotti significativamente del 27% nei soggetti diabetici, ugualmente agli altri non diabetici ad alto rischio. Gli eventi cerebrovascolari si sono ridotti del 24% e del 26%, le rivascolarizzazioni del 17% e del 25%, rispettivamente nei diabetici e nei non diabetici ad alto rischio. Questi risultati confermano l'evidenza dell'equivalenza tra soggetti diabetici e soggetti ad alto rischio. Nei soggetti diabetici (2.912) che non avevano una precedente diagnosi di malattia coronarica o di altre arteriopatie occlusive, vi è stata una riduzione altamente significativa (33%) degli eventi coronarici maggiori. La riduzione proporzionale del rischio nei 5.963 soggetti diabetici appare essere di circa un quarto indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla creatinemia, dal trattamento per l'ipertensione, dalla taglia o dalla forma del corpo all'ingresso dello studio. La creatinina è aumentata nei pazienti nel corso dello stu-

dio, ma l'aumento è stato significativamente minore nei soggetti in trattamento. Non vi sono stati effetti positivi da parte della simvastatina sul controllo della glicemia, né sulla prevenzione dell'insorgenza di nuovi casi di diabete.

Lo studio CARE (pravastatina 40 mg/die in soggetti con infarto miocardio e colesterolemia totale < 240 mg/dl) ha incluso 586 soggetti diabetici<sup>21</sup>. In questi soggetti vi è stata una riduzione del 29% degli eventi coronarici rispetto ai trattati con placebo (37%). La riduzione del rischio relativo è stata del 25%, simile a quella dei soggetti non diabetici (23%), entrambe significative dal punto di vista statistico. Non vi sono stati risultati significativi nella popolazione di 342 soggetti con intolleranza glucidica. Nello studio LIPID (pravastatina 40 mg/die in 9.014 soggetti con IM o angina instabile), vi è stata una riduzione del 19% della mortalità coronarica (non statisticamente significativa)<sup>22</sup>; la riduzione dei tutti gli eventi cardiovascolari, nei soggetti diabetici è risultata compresa tra il 45,7 e il 37,51%, statisticamente significativa. Nello studio PROSPER<sup>23</sup> (pravastatina 40 mg/die in 5.804 soggetti tra i 70 e gli 84 anni con malattia vascolare o ad alto rischio), nei 623 soggetti diabetici vi era un non significativo 27% di aumento di rischio per eventi coronarici fatali o non fatali e *stroke* nei soggetti in trattamento, confrontati con il placebo. Di contro, nei non diabetici, vi era un 21% di riduzione degli *endpoint* primari. Nello studio *Pravastatin Pooling Project*<sup>24</sup>, dove sono stati considerati i pazienti partecipanti a tre grandi studi con pravastatina (CARE, WOSCOPS, LIPID) si è avuta, nei diabetici, una riduzione del rischio relativo per tutti gli *endpoint* considerati insieme (eventi coronarici fatali e non fatali, procedure di rivascolarizzazione) del 26% e del 25%, considerando, rispettivamente, tutti e tre gli studi o solo quelli in prevenzione secondaria (CARE e LIPID). Nello studio ALLHAT<sup>15</sup>, su 42.448 soggetti ipertesi ad alto rischio, d'età superiore ai 55 anni, vi erano 15.297 diabetici. Di questi, 3.638 sono stati inseriti nel braccio di trattamento dei lipidi e 1.855 hanno ricevuto in aperto pravastatina 40 mg. Vi è stata una riduzione non significativa dell'11% di tutti gli eventi coronarici, e un 3% d'incremento nella mortalità totale nei soggetti che ricevevano pravastatina. Bisogna considerare che i risultati di questo studio sono di difficile interpretazione in quanto risentono del trattamento in aperto; infatti, a 6 anni, il 16,2% dei soggetti in trattamento con pravastati-

na aveva sospeso il farmaco e ben il 26,1% dei soggetti in trattamento usuale (senza ipolipemizzante), riceveva una statina. Lo studio LIPS<sup>25</sup>, con fluvastatina 40 mg due volte al dì vs. placebo in 1.667 soggetti con coronaropatia sottoposti al primo intervento di rivascolarizzazione percutanea e colesterolemia tra 130 e 270 mg/dl, nei diabetici ha dimostrato una riduzione significativa del 47% del rischio di eventi cardiaci maggiori. Lo studio ASCOT<sup>26</sup>, tra i 19.342 soggetti ipertesi tra i 40 e i 79 anni, 10.297 avevano colesterolemia maggiore di 250 mg/dl e sono stati trattati con atorvastatina 10 mg/die o placebo. Il *trial* si è interrotto precocemente perché l'atorvastatina ha ridotto gli eventi cardio- e cerebrovascolari in maniera significativa. Dei partecipanti, 2.532 erano diabetici: tra i soggetti diabetici trattati con atorvastatina si è avuta una riduzione del 16% degli eventi cardio- e cerebrovascolari senza però che il risultato raggiungesse la significatività statistica.

Infine, l'utilizzo dei fibrati nei soggetti diabetici vede il razionale nella più intensa riduzione dei trigliceridi e nella maggiore elevazione delle HDL che questi farmaci provocano rispetto alle statine. Nello studio *Helsinki Heart Study* (gemfibrozil 1.200 mg/die)<sup>27</sup>, sono stati esaminati 4.081 soggetti in prevenzione primaria; di questi, 135 erano diabetici. L'incidenza di IM o di morte è stata del 3,4% nei diabetici trattati e del 10,5% nei non trattati ( $p = 0,19$ ). Nello studio VA-HIT<sup>28</sup>, in cui si è utilizzato gemfibrozil alla dose di 1.200 mg/die, sono stati inclusi 627 diabetici su una popolazione totale di 2.531 uomini, con IM o angina, colesterolo LDL  $\leq 140$  mg/dl o meno, e colesterolo HDL < 40 mg/dl. L'*endpoint* primario era la coronaropatia o l'IM fatale o non fatale. La riduzione del rischio è stata del 24% nei soggetti diabetici ( $p = 0,052$ ) e nei non diabetici ( $p = 0,009$ ). In una successiva analisi sono stati compresi anche i soggetti con diabete non diagnosticato (in totale 769 soggetti oppure "n=769"): nel gruppo in trattamento si è avuta una riduzione del 32% degli eventi cardiovascolari maggiori ( $p < 0,05$ ), ed una riduzione del 40% degli *stroke* ( $p = 0,046$ ). Per i diabetici con le caratteristiche dei pazienti in studio è stato necessario trattare 10 soggetti per 5 anni al fine di prevenire un evento cardiovascolare.

Lo studio DAIS<sup>29</sup> è stato il primo studio con ipolipemizzanti che ha visto partecipare solo soggetti diabetici: sono stati arruolati nello studio 418 soggetti trattati con fenofibrato 200 mg/die o placebo.

I soggetti avevano una modica elevazione del colesterolo LDL, un rapporto colesterolo totale e HDL > 4 e una lieve lesione coronaria all'angiografia. L'endpoint primario era la progressione o la regressione della lesione. Il gruppo in trattamento ha ottenuto un minor incremento della percentuale di stenosi del 42% ( $p = 0,02$ ) e un 40% di minor decremento del diametro minimo del lume ( $p = 0,029$ ).

## CONTROLLO GLICEMICO E MICRO- E MACRO-ANGIOPATIA

Il controllo glicemico è importante nei pazienti diabetici, e questo fa supporre una prevenzione del danno vascolare. D'altra parte, i risultati dello studio UKPDS hanno dimostrato che il controllo stretto della glicemia con solfaniluree o insulina, rispetto ad un controllo convenzionale in 3.867 diabetici di nuova diagnosi, riduce il rischio di complicanze microvascolari del 25% ( $p = 0,0099$ ). Di contro, la riduzione del 16% dell'IM o della mortalità totale non raggiunge la significatività statistica<sup>29</sup>. Nello stesso studio, nei soggetti in sovrappeso, in trattamento con metformina si è ottenuta una media di emoglobina glicata del 7,4%; in quelli in trattamento tradizionale, l'emoglobina glicata era pari all'8,4%. Nei pazienti in trattamento con metformina il rischio di IM si è ridotto del 39% ( $p = 0,010$ ). Una recente review ha esaminato gli effetti del controllo glicemico sulla malattia cardiovascolare<sup>30</sup>: l'uso di un adeguato stile di vita (alimentazione corretta e attività fisica aerobica costante) o l'uso di metformina o acarbose o troglitazone riduce l'incidenza di diabete mellito. In generale, l'adeguato stile di vita riduce l'incidenza del diabete di tipo II del 40-58%. Il corretto stile di vita produce inoltre un'importante riduzione dell'incidenza del diabete come la metformina nel *Diabetes Prevention Program*. Nello studio *Troglitazone in Prevention of Diabetes (TRIPOD) study*, il farmaco riduce l'incidenza di diabete del 55% nelle donne ad alto rischio che avevano sviluppato un diabete gestazionale. L'autore della review conclude che il modesto effetto del controllo della glicemia nella prevenzione delle complicanze macrovascolari nei soggetti diabetici implica per questi soggetti un'azione multifattoriale: controllo glicemico intenso e uso di agenti antidiabetici per ridurre la glicemia post-prandiale ed aumentare l'isulino-sensi-

bilità, aggressivo trattamento dei fattori di rischio.

Le linee guida europee suggeriscono quindi quali debbano essere i margini dell'intervento sui fattori di rischio per le malattie cardiovascolari. Questo intervento deve essere necessariamente attuato, al fine di proteggere i nostri pazienti diabetici della loro principale causa di morte o di malattia.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
- 2 Winer N, Sowers JR. *Epidemiology of diabetes*. *J Clin Pharmacol* 2004;44:397-405.
- 3 Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. *Cardiovascular risk factors in confirmed diabetic individuals: does the clock start ticking before the onset of clinical diabetes?* *JAMA* 1990;263:2893-8.
- 4 Sprafka JM, Burke GL, Folsom AR, McGovern PG, Hahn LP. *Trend in the prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effects of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey*. *Diabetes Care* 1991;14:537-43.
- 5 Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- 6 Goraya TY, Leibson CL, Palumbo PJ, Weston SA, Killian JM, Pfeiffer EA, et al. *Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: a population based autopsy study*. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(5):946-53.
- 7 Webster P. *The natural history of stroke in diabetic patients*. *Act Med Scan* 1980;207:417-24.
- 8 Adler AI, Stratton IM, Neil HA, Yudkin JS, Matthews DR, Cull CA, et al. *Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complication of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study*. *BMJ* 2000;321:405-12.
- 9 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.

- <sup>10</sup> Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT study group.* Lancet 1998;351:1775-82.
- <sup>11</sup> Langford HG, Cutter G, Oberman A, Kandsal P, Russel G. *The effect of thiazide therapy on glucose, insulin and cholesterol metabolism and glucose on potassium: results of a cross-sectional study in patients from the hypertension detection and follow-up program.* J. Human Hypertens 1990;4:491-500.
- <sup>12</sup> Vijan S, Hayward RA. *Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care.* Ann Intern Med 2003;138:593-602.
- <sup>13</sup> Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, et al., for the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study group. *Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the LIFE study: a randomised trial against atenolol.* Lancet 2002;359:1004-10.
- <sup>14</sup> Ruilope LM, Segura J. *Losartan and other angiotensin II antagonists for nephropathy in type 2 diabetes mellitus: a review of clinical trial evidence.* Clin Ther 2003;25(12):3044-64.
- <sup>15</sup> ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs. usual care. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT).* JAMA 2002;288:2998-3007.
- <sup>16</sup> Grossman E, Messerli FH. *Are calcium antagonist beneficial in diabetic patients with hypertension?* Am J Med 2004;116:44-9.
- <sup>17</sup> Prisant LM. *Clinical trials and lipid guidelines for type II diabetes.* J Clin Pharmacol 2004;44:423-30.
- <sup>18</sup> Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* Lancet 1994;344:1383-9.
- <sup>19</sup> Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, et al. *Cholesterol lowering with simvastatin improve prognosis of diabetic patients with coronary heart disease.* Diabetes Care 1997;20,4:614-20.
- <sup>20</sup> Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Munslinger TA, Pedersen TR, et al. *Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study.* Arch Intern Med 1999;159(22):2661-7.
- <sup>21</sup> Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, Moye LA, Howard BV, Howard WJ, et al. *Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. The CARE Investigator.* Circulation 1998;98:2513-9.
- <sup>22</sup> Keech A, Colquhoun D, Best J, Kirby A, Simes RJ, Hunt D, et al. *LIPID study group: secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial.* Diabetes Care 2003;26:2731-41.
- <sup>23</sup> Sheperd J, on behalf of the PROSPER study group. *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial.* Lancet 2002;360:1623-30.
- <sup>24</sup> Sacks FM, Tonkin AM, Sheperd J, Brauwald E, Cobbe S, Hawkins CM, et al. *Effects of Pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The prospective Pravastatin Pooling Project.* Circulation 2000;102:1893-900.
- <sup>25</sup> Serruys PW, de Feyter P, Macaca CM, Kokott N, Puel J, Vrolix M, et al. *Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial.* JAMA 2002;287:3215-22.
- <sup>26</sup> Sever SP, Dahlof B, Poulter NR, Wendel H, Beevers G, Caulfield M, et al., for the ASCOT investigators. *Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial.* Lancet 2003;361:1149-58.
- <sup>27</sup> Koskinen P, Manttari M, Manninen V, Huttunen JK, Heinonem OP, Frick MH. *Coronary heart disease incidence in NIDDM patients in the Helsinki Heart Study.* Diabetes Care 1992;15:820-5.
- <sup>28</sup> Robbins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. *Relation of*

*Gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomised controlled trial. JAMA 2001;285:1585-91.*

<sup>29</sup> *Effect of fenofibrate on progression of coronary artery diseases in type 2 diabetes: the Diabetes*

*Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. Lancet 2001;357:905-10.*

<sup>30</sup> *Haffner SJ, Cassels H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. Am J Med 2003;115(8A):6S-11S.*

# Notizie dal mondo del farmaco

Significativa diminuzione del rischio di *stroke* con simvastatina: una nuova importante analisi dei risultati dell'HPS (*Heart Protection Study*)

L'ictus o *stroke* (Box 1) è una delle maggiori cause di morbilità e di mortalità nel mondo. Ogni dieci decessi (per anno), due sono dovuti a questa patologia, che è perciò una delle principali cause di morte (la seconda), oltre ad essere molto spesso una patologia gravemente disabilitante.

Dopo un ictus non fatale, il 20% dei pazienti necessita di un aiuto per camminare, il 31% richiede una qualche forma di assistenza per le attività quotidiane e il 71% di loro dichiara di "non essere più come prima". Nei paesi industrializzati, l'ictus è una patologia con altissimi costi (diretti e indiretti) e la principale causa di disabilità permanente.

In Italia si verificano circa 194.000 ictus/anno, vale a dire 531 al giorno.

Numerosi sono i fattori di rischio, modificabili e non modificabili (Box 2) che favoriscono l'insorgenza della malattia.

Alcuni studi osservazionali, in differenti popolazioni, hanno dimostrato una relazione forte e continua tra livelli elevati di colesterole-

**Gerardo Medea**  
Area Metabolica, SIMG  
Brescia

## Box 1

### Ictus: classificazione

1. *Attacco ischemico transitorio (TIA)*: è caratterizzato da un'improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile ad insufficiente apporto di sangue che si risolve completamente entro le 24 ore, generalmente di breve durata (in media 15 minuti per il carotideo e 8 minuti per il vertebrobasilare). Non è indicato definire come TIA: la perdita di coscienza, le vertigini, l'amnesia globale transitoria, i *drop attacks*, l'astenia generalizzata, lo stato confusionale, l'incontinenza sfinterica.
2. *Ictus*: improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale e/o globale delle funzioni cerebrali della durata superiore alle 24 ore che può avere esito infausto, sempre attribuibile a vasculopatia cerebrale. Si può distinguere:
  - a. l'ictus ischemico (80%), che a sua volta è suddivisibile dal punto di vista funzionale in:
    - *minor-stroke* quando gli esiti sono di minima o assente compromissione;
    - *maior-stroke* quando gli esiti sono permanenti ed invalidanti
  - b. ictus emorragico (15-20%);
  - c. emorragia subaracnoidea (3-5%).

## Corrispondenza

medea.gerry@numerica.it

## Box 2

### Fattori di rischio per ictus

Fattori di rischio non modificabili:

- *Età*: è il più importante; l'incidenza d'ictus aumenta dai 55 anni e raddoppia ogni decade. La maggior parte degli ictus si verifica dopo i 65 anni.
- *Sesso*: l'ictus è più frequente nei maschi.
- *Razza*: l'ictus è più frequente nella razza cinese (i. emorragico) e nella razza nera-africana (i. ischemico)

Fattori di rischio modificabili certi:

- *Pregresso TIA*: il rischio è 10 volte superiore rispetto alla popolazione generale.
- *Fumo di sigaretta*.
- *Iperensione arteriosa*.
- *Cardiopatie emboligene*: fibrillazione atriale, protesi valvolari meccaniche, IMA recente < 4 settimane, endocarditi, trombosi atriali sn.
- *Diabete mellito*.
- *Stenosi carotidea*.
- *Ipertrofia ventricolare sinistra*.
- *Iperomocisteinemia*.

mia e il rischio di malattia coronaria<sup>1-5</sup>, ma non con il rischio d'ictus. Malgrado ciò, alcuni *trial* randomizzati hanno evidenziato che una terapia con statine, oltre ad abbassare il colesterolo totale, riduce pure il rischio di *stroke*<sup>6-11</sup>, anche se quest'effetto positivo è apparso in alcuni casi controbalanciato da una debole associazione negativa con il rischio di *stroke* emorragico<sup>8-11</sup>.

Per tali motivi, si avvertiva il bisogno di studi più ampi e controllati per confermare o no gli effetti della terapia con statine sul rischio di ictus (ischemico ed emorragico).

Da questo punto di vista, risultati molto interessanti arrivano da una nuova recente analisi dello studio HPS (*Heart Protection Study*), pubblicato sulla prestigiosa rivista *The Lancet* nel 2004<sup>12</sup>.

Nello studio, uomini e donne di 40-80 anni (per complessivi 20.536 pazienti, 75% maschi), con livelli di colesterolo totale di almeno 3,5 mmol/L (135 mg/dl), sono stati randomizzati a ricevere 40 mg/die di simvastatina (10.269 soggetti) o placebo (10.267 soggetti), per 5 anni. Tutti i pazienti sono stati trattati anche con antiossidanti, vale a dire vitamina E (600 mg/die), vitamina C (250 mg/die) e beta-carotene (20 mg/die), oppure con placebo.

I criteri di arruolamento sono stati: anamnesi di malattia cerebrovascolare [*stroke* ischemico non disabilitante, TIA (*Transient cerebral Ischaemic Attack*), angioplastica o endoarterectomia carotidea], anamnesi di malattia coronaria o d'altre malattie arteriose occlusive, presenza di diabete mellito e – solo nei maschi di almeno 65 anni – d'ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico.

Criteri d'esclusioni sono stati, invece: controindicazioni alla terapia con statine; recenti (< 6 mesi) episodi o ricoveri per *stroke*, infarto miocardio, *angina pectoris*; malattie epatiche; grave insufficienza renale; miopatie; terapia concomitante con ciclosporina, fibrati o alte dosi di niacina; gravi malattie cardiache; soggetti con malattie con grave pericolo di vita o con bassa *compliance*.

Tra i soggetti arruolati, 3.280 pazienti erano affetti da malattia cerebrovascolare e 17.256 da altre malattie vascolari occlusive o diabete.

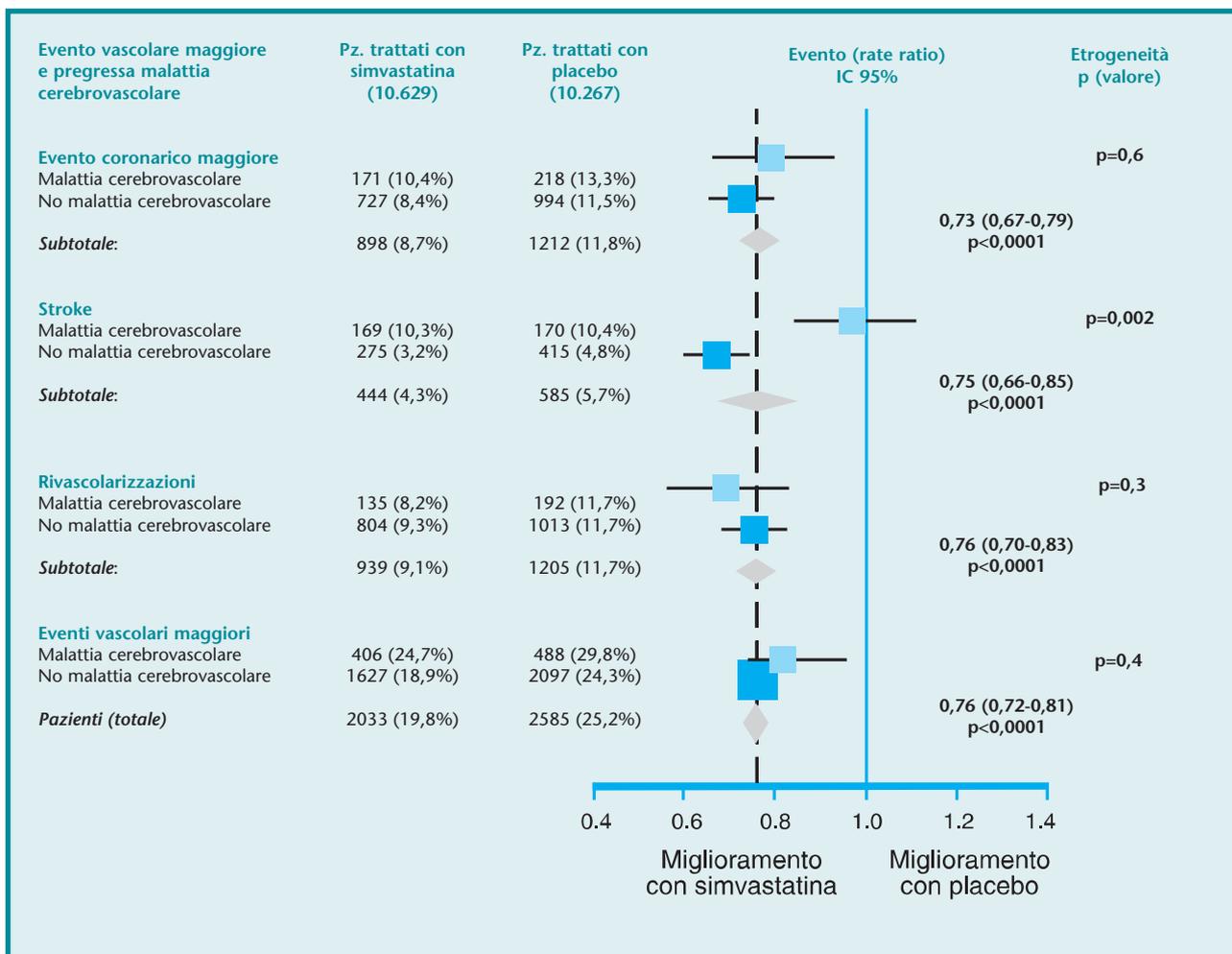
I due sottogruppi sono stati analizzati relativamente alla comparsa di un evento vascolare maggiore (IMA non fatale o malattia coronaria, *stroke*, qualsiasi procedura di ri-vascularizzazione).

La diagnosi d'ictus ischemico o emorragico è stata confermata mediante *imaging* neurologico o con l'autopsia.

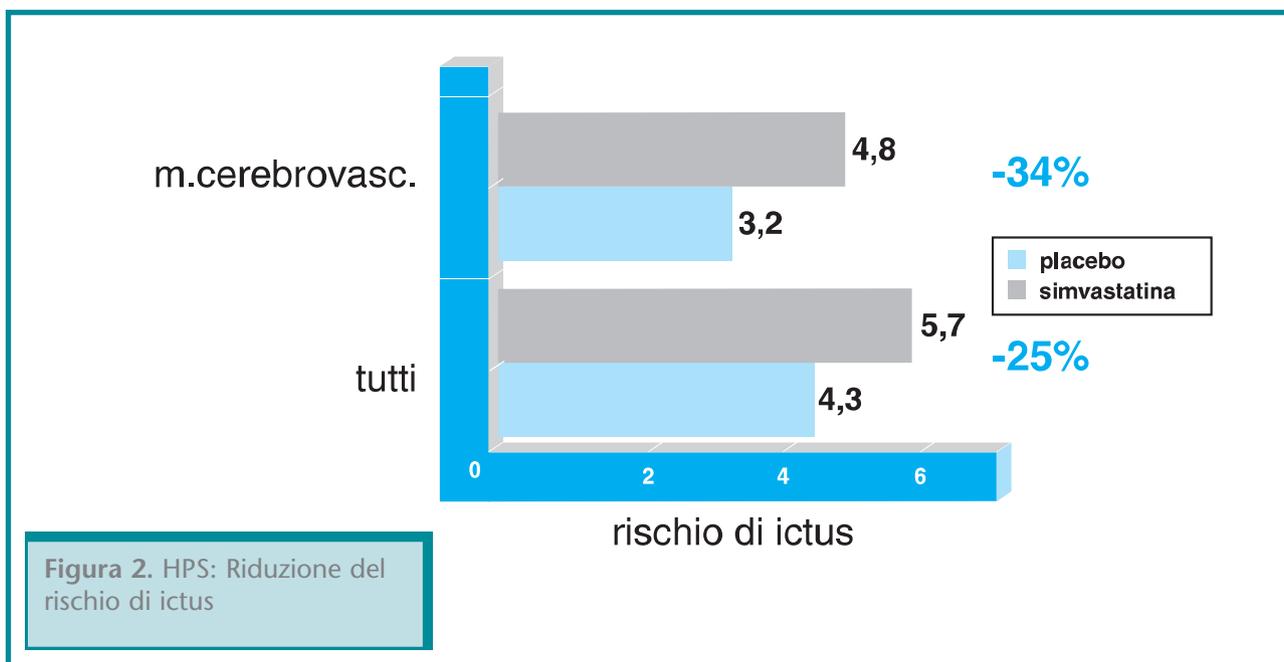
Il *follow-up* di tutti i partecipanti allo studio è stato effettuato a 4, 8 e 12 mesi dall'arruolamento e, successivamente, ogni 6 mesi.

Dopo 5 anni di trattamento i risultati sono stati i seguenti (risultati complessivi in Fig. 1):

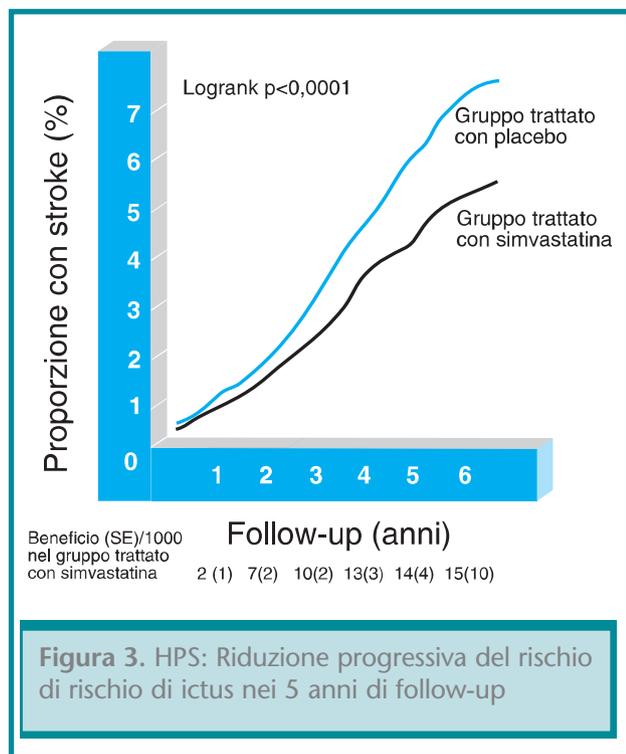
- C'è stata una significativa riduzione del 25% (95% CI: 15-34) del *rischio complessivo di stroke* [gruppo simvastatina = 444 (4,3%) vs. gruppo placebo = 585 (5,7%) ( $p = 0,0001$ )] (Fig. 2). La riduzione dell'ictus non è stata significativa nel corso del primo anno, ma lo è diventata (meno 30%,  $p = 0,0004$ ) già alla fine del secondo anno di studio (Fig. 3).
- Il rischio di *stroke* si è ridotto in modo particolare, fino al 34%, tra i pazienti (Fig. 2) senza un



**Figura 1.** Effetti del trattamento con simvastatina sul primo evento coronarico, su ictus o rivascolarizzazione nei partecipanti suddivisi per pregressa malattia cerebrovascolare.



**Figura 2.** HPS: Riduzione del rischio di ictus

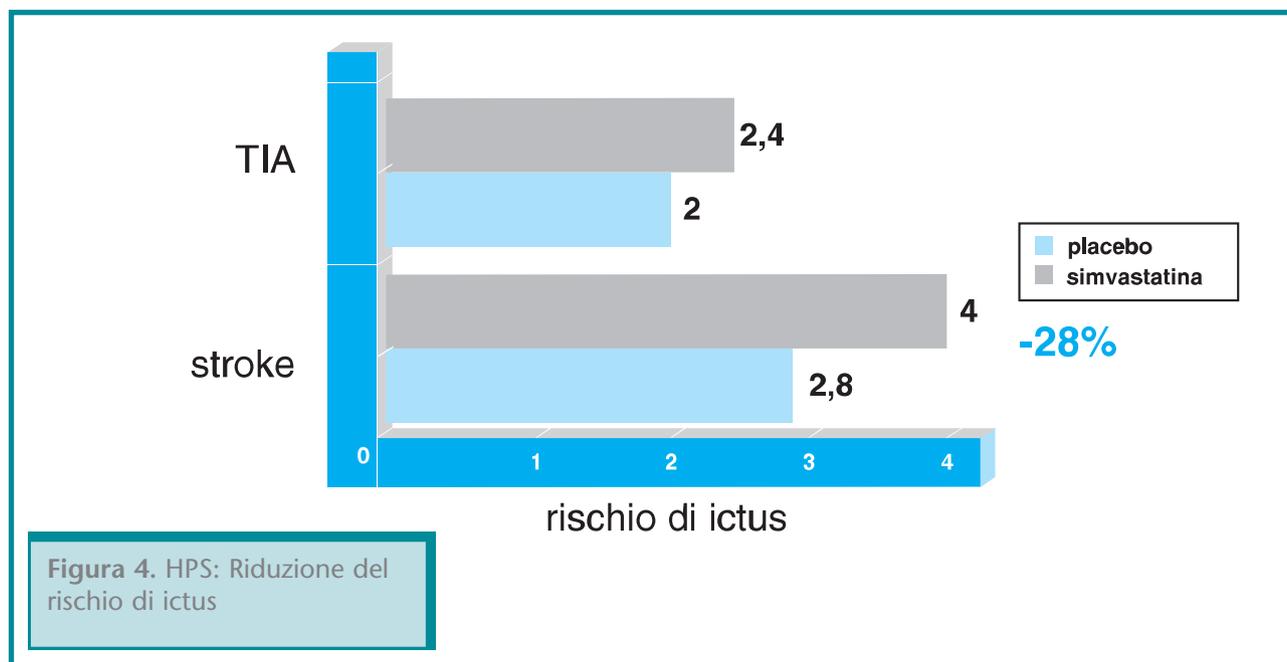


**Figura 3.** HPS: Riduzione progressiva del rischio di rischio di ictus nei 5 anni di follow-up

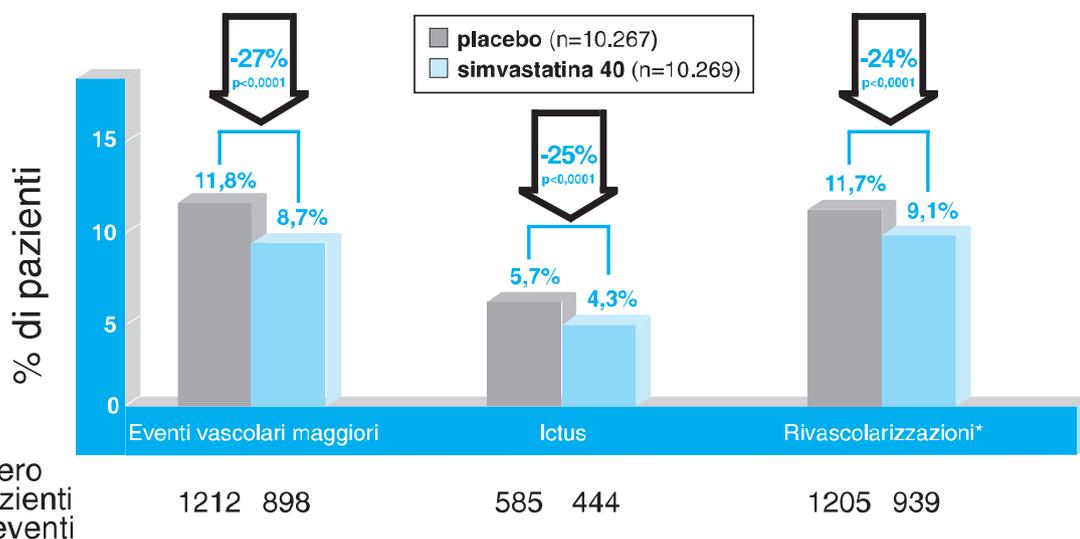
precedente episodio di malattia cerebrovascolare [simvastatina = 275 (3,2%) vs. placebo = 415 (4,8%), ( $p \leq 0,0001$ )]. Tra i pazienti con una storia di malattia cerebrovascolare, non vi è stata invece una significativa riduzione del rischio di *stroke* [simvastatina = 169 (10,3%) e placebo = 170 (10,4%)], ma c'è stata, comunque, una significativa riduzione del 20% (95% CI: 8-29;  $p = 0,001$ ) del rischio di ogni evento

vascolare maggiore, riduzione che sale al 23% (6-37) nei pazienti con malattia cerebrovascolare, ma senza apparente malattia coronarica all'ingresso [simvastatina = 172 (18,7%) vs. placebo = 212 (23,6%) ( $p = 0,01$ )].

- Si è verificata (Fig. 4) una significativa riduzione del 28% (95% CI: 19-37) del rischio di *stroke ischemico* [simvastatina 40 mg = 290 (2,8%) vs. gruppo placebo = 409 (4,0%),  $p < 0.0001$ ], mentre non è stata osservata nessuna significativa differenza nei due gruppi riguardo l'incidenza di *ictus emorragico* [rispettivamente 51 (0,5%) vs. 53 (0,5%); *rate ratio* 0,95 (0,65-1,40);  $p = 0,8$ ].
- Si è ridotto (Fig. 4) (nel gruppo senza una storia di malattia cerebrovascolare) il numero soggetti che hanno presentato un primo episodio di TIA [simvastatina 204 (2,0%) vs. placebo 250 (2,4%);  $p = 0,02$ ] o che hanno avuto necessità di un *intervento di rivascolarizzazione non-coronarica* (angioplastica e d'endoarterectomia carotidea) [rispettivamente 42 (0,4%) vs. 82 (0,8%);  $p = 0,0003$ ].
- Tali risultati sono *indipendenti* da età, sesso, valori pressori e livelli basali di colesterolemia.
- In generale (Fig. 5) la mortalità globale a 5 anni è risultata significativamente minore nel gruppo della simvastatina (12,9% vs. 14,7% del gruppo placebo), differenza attribuibile prevalentemente ad una diminuzione della mortalità coronarica. Nel gruppo della statina si è avuta anche una riduzione significativa di tutti gli



**Figura 4.** HPS: Riduzione del rischio di ictus



\* Include le rivascolarizzazioni coronariche e non coronariche  
 Adattato dall'Heart Protection Study Collaborative Group *Lancet* 2002;360:7-22.

**Figura 5.** HPS: Riduzione degli eventi vascolari maggiori

eventi vascolari maggiori, in particolare: eventi coronarici maggiori, 27% di riduzione del rischio ( $p < 0,0001$ ); ictus, 25% di riduzione del rischio ( $p < 0,0001$ ); rivascolarizzazioni, 24% di riduzione del rischio ( $p < 0,0001$ ); tutti gli eventi vascolari, 24% di riduzione del rischio ( $p < 0,0001$ ). L'NNT (Numero di pazienti che è Necessario Trattare per evitare un evento) è il seguente per i diversi gruppi:

- 10 per i soggetti con precedente cardiopatia;
- 13 per i soggetti con angina o altra coronaropatia;
- 14 per i soggetti con pregresso ictus;
- 14 per i soggetti con vasculopatia occlusiva degli arti inferiori o altri distretti;
- 14 per i soggetti con diabete mellito.
- La supplementazione di vitamine non ha ridotto alcun *outcome* considerato (mortalità, malattia coronaria, *stroke*, cancro, altri eventi vascolari maggiori).

### TOLLERABILITÀ E SICUREZZA DELLA SIMVASTATINA

In questo studio la sicurezza e la tollerabilità della simvastatina 40 mg/die è stata ottima. L'incidenza

di aumenti significativi degli enzimi muscolari è risultata bassa in entrambi i gruppi (solo nove pazienti nel gruppo-simvastatina e cinque nel gruppo-placebo). I *droup-out* per effetti avversi sono stati il 4,8% nel gruppo statina e 5,1% nel gruppo placebo. La concentrazione plasmatica di creatinina è risultata significativamente inferiore nel gruppo in trattamento con simvastatina 40 mg rispetto al placebo (8,9  $\mu\text{mol/l}$  nel placebo vs. 7,1  $\mu\text{mol/l}$ . nel gruppo con simvastatina 40 mg).

### COMMENTO

Le importanti conclusioni dello studio HPS sono pertanto le seguenti:

1. La terapia con simvastatina 40 mg/die riduce non solo il rischio di eventi coronari acuti, ma anche quello degli *stroke* ischemici, senza incidere in modo positivo (ma neanche negativo) su quelli emorragici. L'incidenza di ictus si riduce in tutti i soggetti con un rischio cardiovascolare elevato (diabetici, ipertesi, coronaropatici, vasculopatie periferiche), ed è particolarmente evidente tra i pazienti senza un precedente episodio di malattia cerebrovascolare. Anche i pazienti con una storia di malattia cerebrovascolare, pur senza una riduzione del

rischio di *stroke*, beneficiano, comunque, di una significativa riduzione del rischio per qualsiasi evento vascolare maggiore.

2. Non risulta confermato quanto sostenuto da altri autori, secondo i quali bassi livelli di colesterolo favoriscono l'insorgenza di un ictus emorragico. Un aumento del rischio di *stroke* emorragico non si è verificato neppure tra i 6.793 soggetti con un livello basale di colesterolo-LDL inferiore a 3,0 mmol/L (116 mg/dl), che si è ridotto mediamente nel corso dello studio di 1,8 mmol/L (70 mg/dl).
  3. Gli effetti protettivi della simvastatina 40 mg/die si sono evidenziati molto rapidamente: già al secondo anno di trattamento il rischio di ictus si riduce del 30%. In altri studi, con casistiche inferiori<sup>13</sup>, tale effetto protettivo era stato osservato invece dopo tre anni dall'inizio del trattamento.
  4. L'efficacia della simvastatina è risultata indipendente dall'età, dal sesso, dalla pressione arteriosa e dal livello di colesterolo basale. In particolare, la riduzione del rischio di ictus (26%;  $p = 0,05$ ) osservata nei pazienti con livelli di LDL-colesterolo < 2,6 mmol/L (100 mg/dL), è risultata simile a quella osservata (25%;  $p < 0,0001$ ) nei pazienti con livelli più alti di colesterolo-LDL.
  5. La soglia di colesterolo-LDL alla quale bisogna mirare per un'efficacia protezione cardiovascolare è forse ancora più bassa rispetto a quella proposta dalle attuali linee guida (< 100 mg/dl in soggetti che hanno avuto un evento vascolare acuto o con rischio equivalente e < 130 mg/dl in soggetti a rischio in prevenzione primaria). Nell'HPS, infatti, una riduzione del colesterolo-LDL di 1 mmol/L (39 mg/dl) riduce il rischio di *stroke* e di altri eventi vascolari maggiori di circa 1/4, ma ciò si verifica sia per una riduzione da 4 a 3 mmol/L sia da 3 a 2 mmol/L.
- Gli autori concludono che, alla luce dei risultati dell'HPS e considerando che l'ictus è una delle più importanti e frequenti cause di morbilità e mortalità, nei pazienti ad alto rischio per questa grave malattia, si potrebbe prendere in considerazione la terapia con statine (in particolare con simvastatina 40 mg/die), indipendentemente dai livelli di colesterolo LDL o dall'eventuale presenza di malattia coronarica.

## BIBLIOGRAFIA

<sup>1</sup> Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, et al. *Report of the conference on low*

*blood cholesterol: mortality associations*. *Circulation* 1992;86:1046-60.

- 2 Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial*. *Diabetes Care* 1993;16:4344-4.
- 3 Chen J, Campbell TC, Li J, Peto R. *Diet, life-style and mortality in China*. Oxford: Oxford University Press 1990 (updated at <http://www.ctsu.ox.ac.uk>).
- 4 Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. *Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations*. *BMJ* 1991;303:276-82.
- 5 Szatrowski TP, Peterson AV Jr, Shimizu Y, Prentice RL, Mason MW, Fukunaga Y, et al. *Serum cholesterol levels, other risk factors, and cardiovascular disease in a Japanese cohort*. *J Chron Dis* 1984;7:569-84.
- 6 Prospective Studies Collaboration. *Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts*. *Lancet* 1995;346:1647-53.
- 7 Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research. *Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia*. *Lancet* 1998;352:1801-7.
- 8 Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. *Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region*. *Int J Epidemiol* 2003;32:563-72.
- 9 Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD, for the MRFIT Research Group. *Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350.977 men screened for the multiple risk factor intervention trial*. *N Engl J Med* 1989;320:904-10.
- 10 Iribarren C, Reed DM, Burchfield CM, Dwyer JH. *Serum total cholesterol and mortality: confounding factors and risk modification in Japanese-American men*. *JAMA* 1995;273:1926-32.
- 11 Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. *BMJ* 2003;326:1423-9.
- 12 Heart Protection Study Collaborative Group. *Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions*. *Lancet* 2004;363:757-67.
- 13 Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al., on behalf of the PROSPER study group. *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial*. *Lancet* 2002;360:1623-30.

# Notizie dal mondo del farmaco

## Riduzione dei costi della Nefropatia Terminale (NT) nei pazienti diabetici

Il Diabete è la principale causa di Nefropatia Terminale (NT) in U.S., e nel 1999 il programma di cura per 350.000 pz con NT ha comportato un costo pari a \$ 12,7 Mld. Si prevede che questo costo aumenterà fino a \$ 28 Mld. all'anno entro il 2010. I programmi di salute pubblica aventi lo scopo di prevenire l'insorgenza di NT possono sostanzialmente ridurre il peso economico della malattia.

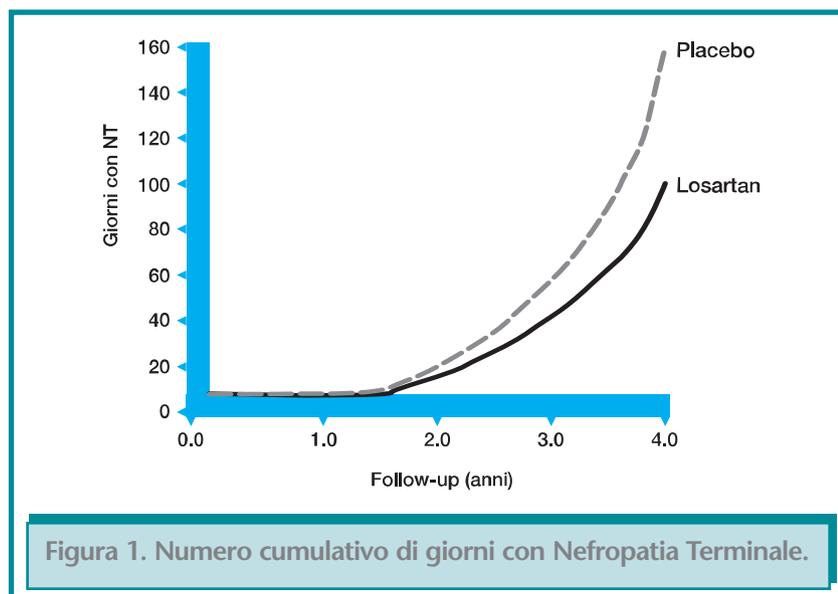
Di recente lo studio RENAAL ha dimostrato che nei pz con diabete di tipo 2 e nefropatia, i quali erano per la maggior parte ipertesi, il trattamento con Losartan ha ridotto l'incidenza del raddoppio della creatininemia (riduzione rischio 25%;  $p = 0,006$ ) e NT (riduzione rischio 29%;  $p = 0,002$ ) e questi benefici si aggiungono a quelli riconducibili alla riduzione della P.A.

L'analisi economica dello studio RENAAL ha dimostrato che il trattamento con il Losartan ha comportato una sostanziale riduzione dei costi medici diretti legati alla NT.

Losartan, confrontato vs. placebo + terapia convenzionale (esclusi Ace inibitori e AIIA), ha determinato una riduzione del numero di giorni (gg) con NT pari a 33,6 gg (95% IC 10,9-56,3) o 31% per pz trattati in 3,5 anni di follow-up (vedi Fig. 1).

Adattato da:  
**William H. Herman\***  
**et al.**

\* Dipartimento di  
Medicina Interna e  
Epidemiologia,  
Università del Michigan,  
USA



Oltre il 4° anno di follow-up il numero di giorni con NT risparmiato è stato di 46,9 per pz (19,1-74,7). La riduzione di giorni di NT ha determinato una riduzione di costi associati alla malattia di \$ 5.144 (p = 0,003) per pz in 3,5 anni di follow-up. La riduzione dei costi associati a NT è salita fino a \$ 7.058 (p = 0,002) per pz in 4 anni di follow-up. Dopo la valutazione dei costi del Losartan, la riduzione dei giorni di terapia per NT ha determinato un risparmio netto di \$ 3.522 (95% IC \$ 143 sino a \$ 6.900) per pz in 3,5 anni di follow-up. Questo risparmio è salito a \$ 5.298 (\$ 954 sino a \$ 9.643) per pz in 4 anni di follow-up (vedi Fig. 2).

Il Losartan è il solo antipertensivo, unico anche tra gli AIIA, ad aver dimostrato una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza di malattia renale in fase terminale in pz nefropatici con diabete di tipo 2.

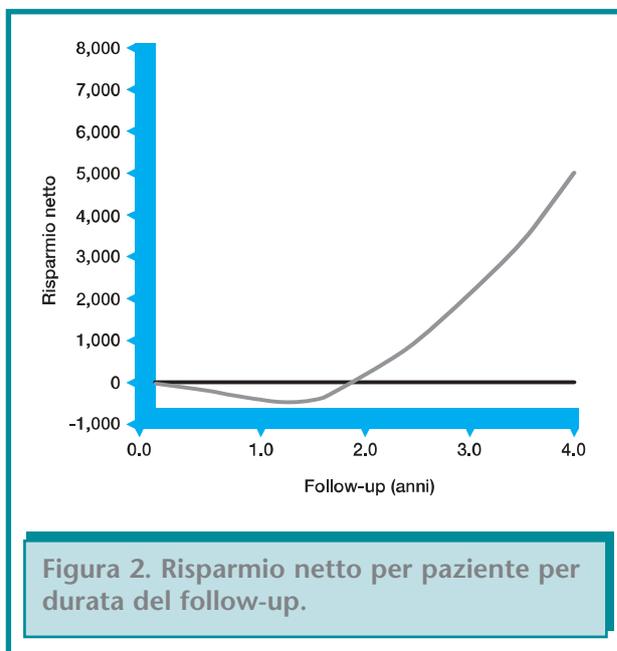


Figura 2. Risparmio netto per paziente per durata del follow-up.

# Report Congressi e Convegni

## **IX CONGRESSO INTERASSOCIATIVO AMD-SID REGIONE LOMBARDIA 2003 BERGAMO, 7-8 NOVEMBRE 2003**

**Antonio Cimino**  
U.O. Diabetologia,  
Brescia

Nelle giornate del 7-8 novembre 2003 si è tenuto a Bergamo il IX Congresso Interassociativo dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) e della Società Italiana di Diabetologia (SID) della Regione Lombardia. Anche questa edizione ha avuto il carattere di "Residenzialità". I soci delle due società sono stati infatti ospitati nella stessa sede congressuale, allo scopo di favorire le conoscenze sulle diverse realtà diabetologiche operanti nella Regione Lombardia e di consolidare i rapporti tra gli operatori delle unità operative territoriali, ospedaliere ed universitarie.

Il tema conduttore del congresso è stato quello di valutare come si sia modificata l'evoluzione delle principali complicanze croniche della malattia diabetica dopo circa 15 anni dalla "Dichiarazione di Saint Vincent".

Il Prof. Massi Benedetti ha ricordato la storia di questa dichiarazione, nata in un meeting organizzato a Saint Vincent nell'ottobre del 1989 dalla regione Europea della *International Diabetes Federation* e dall'ufficio europeo dell'OMS. La necessità era di dare una concreta risposta nella prevenzione delle complicanze croniche della malattia diabetica, razionalizzando l'utilizzazione delle risorse disponibili. Per far questo era necessario creare una sinergia di chiunque fosse in qualche modo coinvolto nelle decisioni di tipo clinico, economico, organizzativo, politico che potessero migliorare la qualità di vita delle persone affette da diabete attraverso azioni concrete volte a prevenire l'insorgenza della malattia, lo sviluppo e l'evoluzione delle sue complicanze. Questa Dichiarazione è diventata un punto di riferimento nel mondo intero su come organizzare l'assistenza diabetologica. Per quanto riguardava le complicanze, essa si poneva degli obiettivi molto ambiziosi fra cui la riduzione di almeno un terzo dei nuovi casi di cecità, di almeno un terzo dei casi di insufficienza renale terminale, del cinquanta per cento della mortalità per eventi cardiovascolari. Questi obiettivi sono stati raggiunti?

Per quanto riguarda la Retinopatia i Prof. M. Porta, R. Lattanzio, M. Peduzzi hanno evidenziato come la cecità tende ad essere ritardata piuttosto che del tutto prevenuta. Una corretta terapia medica del diabete ed il trattamento fotocoagulativo, se applicati precocemen-

### **Corrispondenza**

ancim@tin.it

te ed opportunamente, sono certamente in grado di rallentare la comparsa e la progressione di questa complicanza. Un'ulteriore speranza viene da terapie alternative, tra le quali quelle degli inibitori della angiogenesi.

Per la Nefropatia i Prof. R. Trevisan, M. Gnudi, G. Remuzzi hanno sottolineato come circa il 30-40% dei soggetti sia di tipo 1° che 2° sviluppa una nefropatia diabetica e che tale patologia rimane responsabile di oltre il 50% di nuovi casi di insufficienza renale terminale. Inoltre la comparsa di danno renale determina un aumento del rischio di sviluppare una precoce morbilità cardiovascolare. Un passo fondamentale per rallentare l'evoluzione della nefropatia, accanto al controllo metabolico, è uno stretto controllo dei valori pressori. L'obiettivo deve essere quello di riuscire ad ottenere dei valori di PA < 130/80 mm/Hg. I farmaci più adatti per rallentare l'evoluzione della nefropatia sono gli ACE Inibitori e gli Antagonisti del Recettore dell'Angiotensina II.

Per quanto riguarda la Cardiopatia i Prof. E. Faglia e C. Schweiger hanno sottolineato come per prevenire tale complicanza sia indispensabile trattare il diabete in tutta la sua complessità. Accanto all'ottimizzazione del controllo metabolico è indispensabile normalizzare la PA, l'assetto lipidico, iniziare un'adeguata terapia antiaggregante. L'esame di dati internazionali e nazionali eviden-

ziano come ancora si sia poco aggressivi nell'aggredire tutti i fattori di rischio. Sono stati inoltre sottolineati i problemi tuttora aperti per quanto riguarda gli esami da eseguire per poter opportunamente screenare i pazienti a rischio.

Una sessione dei lavori è stata dedicata all'utilizzo nel trattamento del Diabete di Tipo 1° e 2° dell'Insulina Gl'argine, analogo a lento assorbimento, in grado di garantire un'insulinizzazione basale di 24 ore.

Infine il Prof. R. Perfetti ha illustrato il ruolo del GLP-1 (*Glucagon Like Peptide 1*) nella regolazione della massa beta-cellulare pancreatica e del ruolo che tale sostanza potrà avere nel trattamento del diabete.

Sono state inoltre tenute due sessioni di comunicazioni orali ed una sessione poster, dove sono stati presentati e discussi oltre 30 lavori scientifici prodotti dai soci delle due società.

I lavori hanno anche previsto uno spazio dove i soci hanno potuto discutere delle attività svolte dalle due società, per poter raccogliere suggerimenti e critiche, e la presentazione di casi clinici, rivolti agli specializzandi delle scuole di endocrinologia della Regione Lombardia, invitati al congresso.

L'intensità dei lavori, la pioggia e i controlli per l'ECM non hanno forse consentito ai 225 partecipanti di poter apprezzare le bellezze di Bergamo, ma uno spunto per ritornare.

**LA MEDICINA GENERALE TRA EVIDENCE BASED,  
REALTÀ E QUALITÀ PRATICABILE  
2° CONGRESSO NAZIONALE DELLA RICERCA  
1° CONGRESSO INTERREGIONALE TRIVENETO  
TRIESTE, INSERIRE DATA CONGRESSO**

**Luigi Canciani,  
Fabio Samani**  
Manca affiliazione

“La Medicina Generale tra *evidence based*, realtà e qualità praticabile” è stato il tema del 2° Congresso Nazionale della Ricerca (e 1° Congresso Interregionale Triveneto) della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). Trecento partecipanti provenienti da ogni regione d’Italia hanno condiviso, nelle due giornate dei lavori congressuali, presupposti scientifici, obiettivi, esperienze e risultati di ricerche della Medicina Generale. Buona parte delle esperienze è il frutto dello straordinario, ineguagliabile impegno e dedizione che centinaia di ricercatori di *Health Search* (Istituto di Ricerca della SIMG che ha visto l’attivo coinvolgimento di circa 700 MMG ricercatori su tutto il territorio nazionale) hanno dimostrato negli ultimi anni, lavorando giorno dopo giorno alla costruzione di un’Istituzione la cui portata ed il cui valore sono oggi conosciuti in Italia e nel mondo. Grazie ai risultati di *Health Search*, apprezzato e censito tra i più importanti *database* delle cure primarie in Europa, gli organizzatori e i partecipanti al Congresso di Trieste hanno dimostrato che la Ricerca in Medicina Generale in Italia è uscita definitivamente da una fase meramente teorica per entrare a pieno titolo nella pratica clinica quotidiana. Sono ormai numerose, infatti, le ricerche di elevato livello qualitativo prodotte da ricercatori della SIMG, epidemiologi e collaboratori esterni, che hanno trovato spazio e risonanza nella stampa scientifica internazionale. È questa un’ulteriore dimostrazione del fatto che la medicina generale è una disciplina autonoma, caratterizzata da un proprio peculiare e specifico corpus di conoscenze derivante da precisi percorsi formativi, di ricerca e di sviluppo professionale continuo. In tempi in cui l’*Evidence Based Medicine* rischia di venire scambiata con l’ennesimo dogma, le ricerche della Medicina Generale consentono di accreditare una *Reality Based Medicine*, in cui le conoscenze non vengono esclusivamente prodotte negli ambiti asettici di *trial* clinici su popolazioni estremamente selezionate, ma sviluppate nel contesto della pratica clinica quotidiana, “sul campo”, con popolazioni “vere” e con i problemi che ne conseguono. Attraverso la ricerca, la Medicina Generale può cogliere l’opportunità di compiere un’ulteriore crescita se esce dalla visione di una scienza esclusivamente dell’individuo e comprende la dimensione epidemiologica del proprio operato, producendo informazioni e conoscenze che concorrono in maniera determinante all’“arte del decidere”, con la consapevolezza che non può esistere un servizio sanitario pubblico efficiente ed efficace senza Medicina Generale di qualità. Fondamentale a questo proposito l’intervento in apertura del Congresso di Mauro Dell’Orco, Amministratore Delegato di *Thales Pharmaceutical Research*, che, insieme a Claudio Cricelli, Presidente Nazionale SIMG, ha illustrato in anteprima i termini dell’accordo tra SIMG e Thales che garantirà non solo continuità ma anche sviluppo e progresso alla Ricerca in Medicina Generale negli anni a venire. Un

---

**Corrispondenza**

Luigi Canciani  
gigidoc@tin.it

importante contributo ai lavori è stato apportato dagli interventi di Nello Martini, che ha relazionato sugli sviluppi della Politica del Farmaco in Italia (soffermandosi in particolare sull'Agenzia Nazionale del Farmaco e sul progetto RIACE) e da Filippo Palumbo, Direttore del Dipartimento della Programmazione del Ministero della Salute, che si è intrattenuto sugli stretti rapporti tra epidemiologia, pianificazione sanitaria e ruolo della Medicina Generale. Le relazioni che si sono succedute hanno evidenziato l'aumentato carico di lavoro del MMG in termini di contatti/paziente/anno su tutto il territorio nazionale, l'importanza del contributo della Medicina Generale nella farmacovigilanza attraverso l'esperienza di *Pharmasearch*, la necessità non più prorogabile del passaggio da medicina d'attesa a medicina d'iniziativa per efficaci strategie di prevenzione sulla popolazione generale e sul paziente ad alto rischio, in particolare per le patologie cardio- e cerebrovascolari e per il diabete, con interventi concreti sugli stili di vita (fumo, alimentazione e attività fisica) e sul controllo dei fattori di rischio. In conclusione, la

Medicina Generale va oltre gli elementi di efficienza del sistema e chiede insistentemente di misurarsi e di essere misurata su elementi di efficacia in termini di salute. La SIMG oggi, attraverso *Health Search*, è in grado di fornire fotografie dettagliate dei comportamenti e dei rischi, delle prevalenze e delle terapie, del consumo di risorse e degli esiti. Può inoltre incidere significativamente nel cambiamento dei comportamenti della professione, producendo anche evidenze su base sperimentale. Il congresso è stata l'occasione per discuterne e diffonderne i risultati, ma soprattutto per mettere a paragone "quello che si dovrebbe fare" (perché dimostrato utile ed efficace) con "quello che si fa" (perché dimostrato dagli studi osservazionali di *Health Search*), al fine di condividere "quello che si può fare per migliorare", in quel progetto complessivo di Qualità Praticabile che sarà il motore delle attività della SIMG nell'immediato futuro e per i prossimi anni. (atti visionabili da [www.simg.it](http://www.simg.it), alla pagina [http://212.110.55.33/congresso\\_triESTE2004/index.html](http://212.110.55.33/congresso_triESTE2004/index.html))

# Notizie dal Web

## Linee guida

<http://www.anmco.it/ita/areaDownload/lineeGuida/>

La sezione del sito dell'ANMCO è la sede più ricca e utile di linee guida cardiologiche, scaricabili liberamente in formato .pdf

<http://www.spread.it/>

Il sito dedicato completamente alle linee guida del trattamento dello *stroke*.

[http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/317/7156/427?max-toshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&title=guideline&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&andorexactfull-text=and&searchid=1080234940765\\_14012&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=1,2,3,4](http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/317/7156/427?max-toshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=1&title=guideline&andorexacttitle=and&andorexacttitleabs=and&andorexactfull-text=and&searchid=1080234940765_14012&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&resourcetype=1,2,3,4)

Un articolo del BMJ che dà le linee guida per applicare le linee guida.

**Marco A. Comaschi**  
Dipartimento di  
Medicina Interna, P.O.  
Genova Ponente, ASL 3,  
Genova

**Corrispondenza**

m.comaschi.usl3@libero.it