

IJPC

Italian Journal of Primary Care

Italian Journal of Primary Care | July 2011 | Vol 3 | No 3 | Registrazione Tribunale di Foggia n. 13/08 | Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, DCB S1/FG

TOPICS:

- Medico di famiglia e psicologia
- Sovrappeso, obesità, stili di vita e alimentazione negli adolescenti
- Ipertensione e insufficienza cardiaca
- Vasculiti primitive
- Orticaria acuta
- Tromboembolismo venoso
- Ipertensione arteriosa nell'anziano
- Cardiopatie congenite
- Aumento ponderale da farmaci
- Alimentazione, diabete, malattie cardiovascolari e cancro
- Problematiche urologiche in geriatria
- Diabete mellito e malattia parodontale
- La comunicazione in medicina generale



IJPC – Italian Journal of Primary Care

Registrazione presso il Tribunale di Foggia n. 13/08 del 7/6/2008

ISSN 2035-7443

Organo Ufficiale della

SIICP – Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie

www.siicp.it

Direttore Responsabile

Daniele Amoruso

daniele.amoruso@siicp.it

Redazione

Vincenzo Contursi

SIICP – Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie

tel +39 080 5061372

fax +39 080 5621010

enzo.contursi@siicp.it

Segreteria e Coordinamento editoriale

Clementina Fiore

tel +39 080 5061372

fax +39 080 5621010

segreteria@siicp.it

Editorial Office

Communication Laboratory s.r.l.

70132 Bari – Strada Bari-Modugno-Toritto 65

tel +39 080 5061372

fax +39 080 5621010

redazione@communicationlaboratory.it

Marketing & Advertising

Communication Laboratory s.r.l.

70132 Bari – Strada Bari-Modugno-Toritto 65

tel +39 080 5053856

fax +39 080 5053814

info@communicationlaboratory.it

Stampa

Industria Grafica Editoriale Gercap s.r.l.

71100 Foggia - Zona Industriale Incoronata

00139 Roma - Via F. Pasinetti 39

Abbonamenti

Spedizione in abbonamento postale - D.L. 353/2003

(conv. In L. 27/02/2004 n. 46) art. 1, comma 1, DCB S1/FG

info@siicp.it

Le richieste di inserzioni pubblicitarie dovranno essere indirizzate ad Edicare Publishing Srl. Benché si presuma che le inserzioni pubblicitarie rispondano ai basilari principi di etica medica, la loro pubblicazione non implica responsabilità da parte del publisher per quanto concerne il contenuto delle stesse. Tutti gli articoli pubblicati su "IJPC - Italian Journal of Primary Care" sono redatti sotto la responsabilità degli autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi degli artt. 11 e 13 del D.Lgs. 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa ed altre pubblicazioni. Il titolare del trattamento dei dati è Edicare Publishing Srl al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione ed ogni altra operazione di cui all'art. 7 D.Lgs. 196/03.

Volume 3, Numero 1, 2011 - Finito di stampare a luglio 2011

The Italian Journal of Primary Care - IJPC is a quarterly journal conceived and produced by professionals on Family Medicine and Primary Care in collaboration with colleagues working in Hospitals or Universities.

IJPC is an independent "peer reviewed" scientific journal, dedicated to clinical research, scientific updating and continuing medical education oriented to the Family Medicine and all professionals working in Primary Care.

IJPC publishes original research, epidemiological and survey studies, professional analysis, reviews, clinical cases, guidelines editorials, position papers, book reviews, theory development and policy.

Author's Guide is available on the journal's website www.siicp.it.

EDITORIAL BOARD

Editor in Chief
Giuseppe Maso

Executive Editor
Giovanni Battista D'Errico

Scientific Editors
Vincenzo Contursi
Antonio Infantino

Associate Editors

Emanuele Altomare Foggia
Giovanni Colucci Taranto
Alfredo Cuffari Roma
Paolo Evangelista L'Aquila

Antonio Moschetta Bari
Antonio Nicolucci Chieti
Luciano Orsini Chieti
Romano Paduano Udine

Alfonso Sauro Caserta
Paolo Spriano Milano
Roberto Stella Varese
Augusto Zaninelli Firenze

Clinical Advisors

Allergology - Immunology
Gennaro D'Amato Napoli

Cardiology
Matteo Di Biase Foggia

Cardiovascular Surgery
Giuseppe Di Eusanio Teramo

Clinical Biochemistry
Mario Plebani Padova

Dietetics and Clinical Nutrition
Giovanni De Pergola Bari

Endocrinology
Francesco Giorgino Bari

Gastroenterology
Massimo Campieri Bologna

Gender Medicine
Anna Maria Moretti Bari

Gender Pharmacology
Flavia Franconi Sassari

Geriatrics
Mauro Zamboni Verona

Hematology
Marco Cattaneo Milano

Infectious Diseases
Elio Castagnola Genova

Internal Medicine
Enzo Manzato Padova

Medical Ethics
Mariano Cingolani Macerata

Medical Psychology
Antonello Bellomo Foggia

Nefrology
Loreto Gesualdo Foggia

Neurology
Paolo Livrea Bari

Oncology
Silvio Monfardini Padova

Orthopedics
Michele D'Arienzo Palermo

Pathology
Eugenio Maiorano Bari

Pediatrics
Alfred Tenore Udine

Pharmacology
Luigia Trabace Foggia

Pneumology
Leonardo M. Fabbri Modena

Psychiatry
Marcello Nardini Bari

Urology
Giario Conti Como

International Scientific Board

Peter J. Barnes UK
Jean Bousquet France
Daniela Cota France
Beverly Cox UK
Mark Davis UK
Jan De Maeseeneer Belgium
Monica Fletcher UK
Kathryn Griffith UK
John Haughney UK
Thomas Hausen Germany

Rob Horne UK
Alan Kaplan Canada
Mark L. Levy UK
Christos Lionis Greece
Anders Ostrem Norway
Susanna Palkonen Belgium
Sarath Paranavitane SriLanka
Mahendra Patel UK
Hilary Pinnock UK
David Price UK

Jim Reid New Zeland
Miguel Roman Rodriguez Spain
Danica Rotar Slovenia
Dermot Ryan UK
Seneth Samaranayake SriLanka
Bart Thoonen Netherlands
Ron Tomlins Australia
Sian Williams UK
Barbara Yawn USA
M. Osman Yusuf Pakistan

National Scientific Board

Maria Grazia Albano Foggia
Francesco Amatimaggio Firenze
Francesco Bartolomucci Bari
Francesco Bogliolo Savona
Francesco Bovenzi Lucca
Marco Cambielli Tradate
Franco Carnesalli Milano
Gilda Caruso Bari
Ermio Caterina Catanzaro
Marco Ciccone Bari
Michelino Conte Potenza
Lorenzo Corbetta Firenze
Nunzio Costa Foggia
Antonio Di Malta Cremona

Giuseppe Di Pasquale Bologna
Simona Donegani Milano
Rosa Donnalioia Bari
Vittorio Fineschi Foggia
Maria Pia Foschino Barbaro Foggia
Dario La Fauci Milano
Walter Ingarozza Firenze
Matteo Landriscina Foggia
Vito Lepore Bari
Maurizio Mancuso Como
Massimo Martelloni Lucca
Mauro Martini Milano
Pietro Nazzaro Bari

Ciro Niro Foggia
Pierluigi Paggiaro Pisa
Gianni Passalacqua Genova
Alberto Pilotto Vicenza
Enzo Pirrotta Roma
Antonio Pugliese Taranto
Vincenzo Rucco Udine
Luigi Santoiemma Bari
Senia Seno Imperia
Giovanni Strippoli Chieti
Anastasio Tricarico Napoli
Gino Antonio Vena Bari
Carmela Zotta Milano

NORME PER GLI AUTORI

INTRODUZIONE

I manoscritti devono essere indirizzati all'attenzione del Dr. Giuseppe Maso, Editor in Chief, e sottoposti esclusivamente per e-mail ai seguenti indirizzi di posta elettronica: segreteria@ijpc.it e giuseppe.maso@ijpc.it.

ISTRUZIONI GENERALI

1. I manoscritti devono essere accompagnati da una lettera indirizzata all'Editor in Chief, che deve contenere i seguenti dati:

- l'indicazione della Sezione per la quale il manoscritto è sottoposto;
- la dichiarazione che il contenuto del manoscritto è originale, non è stato pubblicato e non è oggetto di valutazione presso altre riviste, eccetto che come abstract;
- l'attestazione che il manoscritto è stato letto ed approvato da tutti gli autori;

2. In allegato al manoscritto dovranno essere inviati:

a) dichiarazione di cessione dei diritti alla Casa Editrice in caso di pubblicazione dello stesso, in nome e per conto di tutti gli autori, con firma autografa del primo, [es.: I sottoscritti autori (...), qualora l'articolo in oggetto intitolato (...) venga pubblicato, trasferiscono i diritti d'autore alla Casa Editrice "Edicare Publishing srl"], ed il consenso al trattamento dei dati personali per gli scopi connessi alla pubblicazione dell'articolo;

b) nel solo caso di articoli di ricerca che abbiano previsto la sperimentazione su animali: dichiarazione di conformità, in nome e per conto di tutti gli autori, con firma autografa del primo, con le disposizioni della "Dichiarazione di Helsinki";

c) nel solo caso di articoli di ricerca di "studi clinici controllati" (se pertinente): dichiarazione di approvazione da parte del Comitato Etico della Istituzione di pertinenza, in nome e per conto di tutti gli autori, con firma autografa del primo;

3. Il manoscritto deve essere redatto con un "editor di testo" e salvato in formato ".doc", a spaziatura doppia e margini di 2 cm su ogni lato. Non è consentito l'utilizzo di formato ".pdf";

4. Il manoscritto deve essere redatto in pagine differenti nel seguente ordine:

- titolo (in italiano e in inglese), autori e rispettive affiliazioni, l'autore cui va inviata la corrispondenza con indirizzo postale elettronico e recapito telefonico;
- abstract e parole chiave (in italiano e in inglese);
- testo (in italiano o in inglese);
- ringraziamenti;
- bibliografia;
- tabelle;
- legende delle figure;
- figure;

5. Le pagine devono essere numerate consecutivamente, partendo da pagina 1 con titolo;

6. Allo scopo di mantenere un'adeguata uniformità di stile, la Redazione può se necessario, apportare variazioni linguistiche al manoscritto; queste saranno inviate agli autori per approvazione in fase di revisione delle bozze.

PAGINA DEL TITOLO

La pagina del titolo (prima pagina) deve contenere:

- Il titolo del manoscritto (in italiano e in inglese) senza abbreviazioni; nome per esteso e cognome degli autori, con titolo e istituzione di appartenenza;
- Il nome dell'Istituzione presso la quale il lavoro è stato eseguito, ed eventuale fonte e natura del sostegno finanziario alla ricerca (nel caso di pubblicazione di articoli originali di ricerca);
- Il nome, l'indirizzo postale completo di codice di avviamento, numero di telefono ed e-mail dell'autore cui va indirizzata la corrispondenza (corresponding author) per comunicazioni, bozze e richieste di estratti.

ABSTRACT

1. Gli articoli originali di ricerca devono essere accompagnati da un abstract in italiano e in inglese, contenente non più di 300 parole, strutturato in quattro paragrafi, ciascuno con il proprio titolo, nel

seguente ordine:

- Razionale;
- Materiali e metodi;
- Risultati;
- Conclusioni;

Tutti i dati dell'abstract devono essere presentati anche nel testo o nelle tabelle;

2. Tutti gli altri manoscritti (Casi Clinici, Corrispondenza, Editoriali, Opinioni, Prospettive attuali, Rassegne, Area GPwSI, Educazione Continua in Medicina, EBM, Focus On, Revisioni) devono essere accompagnati solo da un breve abstract in italiano e in inglese di non più di 200 parole;

3. Nell'abstract non possono essere utilizzate abbreviazioni ad eccezione delle unità standard di misura e i simboli chimici;

4. Alla fine dell'abstract devono essere inserite da due a sei parole chiave, selezionate dall'elenco riportato da Medical Subject Headings, National Library of Medicine (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

5. Allegare miniabstract in italiano di circa 50 parole che illustri gli elementi essenziali del lavoro, utile per la stesura dei "Content".

TESTO

1. Il testo può essere redatto in italiano o in inglese;

2. Una lista di abbreviazioni o acronimi utilizzati (es.: ECG, IMA, BPCO, IVS, ecc.) deve essere riportata in una pagina a parte con la loro definizione;

3. Unità standard di misura e simboli chimici devono essere abbreviati secondo le norme indicate in Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals, elaborato dal International Committee of Medical Journal Editors e pubblicate in *Ann Intern Med* 1982;96:766-71 e *BMJ* 1982;284:1766-70;

4. I riferimenti bibliografici, le figure e le tabelle devono essere citati nel testo in ordine progressivo, usando numeri arabi;

5. Il testo deve essere strutturato in paragrafi con relativi sottotitoli. Il testo di articoli originali deve essere strutturato in paragrafi con il seguente ordine:

- Introduzione;
 - Materiali e metodi;
 - Risultati;
 - Discussione;
- 6.** Eventuali ringraziamenti devono essere riportati alla fine del testo, prima della bibliografia.

BIBLIOGRAFIA

1. Le voci bibliografiche devono essere indicate nel testo con numeri arabi ed elencate in una sezione separata, usando la doppia spaziatura, in numero progressivo secondo l'ordine di comparsa nel testo;

2. Le voci bibliografiche a fine articolo devono essere rigorosamente redatte rispettando punteggiatura, spaziatura, corsivi, etc., come da esempio seguente: "5. Craig D, Mirakhor A, Hart DJ, McLroy SP, Passmore AP. A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:460-468.";

3. Citare tutti gli autori se sono 6 o meno di 6, altrimenti citare solo i primi 3 ed aggiungere "et al.";

4. Comunicazioni personali, dati o osservazioni non pubblicate e articoli inviati per la possibile pubblicazione non possono essere inclusi nella lista delle voci bibliografiche, ma possono essere citati solo nel testo;

5. Le abbreviazioni delle riviste devono essere conformi a quelle usate da "Index Medicus, National Library of Medicine".

TABELLE

1. Le tabelle devono essere dattiloscritte a spaziatura doppia su pagine separate, con il numero ed il titolo centrato sulla tabella. Le tabelle devono essere numerate con numeri arabi progressivi, seguendo l'ordine di numerazione con cui sono citate nel testo;

2. Tutte le abbreviazioni riportate devono essere identificate e spiegate in ordine alfabetico sotto alle

tabelle. Anche i simboli usati (asterischi, cerchietti, ecc.) devono essere spiegati;

3. Le tabelle devono essere comprensibili senza ulteriori chiarimenti e i dati non devono essere duplicati nel testo o nelle figure;

4. Per la riproduzione di tabelle già pubblicate è necessario allegare il permesso da parte dell'autore e dell'Editore.

FIGURE

Il termine "figura" si riferisce alle illustrazioni, fotografie, radiografie, scansioni, sonogrammi, diagrammi, grafici, flow chart, algoritmi, ecc.

Si sconsiglia il tentativo di ottenere il permesso di pubblicare immagini dall'Editore originale. Considerate le crescenti difficoltà nell'ottenere i necessari permessi, consigliamo fortemente gli autori di creare tabelle e figure originali.

Le figure devono essere in formato ".ppt" (solo per diagrammi, grafici ed algoritmi; non utilizzabile per immagini importate), ".jpg" o ".tiff" con risoluzione minima 600 DPI. Le figure non possono essere inserite all'interno del testo.

Per ogni chiarimento circa la preparazione di immagini per il manoscritto, contattare Luigi Starace, Art and Photo Director di IJPC, via e-mail: luigi.starace@ijpc.it.

Legenda delle figure

La legenda delle figure deve essere dattiloscritta a spaziatura doppia su pagine separate.

Le figure devono essere numerate con numeri arabi progressivi, seguendo l'ordine di numerazione con cui sono citate nel testo.

Tutte le abbreviazioni riportate nelle figure devono essere identificate e spiegate in ordine alfabetico alla fine di ciascuna legenda. Anche i simboli usati (freccie, linee continue e tratteggiate, cerchietti, ecc.) devono essere spiegati.

Per la riproduzione di figure già pubblicate è necessario allegare il permesso da parte del Publisher.

BREVE BIOGRAFIA

Include una breve biografia di ogni autore (non più di 100 parole). Sintetizza, per ognuno, titoli, formazione professionale e posizione attuale.

SEZIONI DEL GIORNALE

1. Editorials / Editoriali

Articoli e/o commenti che rappresentano l'opinione di ricercatori ed esperti riconosciuti nella comunità scientifica nazionale e internazionale;

2. Articles / Articoli

Sezione riservata alla pubblicazione di articoli originali inviati liberamente ed autonomamente dagli autori, secondo le modalità previste dall'Editore:

a. Case Reports / Casi clinici

Presentazione di casi clinici rilevanti sul piano diagnostico e clinico-gestionale;

b. Clinical Practice / Pratica Clinica

Articoli di esperti riconosciuti, in forma di aggiornamento, revisione e messe a punto, su temi clinici diagnostico-terapeutici e gestionali di interesse per l'attività professionale del Medico di Famiglia;

c. Current Perspectives / Prospettive Attuali

Articoli di esperti riconosciuti su risultati di laboratorio o clinici prodotti con metodi consolidati o innovativi che possono incidere sui percorsi decisionali diagnostico-terapeutici o su ipotesi di lavoro e/o di ricerca che possano stimolare discussione e commenti su temi di interesse generale;

d. Focus On / Approfondimento

Articoli o commenti per l'approfondimento a cura di esperti riconosciuti su argomenti di attualità di interesse generale nei vari ambiti della Medicina di Famiglia;

e. Letters / Lettere

Lettere agli "Editor", contenenti commenti su argomenti o articoli scientifici recentemente pubblicati che abbiano interesse per la pratica clinica del medico di famiglia e per la professione in genere. Gli autori degli articoli citati nella lettera potranno essere invitati dall'editor a rispondere per stimolare la discussione su temi di interesse generale;

f. Original Research / Ricerca

Articoli originali di studi osservazionali e clinici;

g. Points of View / Opinioni

Opinioni di esperti autorevoli in un particolare settore che possano stimolare controversie;

h. Reviews / Letteratura

Articoli di esperti riconosciuti, in forma di estese revisioni, messe a punto e position paper, su argomenti di interesse generale.

Le "Lettere" sono pubblicate in ogni numero di IJPC. Alcune lettere potrebbero essere pubblicate solamente online. Gli autori possono commentare articoli pubblicati o importanti argomenti su tematiche cliniche. Le lettere non dovrebbero superare le 500 parole, con il limite di una tabella o figura e non più di sei riferimenti bibliografici. Le lettere inviate per la pubblicazione su IJPC non devono essere sottoposte ad altra pubblicazione. I possibili conflitti di interesse vanno esclusi prima della pubblicazione.

3. Reviews / Rubriche

Sezione principalmente riservata alla pubblicazione dei contributi scientifici di esperti individuati a cura dei Comitati Editoriale e Scientifico del giornale:

a. Books / Libri

Selezione delle produzioni editoriali italiane e internazionali dedicate alle cure primarie, alla metodologia clinica e sanitaria, alle medical humanities, alla comunicazione e ai cambiamenti della medicina;

b. Continuing Medical Education / Educazione Continua in Medicina

Articoli di esperti riconosciuti in tema di formazione pre-laurea e post-laurea in Italia e nel mondo;

c. Gender Medicine / Medicina di Genere

Articoli ed approfondimenti orientati alle specificità cliniche, biologiche, psicologiche, funzionali, gestionali e socio-culturali della Medicina di Genere;

d. General Practitioner with Special Interests (GPwSIs) / Medico di Famiglia con Interessi Speciali

Articoli di medici di famiglia, con particolare competenza in specifiche aree cliniche (allergologia, cardiologia, dermatologia, diabetologia, gastroenterologia, gerontologia, ginecologia, nefrologia, neurologia, oncologia, pneumologia, reumatologia, ecc.) in forma di revisioni, messe a punto, position paper su argomenti di particolare interesse per la attività professionale del Medico di Famiglia;

e. Guidelines and Evidence Based Medicine / Linee Guida e Medicina Basata sulle Evidenze

Articoli di esperti riconosciuti su Linee Guida ed Evidenze Scientifiche e i possibili riflessi sulla pratica clinica del Medico di Famiglia;

f. Journal & Guidelines News / Notizie da Riviste e Linee Guida

Bollettino di breve e puntuale revisione bibliografica di articoli scientifici e linee guida recentemente pubblicati sulle maggiori riviste scientifiche del panorama internazionale;

g. Medical Humanities / Medicina Umanistica

Argomenti e riflessioni sul mondo della medicina e sulla figura del medico, partendo da prospettive umanistiche, mediatiche e artistiche, più che cliniche e scientifiche;

h. Pointing up / In Evidenza

Sezione dedicata alla divulgazione e promozione di iniziative culturali, editoriali, di ricerca ed in generale di tutto quanto di particolare interesse per le Cure Primarie;

i. Primary Care / Cure Primarie

Commenti ed opinioni di esperti su aspetti di interesse per le Cure Primarie, con particolare riguardo agli aspetti epidemiologici e gestionali-organizzativi della Medicina di Famiglia e della assistenza territoriale;

j. Web References / Riferimenti Web

Selezione di siti web a carattere scientifico e/o divulgativo, italiani ed internazionali, correlati ai contenuti di questo numero, con risorse, utilità e link per l'approfondimento specifico.

Gli articoli indirizzati alla sezione "Rubriche" sono normalmente pubblicati su invito degli "editor"; tuttavia possono essere occasionalmente accettati contributi liberamente inviati all'editor, purché conformi alla linea editoriale del giornale.

4. Info&More / Informazioni

La Sezione rappresenta la finestra del giornale aperta sul mondo medico in generale e delle Cure Primarie in particolare, dedicata ad informazioni di vario genere: politica sanitaria, eventi, world report, news.

GUIDELINES AND SUGGESTIONS FOR AUTHORS

The English version of the authors guidelines is available on the journal's website at www.ijpc.it.

Please provide for scientific and copy editing before submitting the article to the Editor in Chief.

Editorials

Editoriali

- 09** *Giuseppe Maso*
Liberiamo la medicina di famiglia
Let's free the family medicine
- 11** *Vincenzo Contursi*
Perché è nata la SIICP
Why the IISPC's born

Articles

Articoli

Points of View

- 12** *Enzo Pirrotta, Veronica Ingravalle*
Il fattore PSI: un possibile modello multi professionale di gestione delle cronicità.
The Psi Factor: A Possible Multiprofessional Model for the Management of Chronicity

Original Research

- 21** *Giovanni Colucci, Pasquale Iacovazzo, Fedele Pavone, Fabio Robusto, Lorenzo Dell'Aquila, Enza Colucci, Giovanni De Pergola*
Sovrappeso, obesità, stili di vita e alimentazione negli adolescenti della seconda decade di vita. Studio di coorte.
Overweight, obesity, lifestyle and nutrition in the second decade of life. Cohort study
- 27** *Anna Belfiore, Vincenzo Ostilio Palmieri, Elisa Lella, Mariella Frualdo, Sara Cavallo, Claudia Tieri, Giuseppe Palasciano*
Il ruolo dell'ipertensione nello sviluppo dell'insufficienza cardiaca. Studio retrospettivo in una coorte di pazienti ipertesi ambulatoriali
The role of hypertension in heart failure development. A retrospective cohort study in out-patients with essential hypertension
- 34** *Ripalta Colà, Addolorata Corrado, Francesco Paolo Cantatore*
Il paziente con patologia vasculitica primitiva: come riconoscerlo. Studio retrospettivo su 3950 cartelle cliniche di pazienti reumatologici
How to recognize the patient with primary vasculitis disease. A retrospective study on 3950 clinical records of rheumatology patients
- 39** *Nicoletta Cassano, Paraskevi Katsaoui, Sara Del Vecchio, Simona Carpagnano, Ruggiero Filannino, Maria Panaro, Gino Antonio Vena*
Orticaria acuta: studio retrospettivo clinico-epidemiologico in 342 pazienti ospedalizzati
Acute urticaria: a clinical and epidemiological study in 342 hospitalized patients

Clinical Practice

Marco Sassari, Pietro Scicchitano, Antonio Medico, Francesco Mangini, Santa Carbonara, Gabriella Ricci, Gianfranco Mitacchione, Michele Gesualdo, Giovanni Quistelli, Marco Matteo Ciccone, Stefano Favale.

44 **Prevenzione del tromboembolismo venoso: nuove strategie antitrombotiche.**

Prevention of venous thromboembolism: new anti-thrombotic strategies.

Francesco Le Grottaglie

56 **Di quanto va ridotta la pressione arteriosa nell'anziano?**

How much does the arterial pressure need to be reduced in the elderly?

Carmine D'antuono, Matteo Di Biase, Annamaria D'antuono

60 **Difetto Interventricolare Muscolare: diagnosi neonatale e follow up programmato ad 1 anno. Analisi della nostra esperienza.**

Muscular Ventricular Septal Defect: neonatal diagnosis and planned follow up to 1 year. Analysis of our experience.

Giuseppe Rossi, Emanuele Altomare

63 **L'aumento di peso corporeo da farmaci**

The weight gain with drugs

Reviews

Giovanni De Pergola, Serena Bavaro, Antonella Gesuita, Domenico Caccavo, Franco Silvestris

70 **Olio di oliva, noci, cioccolato, vino e caffè: effetti sul rischio di diabete, malattie cardiovascolari e cancro**

Olive oil, nuts, chocolate, wine and coffee: effects on risk of diabetes, cardiovascular disease and cancer.

Focus on

Fulvio Di Tonno, Chiara Mazzariol, Nicola Piazza, Roberto Brugiolo, Carlo Pianon

79 **Problematiche urologiche in geriatria**

Urological problems in the geriatric patient

Alessandro Nisio, Anna Rita Clemente, Antonia Abbinante

91 **Diabete mellito e malattia parodontale**

Diabetes mellitus and periodontal disease

Reviews

Rubriche

Continuing Medical Education

Sara Rigon, Charilaos Lygidakis

95 **La Comunicazione con il paziente in Medicina Generale**

Communication with the patient in General Practice

Reviews

Giovanni B. D'Errico e Vanna M. Valori

99 **Manuale sulle cure palliative**

Info&More

Informazioni

103

Meeting Calendar

A cura della Redazione

Liberiamo la medicina di famiglia

Let's free the family medicine

Giuseppe Maso

Insegnamento di "Medicina di Famiglia", Università degli Studi di Udine

Correspondence to:

Giuseppe Maso, MD

giuseppe.maso@ijpc.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved

IJPC 2011; 3, 3:9-10

Se analizziamo l'evoluzione del nostro modello di Sistema Sanitario in questi ultimi anni, le recenti proposte contenute nel nuovo Piano Sanitario Nazionale e nell'Accordo Collettivo Nazionale per la disciplina dei rapporti con i Medici di Medicina Generale, notiamo come vi sia una crescente limitazione della libertà del Medico di Famiglia nell'esercizio della professione medica che rischia di tradursi in una diminuzione di efficacia dell'intero sistema dell'erogazione delle cure.

I cambiamenti demografici e culturali, la comorbilità, la cronicità, le nuove aspettative e l'aumento della domanda di benessere richiedono dedizione, formazione e sempre più tempo da dedicare all'assistenza ambulatoriale, domiciliare e residenziale. Ma questo tempo, preziosissimo, viene eroso giorno per giorno da un aumento esponenziale dei compiti amministrativi che sovrastano la pratica medica e impediscono di restare al passo con le innovazioni cliniche e professionali.

Nel nostro più che negli altri paesi, i medici hanno perso il controllo sulla loro professione, pilotata da una miriade di norme che impediscono spesso di dare risposte reali ai bisogni della gente. Queste norme intervengono sulla prescrizione farmacologica, sulla prescrizione di accertamenti, sulle certificazioni e su l'organizzazione del lavoro. Al medico di famiglia si attribuiscono funzioni e compiti che, in un sistema gerarchico-normativo come il nostro, sono di fatto impediti dal soffocamento burocratico della professione e dalla obbligata omogeneizzazione delle procedure. Un "libero" professionista che viene remunerato non per i risultati clinici o obiettivi prefissati, ottenuti in un campo di azione definito e riguardanti la salute delle persone assistite, ma per numero di pazienti su un'attività indefinita, che spesso ha a che fare con il

raggiungimento di risultati riguardanti il contenimento della spesa pubblica, la raccolta di dati statistici o, peggio, prestazioni incentivanti di "particolare impegno" che altro non sono se non semplici abilità infermieristiche.

Ciò stride fortemente sia con le "dichiarazioni d'intenti" dei decisori politici che con le direttive dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che indicano nelle Cure Primarie una risorsa indispensabile, auspicandone un progressivo potenziamento organizzativo, per far fronte alla crescente domanda di salute e garantire sistemi sanitari socialmente equi ed economicamente sostenibili.

Infatti il declino della popolazione economicamente attiva e l'aumento delle persone totalmente dipendenti (anziani, malati cronici e disabili) incideranno notevolmente sulla sostenibilità dei nostri Sistemi Sanitari.

Ma il miglioramento delle Cure Primarie prevede innanzitutto un rafforzamento della Medicina di Famiglia, che dovrebbe funzionare come un hub di coordinamento all'interno del complesso sistema delle cure.

Questa necessità contrasta con la crisi attuale della medicina generale in Italia, le cui motivazioni sono molteplici e complesse.

La mancata collocazione accademica e la conseguente assenza della medicina di famiglia tra le specialità universitarie, indubbiamente contribuisce alla crisi ed alla progressiva perdita di identità di questa disciplina.

Lo studente riceve all'università un imprinting specialistico, ed il giovane medico è preparato per una medicina "disease oriented" e fa fatica a capire una medicina "patient oriented"; è preparato

per curare malattie, non persone. Non approfondisce la fase pre-clinica della malattia, la sua presentazione con sintomi atipici e “destrutturati”, il suo aspetto familiare e sociale né tantomeno il suo esito clinico, ancor più se attiene al complesso universo della “cronicità” o della “incurabilità” con il conseguente impatto sul sistema di erogazione delle cure e dell’assistenza.

A differenza di quanto avviene per le altre specialità, la mancanza di un programma di studio accademico priva la medicina generale di un dominio suo proprio e la rende espropriabile di funzioni, compiti ed abilità.

Altro aspetto, non meno importante, riguarda il riassetto organizzativo della medicina generale in un sistema in cui l’ospedale risulta tuttora centrale nel sistema di erogazione delle cure. Si propongono nuovi standard organizzativi (forme associative “complesse”) ma non si tocca minimamente il nocciolo del problema: la qualità delle prestazioni e i compiti reali dei vari livelli di cura.

Il riassetto organizzativo della Medicina di Famiglia, se sposterà la filosofia dell’ospedale spostandola sul territorio, attraverso la gerarchizzazione del lavoro e dei percorsi di cura, rischierà di compromettere definitivamente la vera forza della disciplina: la “continuità relazionale”, la conoscenza del paziente nel suo contesto familiare e sociale. La continuità della relazione tra medico e paziente è l’unico vero “strumento” professionale per poter incidere efficacemente sulle scelte delle persone in tema di salute e malattia e poter contribuire realmente al governo del sistema. Ma tutto sembra andare in una direzione opposta. La continuità assistenziale di cui si parla nei documenti è solo una continuità di gestione, di rimpallo fra specialità, di divisione di compiti. Una ulteriore frammentazione. Questo è quanto è già accaduto con i policlinici nei paesi dell’est Europa (modello Semashko), quanto avviene a Cuba e sta avvenendo nel Regno Unito. Imperi burocratici fatti di prenotazioni, archivi, impiegati e raccolta di dati personali (talmente tanti nei sistemi Beveridge che il governo inglese sta pensando di delocalizzare i servizi in India).

E’ quanto sta accadendo in Italia. Con l’obbligo di trasmettere all’azienda sanitaria le informazioni relative a ciascun paziente in carico (patient summary) la macchina burocratica entrerà nel massimo del privato, nel cuore delle confidenze, delle paure, delle aspettative, delle fragilità di ogni singolo individuo. Sarà a conoscenza di malattie, fattori di rischio e spettanza di vita di ciascuno. Si sostituirà al medico come confidente e come terapeuta. Mentre noi (e i nostri pazienti) perderemo assieme all’autonomia e all’indipendenza professionale il bene più prezioso: la nostra libertà.

Infine la formazione professionale: una formazione di categoria (già orfana di una specialità accademica) basata per il 70% su temi d’interesse regionale, decisa in buona parte da burocrati della Regione e da rappresentanti sindacali, realizzata negli an-

gusti confini distrettuali. Assisteremo ad un ulteriore isolamento della medicina generale all’interno del sistema delle cure, ad una posizione da paria nei confronti delle altre specialità, ad una ulteriore provincializzazione della disciplina peraltro già invisibile dal punto di vista culturale nel panorama europeo.

Al contrario la medicina generale italiana ha bisogno di una grande iniezione di libertà professionale, organizzativa e formativa, ha bisogno di respirare aria interdisciplinare, internazionale ed accademica, per continuare a farsi carico ed assumersi la responsabilità della cura di persone informate e libere.

Perché è nata la SIICP

Why the IISPC's born

Vincenzo Contursi

SIICP – Società Italiana Interdisciplinare delle Cure Primarie

Correspondence to:

Vincenzo Contursi, MD

enzo.contursi@siicp.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved

IJPC 2011; 3, 3:11

La storica “Dichiarazione di Alma-Ata” (International Conference on Primary Health Care, Alma-Ata, WHO-UNICEF, USSR, 6-12 September 1978) definisce così le Cure Primarie:

“L'assistenza sanitaria di base è quella assistenza sanitaria essenziale, fondata su metodi pratici e tecnologie appropriate, scientificamente valide e socialmente accettabili, resa universalmente accessibile agli individui e alle famiglie nella collettività, attraverso la loro piena partecipazione, a un costo che la collettività e i paesi possono permettersi ad ogni stadio del loro sviluppo nello spirito di responsabilità e di autodeterminazione. L'assistenza sanitaria di base fa parte integrante sia del sistema sanitario nazionale, di cui è il perno e il punto focale, sia dello sviluppo economico e sociale globale della collettività. E' il primo livello attraverso il quale gli individui, le famiglie e la collettività entrano in contatto con il sistema sanitario nazionale, avvicinando il più possibile l'assistenza sanitaria ai luoghi dove le persone vivono e lavorano, e costituisce il primo elemento di un processo continuo di protezione sanitaria”.

Elementi fondamentali dell'area delle Cure Primarie sono da sempre quindi l'estensività ed equità nell'assistenza e nell'accesso alle cure, l'integrazione tra attività sanitaria e sociale, la prossimità delle cure ai luoghi di vita dei cittadini, la valorizzazione del capitale umano e sociale a disposizione dell'individuo e la partecipazione della comunità locale e dei cittadini alla programmazione dei servizi e alla valutazione delle attività e dei risultati di salute.

Questi ultimi trent'anni di esperienze condotte nei vari paesi del mondo, sia in paesi sviluppati che in via di sviluppo, di programmi sanitari basati sulla Primary Health Care, hanno portato ad un complessivo rafforzamento dei sistemi sanitari, a costi relativamente contenuti, aumentando l'accesso ai servizi sanitari, soprattutto nelle fasce di popolazione più povere, e migliorando i più importanti indicatori di salute.

Il costante aumento del carico assistenziale legato alla crescente prevalenza delle malattie croniche e dell'età media della popolazione, ha reso ancor più impellente la necessità da parte dei sistemi sanitari

di rafforzare la struttura organizzativa delle Cure Primarie, soprattutto attraverso la incentivazione del lavoro in team all'interno delle forme associative della medicina generale, al fine di poter garantire, grazie alla interdisciplinarietà e alle rispettive competenze, un'assistenza sanitaria efficace, socialmente equa ed economicamente sostenibile. Nel 2008, nel suo World Report finale “Primary Care: Now More than Ever”, la commissione dell'OMS, ricordando che le differenze nello stato di salute non sono frutto del destino ma di scelte politiche sbagliate, ha indicato la Primary Health Care come modello per affrontare le cause sociali, economiche e politiche delle malattie e come la strategia più efficace per affrontare i problemi della salute globale.

Sulla base di queste considerazioni è nata la SIICP-Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie / IISPC-Italian Interdisciplinary Society for Primary Care, nuova Società Scientifica che, superando i confini disciplinari, aggrega tutte le professionalità delle cure territoriali per favorirne una costante interazione scientifica negli ambiti della ricerca, dello studio di modelli organizzativi condivisi e della formazione continua interdisciplinare.

In parte ispirati a quanto sta avvenendo nello scenario scientifico europeo, ed anglosassone in particolare con l'EFPC-European Forum of Primary Care ed il NAPC-National Association of Primary Care, in cui le Associazioni di “Sistema” (Cure Primarie) affiancano quelle disciplinari (Medicina di Famiglia), l'obiettivo di fondo è quello di favorire la più ampia integrazione fra il medico di medicina generale e le altre professioni sanitarie su cui tale sistema principalmente si basa, in risposta alle emergenti esigenze assistenziali, sempre più orientate al lavoro in team inteso come insieme funzionale di figure professionali diverse per competenze ed ambiti clinici di intervento.

L'augurio doveroso di buon lavoro va a tutte quelle persone che, a fronte delle difficoltà contingenti e delle crisi di sistema, non indietreggiano al cospetto di nuove sfide ma sono sempre pronte a “lanciare il cuore oltre la siepe”.

Il fattore Psi: un possibile modello multi professionale di gestione delle cronicità

The Psi Factor: A Possible Multiprofessional Model for the Management of Chronicity

Enzo Pirrotta¹, Veronica Ingravalle²

¹ Medicina Generale, ASL RMB

² Scuola di Specializzazione in Psicologia della Salute, Università di Roma "Sapienza"

Correspondence to:

Enzo Pirrotta, MD
cleide@tiscali.it

Published by Edicare Publishing. All right reserved
IJPC 2011; 3, 3:12-20

ABSTRACT

Within the biopsychosocial model, in connection with a great deal of evidence in which psychosocial aspects are increasingly seen as determining factors of pathology, even today it is often only the PCP who confronts this complexity. Identifying this general rule as one of the preexisting causes of insufficient/unsatisfactory control of chronic pathologies, as seen in the results of Euroaspire or the QUADRI project, the authors, though continuing to operate within the expected medical model, have constructed a multiprofessional team (PCP/Psi) with which to care for the chronic patient. Better control of the management targets has been achieved, as well as greater adherence to a correct lifestyle through the patient's better concordance via a process of "shared decision-making," set in motion by the strategy of a motivational interview. Beyond motivation for change, in our experience, an exploration of the patient's background was also important, as was measurement of his abdominal circumference; because the length of life depends on the circumference of the waist, it's true! But the circumference of the waist also depends on the quality of life, of course.

The authors point out that the psychopathology of everyday life is increasingly confirmed as a cardiovascular, metabolic, or respiratory risk factor, insofar as it generates inappropriate behaviors from which unacceptable management targets result, and they encourage a holistic approach in response to this threat.

Keywords:

Biopsychosocial model; general medicine; modification of lifestyle; psychologically based medical collaboration; adherence/concordance.

RIASSUNTO

All'interno del modello bio-psico-sociale, a fronte delle numerose evidenze per cui sempre più gli aspetti psico-sociali sono fattori determinanti di patologia, ancora oggi è spesso solo il MMG a confrontarsi con questa complessità. Identificando questa prassi come una delle concause dell'insufficiente/insoddisfacente controllo delle patologie croniche, come dai risultati di Euroaspire o del progetto QUADRI, gli autori, pur continuando ad operare all'interno di un modello di medicina di attesa, hanno costruito un team multi professionale (MMG/Psi) con cui prendersi cura del paziente cronico. Si è ottenuto un migliore controllo dei targets gestionali ed una maggiore adesione ad un corretto lifestyle attraverso una migliore adherence del paziente perseguita tramite un processo di "shared making decision" attivato dalla strategia del colloquio motivazionale. Al di là della motivazione al cambiamento, nella nostra esperienza, anche l'esplorazione del vissuto ha assunto rilevanza tanto quanto la misura della circonferenza addominale; spesso non è possibile perseguire vita cm 102 se non c'è . . . vita di qualità! Gli autori rilevano come la psicopatologia della vita quotidiana venga confermata sempre più come un fattore di rischio cardiovascolare, metabolico, respiratorio nella misura in cui genera comportamenti inadeguati da cui targets gestionali inaccettabili e promuovono l'approccio olistico come risposta a questa minaccia.

Parole chiave:

modello bio-psico-sociale; medicina generale; modifica dello stile di vita; collaborazione medico di base- psicologo, adherence/concordance

INTRODUZIONE

L'esplosione delle cronicità e l'affermarsi della medicina basata sulle evidenze stanno profondamente cambiando il momento medico. L'inadeguatezza e la frustrazione del medico che non può guarire ma solo prolungare una malattia, il disagio e "l'ingratitude" del paziente che sa di non poter essere guarito ed infine la tendenza ad applicare protocolli certificati su tipologie di pazienti, trasformando l'atto medico in atto "scientifico" (il rigore delle flow chart) e non più "artistico" (il metodo clinico), si stanno affermando sempre più come fattori capaci di determinare alcuni degli outcome gestionali. Anche se si sta provando ad elaborare un modello, il New Chronic Care Model (Bodenheimer et al., 2002, Coleman et al., 2009)¹⁻², comunque la costruzione di questo (siamo già al NEW!), appare complicata dal fatto che va comunque coniugato ed inserito all'interno del modello biopsicosociale.

Nel mondo di cura del paziente, infatti, le condizioni di salute spesso si sovrappongono a problemi di origine mentale, comportamenti e stili di vita che tendono a creare o esacerbare difficoltà cliniche e portano comunemente i pazienti a sviluppare sintomi da stress correlati. Le cure possono essere compromesse da stress e fattori sociali che ostacolano l'aderenza alla terapia medica, e le differenze culturali tra pazienti e MMG costituiscono un ostacolo supplementare.

All'interno della promozione dei team multidisciplinari caldeggiata dal New Chronic Care Model, instaurare collaborazioni tra MMG e psicologi può aiutare ad abbattere queste barriere sociali, unificare il frazionamento delle cure, identificare soluzioni creative, prevenire frustrazioni, burn out e senso di affaticamento.³

Interventi di tipo psicologico sono essenziali per facilitare stili di vita sani, la prevenzione e cura di sé, nonché la gestione di condizioni croniche come ad esempio diabete, obesità, cancro e problemi cardiaci.⁴

Modello bio-psico-sociale: tutti per uno o chi fa da sé fa per tre?

E' noto che il disagio psicofisico e il management delle cronicità occupano la maggior parte dell'attività del MMG. Un progetto di collaborazione con la Scuola di Specializzazione in Psicologia della Salute dell'Università La Sapienza di Roma⁵ ha previsto la copresenza triennale MMG/Psicologo per cogliere i risvolti psicosociali non espliciti nelle domande dei pazienti e individuare i percorsi per accoglierli e soddisfarli senza ricorrere, magari, ad analisi inutili o a trattamenti farmacologici inappropriati che rischiano la cronicizzazione dei disturbi somatici: era così fatale che lo psicologo incontrasse un gran numero di pazienti cronici. Nel modello di ambulatorio medico da noi proposto, sia il MMG che lo psicologo interagiscono col paziente per tutta la durata della consulenza/vista medica, ognuno riferendosi alle proprie competenze professionali per ascoltare ed intercettare il sintomo sui due versanti corporeo e psicologico. Il risultato è quello di una presa in carico per la prima volta realmente completa del paziente, dove si crea l'opportunità di ri-costruire l'unità psiche-soma che viene meno

in certi casi (alessitimia), attraverso la co-costruzione insieme al paziente di un intervento sulla salute, di promozione, prevenzione o cura.⁶

Il razionale per questa determinazione è insito nella specificità del modello bio-psico-sociale per cui oggi sempre più fattori psicosociali finiscono per diventare determinanti di salute/malattia e la malattia, a sua volta, determina conseguenze psicosociali. In questo modello, la salute non è identificata con assenza di malattia ma è accompagnata da una buona qualità della vita. Vista da questa prospettiva, la promozione della salute, la diagnosi, e il trattamento viaggiano lungo un continuum unico.⁶

Eppure, ad oggi in Italia, l'acclarato ruolo del fattore Psi riesce a strutturarsi in lavoro in team solo all'interno dell'équipe delle cure palliative pur se ha determinato il fiorire di una serie di progetti pilota sul modello del trial DESMOND⁷ che, peraltro, non sono riusciti a diventare sistema. Anche la prevista Area Psi all'interno del Progetto Italiano Casa della Salute⁸ determinava percorsi integrati paralleli e non univoci.

Peraltro, in letteratura, molti riferimenti lasciano immaginare le potenzialità di un intervento integrato di gestione della cronicità:

- La personalità A è considerata un fattore indipendente di rischio cardiovascolare.⁹
- Nel documento ESC 2007¹⁰ di prevenzione delle malattie cardiovascolari si auspica una "sympathetic alliance" ed una "friendly and positive relationship" come un metodo per contrastare il drop out dai salutari stili di vita consigliati, originante dallo status socioeconomico, dall'isolamento sociale, dallo stress al lavoro e/o a casa e dai sentimenti ostili e negativi di ansia, depressione, angoscia.
- Il citato studio Desmond⁷ riporta tra le conclusioni: "A structured group education programme (condotto da uno psicologo col supporto di un CD all'uopo predisposto) for patients with newly diagnosed type 2 diabetes resulted in greater improvements in weight loss and smoking cessation and positive improvements in beliefs about illness but no differences in HbA1c levels up to 12 months after diagnosis." Nella logica inglese del "pay per performance" questi risultati appaiono deludenti; ma nell'ottica italiana del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità la riduzione dello Score di rischio determinata dalla cessazione del fumo o i vantaggi indotti dalla perdita di peso non hanno prezzo.
- La depressione è correlata alla cardiopatia ischemica, gli antidepressivi alla morte cardiaca improvvisa.¹¹
- Le correlazioni tra stress emotivo e Sindrome Coronaria Acuta.¹²
- I desolanti valori percentuali di fumatori e/o obesi tra i post-infartuati registrati dallo studio Euroaspire.¹³
- Il Dipartimento Cardiovascolare con approccio olistico disegnato dal Quaderno della Salute n. 1 del Ministero della Salute come strumento di prevenzione cardiovascolare.

Si potrebbe continuare, ma fondamentale appare la considerazione che, ad oggi, nonostante tutto, la soluzione pensata per rispondere a questa tipologia di pazienti è il counseling del MMG:

soluzione inadeguata per scarsa formazione e disponibilità di tempo da parte del MMG, che ha bisogno di idonee modalità organizzative e che spesso origina paternalismi, compromessi, perorazioni, speranze, inviti, pacche sulla spalla, prescrizione, imposizione, prediche da grillo parlante.... Il tutto all'interno di una relazione "lineare" rivolta esclusivamente verso la prevenzione (etimologicamente: venire prima).

Ma, visti i risultati EUROASPIRE, non sarebbe più funzionale modificare la relazione da "lineare" in "circolare" rivolta alla promozione di salute (etimologicamente: andare verso che comporta un fare con e per qualcosa/qualcuno)?

A questa domanda, nella consapevolezza di "quanta vita c'è" dietro un malato cronico, abbiamo voluto rispondere ponendo un obiettivo secondario al modello studio medico integrato con lo Psicologo⁶, allargando la presa in carico non solo al disagio tout court ma anche alla malattia cronica.

Quattro occhi vedono meglio di due.....ma talvolta ci vuole la moviola

Il follow-up ideale del paziente con malattia cronica (cfr. Progetto IGEA per Diabete Mellito) prevede che sia attivato un modello di medicina proattiva in grado di predisporre controlli schedati, come da protocollo. Nella realtà, peraltro, continua ad essere predominante un modello di medicina di attesa da cui origina una relazione malata: il paziente vorrebbe avere le risposte a tutte le sue domande perché chissà quando ritornerà e, dall'altra parte, il medico avverte la responsabilità del momento perché chissà quando lo rivedrà. La medicina di opportunità, poi, laddove si dovrebbe riportare l'attenzione su un problema diverso da quello che aveva determinato l'incontro, si scontra evidentemente con l'assenza di mandato da parte di un paziente, nella migliore delle ipotesi in fase pre contemplativa (il paziente contraente e non più beneficiario) descritto brillantemente da Ivan Cavicchi.¹⁴

In queste condizioni il counseling finisce per fare la fine del seme, metafora della parola di Dio nella parabola evangelica, che (perfino lei!) non riesce a dare frutti se il seme viene mangiato dagli uccelli o disperso dal vento.

La pre-contemplazione di cui sopra ci riporta alla prassi e alla teoria del colloquio motivazionale da cui origina, per esempio, la strategia delle cinque A (Ask, Advice, Assess, Assist, Arrange). Si pensi ai tanti corsi di aggiornamento organizzati e alle tante risorse destinate dalle ASL in merito, nell'ambito delle campagne antifumo, nella speranza che un MMG formato alla tuttologia poi risolva effettivamente tutto: il medico dittatore assoluto del modello bio-psico-sociale! L'impressione, se ci guardiamo alle spalle, è che abbiamo prodotto, nella migliore delle ipotesi, un volontario dilettante armato di una tabula non proprio rasa e che dovrebbe operare al posto di uno psicologo professionista competente sulla relazione di aiuto (rapporto mente-corpo e teoria dei neuroni specchio).¹⁵

La necessità dell'adozione di un approccio psicosociale alla salute

viene fortemente sentita tra i medici di famiglia, ma i medesimi si ritengono scarsamente adatti a tale funzione per i seguenti motivi:

- a) limiti di tempo;
- b) possibili ostacoli ad una interazione più "personale" per la presenza di dinamiche conflittuali con il paziente relative alla compliance ai trattamenti e alla certificazione per malattia;
- c) possibile riluttanza del paziente ad intraprendere un dialogo con il medico ad un livello più personale perché sentito in contrasto con il suo ruolo nell'esame fisico e nella prescrizione di farmaci;
- d) formazione insufficiente.¹⁶

L'importanza del contesto e/o del modello: medico di fiducia o fiducia nel medicare?

Abbiamo sempre trovato utile, in questa esperienza, avere in mente l'immagine ideale del medico di famiglia descritta da Robert Louis Stevenson, "...discrezione sperimentata da centinaia di segreti, tatto assicurato da migliaia di momenti di difficoltà e, soprattutto, un atteggiamento caratterizzato da coraggio e da una disposizione di spirito eraclea". Nello stesso tempo, però, è salutare avere in mente anche un ideale di cattivo medico, e il dottor Startsev descritto da Anton Cechov ne è il candidato migliore: "Quando entrava nell'ambulatorio, egli perdeva abitualmente la sua pazienza e sbatteva violentemente il suo bastone per terra. - La prego di limitarsi a rispondere alle mie domande - gridava in modo scortese rivolto ai pazienti - E meno parole!".¹⁷

Così come riteniamo utile leggere alcuni passi di letteratura dedicata da Balint alla relazione medico-paziente: "*Il mio primo compito, perciò, è di formulare il problema che stiamo per esaminare. Eccolo, brevemente: perché succede così spesso che, nonostante i più sinceri sforzi da entrambe le parti, il rapporto tra medico e paziente è insoddisfacente, e persino causa di infelicità? O, in altre parole, perché succede che il farmaco "medico", nonostante una prescrizione apparentemente scrupolosa, non funziona come era stato previsto? Quali sono le cause di questo indesiderabile sviluppo, e come lo si può evitare?*".¹⁸⁻¹⁹

Diagnosticando eventuali malattie, seguendo i pazienti nelle cure, indirizzandoli verso terapie e visite specialistiche adeguate e insegnando loro a giocare d'anticipo attraverso la prevenzione, il medico di famiglia riveste un ruolo fondamentale all'interno del panorama di tutela della salute dell'individuo. Egli è, di fatto, il "medico della persona", nel senso che deve conoscere e ricordare la storia di ogni suo assistito: i punti deboli e i punti di forza del suo organismo; le malattie avute nel passato e in famiglia, le caratteristiche psicologiche ed anche il contesto ambientale nel quale queste ultime si sono evolute. Ciò significa che il medico di famiglia ha una visione d'insieme della persona che lo specialista non può avere, e questo evidenzia l'importanza di un'azione sinergica tra la medicina generale e quella specialistica. Ma soprattutto in ambito di salute mentale, quello che purtroppo accade è che la richiesta di collaborazione psicologica avviene solo quando, per le caratteristiche del disturbo o l'atteggiamento del paziente,

il medico si trova in difficoltà ad utilizzare i suoi strumenti tradizionali, (laddove, per esempio, la strategia delle cinque "A" o la "friendly and positive relationship" risultasse inadeguata). Si determina così quello che Renzo Carli ha definito "fallimento della colusione". Esempi sono il disagio psichico esplicito, una mancata aderenza al trattamento da parte del paziente, malattie poco curabili. E' molto raro invece che l'intervento dello psicologo venga richiesto nelle fasi iniziali della malattia fisica, quando la sua efficacia sul decorso potrebbe essere notevolmente maggiore, e ancor più raramente quando sono disponibili trattamenti medici efficaci (nonostante la dimostrata utilità di un intervento combinato).⁶

Eppure, noi MMG saremmo medici di fiducia e libera scelta! Peraltro la fiducia che si chiede ai pazienti non ha uno scopo pratico nel momento in cui nasce, ma se ci si attiene ai fatti e ci si pone in un'ottica pragmatica, ci si accorge che maggiore è la fiducia, e maggiore è la soddisfazione del paziente, la sua adherence e la continuità della cura. Ma come si può aver fiducia di un medico che sa "un po' di tutto"? Questo non entra in contraddizione con una politica della medicina di rete? In presenza di un paziente fiducioso è possibile che il medico riesca ad impostare un rapporto in cui l'attesa e lo sviluppo dei fatti clinici trovino uno spazio senza la necessità di ricorrere ad esami di laboratorio dal significato esclusivamente difensivo. In questo modo si produce un abbattimento dei costi e si favorisce una osservazione della storia naturale della malattia; se si riduce la pretesa di guarire subito o di non ammalare affatto o di non morire mai, l'atmosfera diventa meno affannosa. La letteratura ci insegna che quando un paziente diffidente non accetta di stare a vedere che il suo malessere prenda una forma comprensibile (non si dimentichi che il 40% dei problemi in MG sono indifferenziati e non classificabili), cercherà altri medici ed altri esami, entrando in un "doctor shopping" che innalzerà i costi ed il malessere di entrambi i protagonisti del rapporto. I pazienti che non ricevono una diagnosi e restano sospettosi, peggiorano la loro ansia temendo di essere affetti da malattie gravi; in queste circostanze, oltre l'aumento della spesa pubblica, esiste il rischio di un danno jatrogeno prodotto da esami superflui. La fiducia aiuta il paziente ad accettare il modo in cui il MMG gli spiega le notizie relative alla sua salute e consiste nell'accettare di farsi convincere ad una decisione piuttosto che ad un'altra. Un paziente consapevole decide di farsi convincere, di fidarsi, di affidarsi; secondo questa accezione la fiducia perde il suo tradizionale carattere istintivo per acquisirne uno consapevole. Consapevolmente si può scegliere di dipendere in parte da un'altra persona senza mai abbandonare la guida di sé in un moto alternato di delega e di deroga, in un processo condiviso e intersoggettivo.

Nel corso della vita, molti stati quali l'immatunità, la malattia, la vecchiaia, rendono deboli dal punto di vista fisico o psicologico e quindi dipendenti; tuttavia il malato ambulatoriale ancora padrone delle sue capacità di discernimento, a differenza del malato ricoverato in ospedale, mantiene un possesso della sua persona

che gli permette di concedere la fiducia conservando la consapevolezza di sé e del proprio stato. La fiducia si concede consapevolmente sotto continuo controllo e perché progredisca deve essere mantenuto un alto livello di informazione e di comunicazione tra le parti: il medico che rende partecipe il paziente, ne aumenta la competenza, la consapevolezza di sé, ne evita la soggezione e ne promuove la capacità di assumere responsabilità nella cura della propria salute. La differenza tra la fiducia e la dipendenza consiste nella valutazione realistica delle aspettative. Riassumendo, il paziente fiducioso è convinto che il medico comprenda qualcosa dei suoi problemi, spera nel processo terapeutico e pensa che se prenderà parte al processo clinico potrà guarire; è uno che riconosce i limiti del suo interlocutore, non lo considera onnipotente, sviluppa il suo sentimento attraverso un graduale esame dei dubbi, non attraverso una speranza illimitata di effetti portentosi;²⁰ se lo possono accettare i pazienti perché non il SSN?

La difficile realtà dell'ipertensione arteriosa resistente : ... alla moglie , ma anche ai ricoveri utili!

La somma di due competenze professionali: ecco cosa è stato offerto al paziente cronico in un setting dove veniva motivato al cambiamento del lifestyle ed al raggiungimento dei targets gestionali con approccio specifico a seconda del vissuto, omnicomprensivo e finalizzato ad utilizzare ogni risorsa interiore ed esteriore.

Abbiamo constatato⁶ che la semplice presenza dello psicologo abbia "liberato" il paziente da una relazione standard portandolo a rivelare particolari sconosciuti. E' diventato così più facile contrastare, almeno in parte, quegli ostacoli al cambiamento identificati dall'ESC e sopra citati. E la vera sorpresa è stata scoprire che perfino contro la familiarità, un fattore di rischio considerato imm modificabile, si può fare qualcosa utilizzando la risorsa famiglia. L'esempio della Signora S.P., mamma cuoca e nutrice, cui il marito diabetico ed il figlio addebitavano il proprio sovrappeso (in una famiglia di obesi anche il gatto è obeso, scrive Giampaoli, 2006)²² e che, adeguatamente motivata a superare i suoi "complessi di colpa materni", è diventata poi il volano dell'educazione alimentare vanificando l'alibi dei relativi e finendo per promuovere la loro salute, è solo uno spunto per auspicare che una medicina di famiglia sostituisca una medicina genericamente generale o peggio di base che tanto riporta ai LEA.

Così, i tabulati di spesa, elaborati dalla Regione Lazio a carico dell'autore, finiscono per diventare un indicatore più certo, solido e neutro rispetto al numero di persone che dichiarano di avere smesso di fumare, o di avere incrementato l'attività fisica (e che magari, talvolta, lo fanno davvero!).

Da questi tabulati relativi al primo trimestre 2010 in confronto al primo trimestre 2009 risalta un incremento della prescrizione delle statine (dal 36 al 41% degli assistiti), un incremento della prescrizione degli antiipertensivi e delle insuline ed un vero boom nella prescrizione dei presidi (+ 160%). Crediamo si possa concludere

che l'approccio olistico multidisciplinare abbia migliorato la persistenza e l'appropriatezza della terapia, nonché il ricorso all'automedicazione: e tutto ciò solo attraverso l'implementazione dell'attenzione a sé stessi. Al riguardo significativo appare il fatto che è diminuito il peso del 22% dei malati cronici intercettati e trattati; ed il 5% ha smesso di fumare.

A proposito di attenzione a sé, l'esperienza ha dimostrato che il vissuto impatta sulla responsabilità al trattamento ed ha identificato tre momenti topici da affrontare con attenzione perché generatori di instabilizzazione: il pensionamento, la "separazione" da un membro della famiglia, la morte dell'amico/collega/parente più o meno improvvisa o annunciata.

Il perseguimento dei targets gestionali "regardless of how" è una delle mission della Medicina Generale ma spesso trasforma la relazione in un ragionieristico bilancio dare/avere: una mezza dose in più, cento calorie di meno, una consulenza in più, un chilo di meno, un passo in più verso i 10.000 giornalieri, un centimetro in meno di CV.....

Ma se l'ipertensione è resistente allamoglie?

CASO CLINICO

Febbraio 2008: Ruggero è un uomo di 72 anni, ex benzinaio, serio, scrupoloso, attento alla sua salute, gentile, educato e pragmatico. Sposato con Eugenia da 48 anni, ha 2 figlie, entrambe sposate con figli; la figlia minore ha 2 bambini piccoli (con cui Ruggero trascorre molto tempo) ma vive un matrimonio infelice perché il marito "molto chiuso e possessivo" non gradisce la vita in comune con i suoceri (vivono a 100 metri di distanza) e le ha perfino fatto cambiare medico per non condividere scelte o consigli. La figlia grande invece vive ossessivamente il "IV comandamento".

Fino alla visita precedente eravamo abituati a vedere Ruggero previa richiesta di appuntamento ad personam: "devo chiudere prima il mio distributore di benzina e poi, se lei può...; sa la mia pressione, il mio cuore ma devo lavorare...forse lascerò l'impianto a mio nipote!".

Ruggero è un iperteso da trenta anni, tutto considerato in buon controllo, ma con reperto elettrocardiografico di blocco di branca sinistra ed ipertrofia ventricolare sinistra, una creatinina ai limiti, ed una dislipemia familiare trattata da sempre con statine.

Si presenta a sorpresa un giovedì mattina all'apertura, fuori appuntamento: è in attesa da un bel po'. Appare stravolto, teso, pallido, sudato, sofferente; chiede scusa ma fa capire che avrebbe piacere di essere comunque visitato presto. Accettiamo la richiesta data l'età e per quella che appare un'urgenza. Ci racconta che la compagnia petrolifera lo ha "messo alla porta" da un giorno all'altro non potendo derogare ulteriormente dalle regole relative all'età. Da allora non dorme, è furioso, "non ha pace" e presenta dispnea per sforzi modesti. Il MMG rileva tachicardia con extrasistolie, effettua un ECG a scopo non tanto difensivo quanto "terapeuticamente tranquillizzante" ben conscio delle scarse informazioni ricavabili ai fini di ischemia, non rileva segni di scom-

penso e registra valori pressori di 190/110 mmHg.

Ruggero appare molto ansioso: l'ECG non ha sortito effetto tranquillizzante; la psicologa riceve risposte formali ad alcune domande e non si riesce a fare altro per il momento che richiedere analisi cliniche, dare consigli generici e prenotare una visita programmata per la settimana successiva per non perdere il contatto col paziente. La settimana successiva, inaspettatamente, Ruggero arriva accompagnato dalla moglie Eugenia e dalla figlia maggiore: si sente male, l'affanno è peggiorato, è comparso qualche dolore al petto, il monitoraggio domiciliare della pressione arteriosa è "disastroso" ma le analisi sono eccellenti. Non sa cosa gli sta capitando, non capisce perché, teme che il pensionamento possa diventare l'anticamera della morte, non ha progetti per il futuro, non ha desideri; la figlia e la moglie chiedono il ricovero. Il medico e la psicologa approfondiscono, ciascuno dal loro punto di vista, il vissuto di Ruggero chiedendogli di raccontare un po' come si stia svolgendo la sua vita dopo il pensionamento...

Viene fuori il ritratto di un uomo che esce la mattina per comprare il giornale e poi sta sempre seduto in attesa delle 17 quando arrivano i nipotini per fare i compiti con lui: di uscire ulteriormente non se ne parla perché poi bisogna "cambiare le pattine". Ad una richiesta di precisazioni da parte della psicologa, un fiume in piena. La moglie che gli prepara una colazione spartana, che lo fa uscire 40 minuti per passeggiare perché gli fa bene, ma non deve stancarsi, deve tenere le pattine in casa perché ha passato la cera, ecc... Un fiume in piena a stento arginato dagli interventi di moglie e figlia "Zitto, ma che dici, questo non c'entra niente, bel ringraziamento per come ti curo".

Il cambio di scena è repentino: ora lui appare sereno, ma loro sono cianotiche e congeste e rivelano che anche loro stanno male, non digeriscono, hanno i bruciori di stomaco: come scherzosamente l'abbiamo definita "una bella guerra dei Roses".

Il medico interviene dicendo che ha bisogno di molto silenzio per ascoltare attentamente il cuore di Ruggero al fine di valutare/programmare un ricovero e la psicologa coglie l'occasione per invitare nell'altra stanza le due donne "così mi spiegate meglio". Ruggero esce dopo pochi minuti con un rinforzo della terapia antiipertensiva (la prescrizione di un betabloccante) e un nuovo appuntamento fra quindici giorni; aspetterà più di un'ora prima di rivedere le sue donne, impegnate con la psicologa. Nella stanza accanto la psicologa ha avuto intanto modo di approfondire la situazione familiare, soprattutto dal versante della moglie Eugenia. Dal colloquio emerge una donna molto fragile, ansiosa, concentrata soprattutto sulla famiglia; in particolare non vuole far preoccupare la figlia e per questo cerca di tenere tutto sotto controllo. Il confronto di madre e figlia con la psicologa, la possibilità di parlare del loro rapporto e del rapporto con il padre, nonché delle loro reciproche preoccupazioni, ha permesso di rompere un circolo vizioso di continui controlli e pressioni (nel doppio senso psicologico e fisico) che stavano in qualche modo opprimendo tutto il sistema. Nel colloquio emerge la necessità di stabilire un nuovo

equilibrio dinamico all'interno della famiglia con possibili effetti sulla salute di tutti.

Infatti, come più volte abbiamo ribadito, psiche e soma non sono separabili, i sintomi che sentiamo sono spesso segnali che il corpo invia e che meritano di essere presi in considerazione, così come sta accadendo al marito; si propone di leggere le alterazioni della pressione di Ruggero come un segnale di una difficoltà nell'affrontare i cambiamenti che la vita propone (repentino pensionamento, nuova situazione familiare). Un segnale che in qualche modo esprime le difficoltà anche delle altre componenti della famiglia, che peraltro anche loro presentano qualche disturbo somatico. La psicologa propone una diversa lettura della situazione: che un marito in casa possa non essere un pensiero in più ma una risorsa: ora la Eugenia non è più sola a prendersi cura di tutto ma ha un marito a tempo pieno con cui condividere gioie e dolori; forse si può aprire un nuovo capitolo della loro vita insieme, una seconda luna di miele.

Anche la figlia rimane colpita, lentamente si rilassa e comincia a sostenere l'azione della psicologa tranquillizzando la madre sul fatto che lei è in grado di pensare a se stessa e le farebbe piacere vederla più serena e indipendente. Insieme si riflette su cosa significa prendersi cura di sé e dell'altro ed emergono prospettive nuove: non solo ricordare all'altro di prendere una pillola in più o in meno, ma fare una passeggiata insieme per il piacere di godersi il panorama, o mangiare una pizza fuori per non stancarsi e recuperare il rapporto che li ha tenuti insieme per tanti anni! L'ipotesi del ricovero viene del tutto accantonata.

Sono seguiti due anni e mezzo splendidi. I due hanno fatto perfino le vacanze! Ed hanno rispettato tutti i controlli programmati, sempre in due e sempre scegliendo di venire in studio il martedì pomeriggio, quando sapevano di trovare il medico e la psicologa. Ben presto il betabloccante non ha avuto più senso alcuno.

Settembre, due anni dopo: I due accedono alla visita con un regalino acquistato sul luogo delle vacanze. Lei appare felice ma Ruggero è un po' teso perché non sa spiegarsi "i vuoti di testa ed il cuore che batte lentamente" e poi "non sopporto il caldo che mi ha fatto quasi svenire". Nel mentre la psicologa continua ad intrattenere Eugenia (la moglie), il medico rileva una bradicardia ed effettua, stavolta per propria tranquillità, un ECG da cui ritmo sinusale con frequenza 40, BAV I grado (PR 0,26) associato al solito BBS completo ed a qualche battito ectopico; la PA era 144/78. Il medico non è tranquillo e propone una valutazione ospedaliera ma, sorpresa! Questa volta la moglie è contraria: "Ruggero sta tanto bene; deve essere stato il caldo terribile di Agosto...". La psicologa, interpretando la difficoltà del momento relazionale, interviene riscuotendo il credito accumulato nelle occasioni precedenti: "se stavolta il dottore pensa che sia utile...; la volta scorsa non era necessario ed abbiamo potuto lavorare bene; stavolta non potrei avere campo libero perché non ho il mandato del dottore."

Un po' scettici, i due sono andati in ospedale e...si è scoperta,

dopo il ricovero, oltre al blocco atrio-ventricolare, una trombosi carotidea sinistra sostenuta da una placca disomogenea, irregolare ed ulcerata estesa per 2,5 cm ostruente il lume per l'85%, con indicazione alla chirurgia (sei mesi prima era stata segnalata solo una placca eccentrica, mista che si estendeva all'interno per circa 16 mm determinando stenosi di grado moderato del lume).

Ovviamente non tutti sono Ruggero. Il diabete mellito di Mauro, ad esempio, continua ad essere scompensato perché lui, di personalità un po' dipendente, si deve occupare della gestione del follow up del tumore della moglie e delle pratiche di separazione della figlia e non ha tempo per sé. Così la pressione arteriosa di Stefania non è esattamente a target nonostante tutto perché il marito è precario e lei in part time per assistere la mamma con demenza. Eppure, se la salute dei precari è precaria (VII Rapporto CEIS PTV)²² ed i precari si rivolgono al medico di famiglia, secondo le famigerate istruzioni per l'uso della Falcetti, qualcosa bisogna pur fare!

L'insostenibile pesantezza dell'essere..malati: e cronici per giunta!

Una cosa che accomuna tutti, e in particolare gli anziani, è l'attenzione che riservano al loro corpo ed alla medicina, nella speranza di rimedi sempre nuovi, ma purtroppo molte volte nei loro confronti viene praticato un eccessivo accanimento terapeutico. Illich²⁴ ha efficacemente dimostrato come la medicina abbia ormai pervaso la nostra vita. Molti momenti del vivere quotidiano quali la crescita, l'educazione dei figli, l'affrontare le difficoltà, la prevenzione del crimine, la tristezza, l'ambizione, la malattia e la stessa morte ricadono nella voce "salute fisica e mentale". Capitoli interi dell'esperienza umana sono stati sottratti al dominio della "saggezza personale" e della "coscienza individuale" per essere trasferiti all'impero della medicina e da qui al determinismo biologico ed alla alta efficienza tecnologica.²⁴

Sono state di fatto coniate delle nuove malattie fisiche, le "proto-malattie". Queste non provocano né sintomi né sofferenze, ma sono di fatto considerate estremamente pericolose perché possono evolvere in vere malattie. L'ipertensione arteriosa è una "proto-malattia" così come l'osteoporosi, l'ipercolesterolemia, gli aneurismi aortici, la poliposi del colon e la stenosi carotidea. Formulare una diagnosi precisa, prima di qualsiasi trattamento, è uno dei momenti fondamentali della "moderna" medicina. Grazie a mezzi tecnici a disposizione, questa diagnosi consiste spesso nel "vedere" direttamente il processo patologico. Ma cosa fare se ci s'imbatte in anomalie dovunque si guarda? È questo, molte volte, il caso del paziente anziano o del paziente cronico. Uno dei fini della medicina è quello di alleviare la sofferenza e di aiutare a guarire. Una buona diagnostica fondata sulla conoscenza della fisiologia è sicuramente un buon sistema per raggiungerla. Ma nella medicina moderna è più prestigioso comprendere che capire. A causa dell'eccessiva medicalizzazione i medici hanno visto il loro

ruolo assumere una tale estensione ed un carattere talmente tecnico che li costringe a non poter più assicurare il loro compito professionale primario: alleviare la sofferenza.²⁵⁻²⁶

Ma se è importante trovare un nuovo modello è ancora più importante colmare il fossato tra ciò che noi facciamo e quello che noi sappiamo; avere consapevolezza della profonda dissociazione che esiste tra la nostra retorica scientifica ed il nostro desiderio di alleviare la sofferenza. Un tale modello dovrà far comprendere al medico che ogni persona è unica, che ognuno muore, che il conforto ed il benessere sono essenziali, che i trattamenti medici possono determinare incommensurabili effetti avversi; e questo comporta l'essere disponibili a fare dei compromessi in funzione delle circostanze ed a trattare senza fare necessariamente una diagnosi.²⁷

Nella letteratura specialistica odierna il rapporto medico-paziente è considerato uno strumento tecnico di grande rilievo in ogni genere di attività clinica.²⁸⁻²⁹⁻³⁰

Ciò è dovuto al fatto che una buona relazione medico-paziente agisce come fattore curativo poiché influenza direttamente o indirettamente l'intero spettro dei processi e delle attività coinvolte nell'agire clinico ed in particolare i risultati ottenuti nel processo terapeutico.³¹⁻³² Si può affermare che il medico è l'agente che nella relazione può rendere questo fattore operativo, in modo adatto alla sua obiettività clinica.³³⁻³⁴ Un atteggiamento positivo e recettivo alle componenti emozionali da parte del medico,³⁵⁻³⁸ implica lo sviluppo di capacità di ascolto e osservazione³⁶ che assicurano il contatto psicologico con il paziente (relazione interpersonale) e con sé stesso (relazione intrapersonale), ma che come abbiamo già sottolineato non sono previste nella formazione medica. Queste capacità, però, sono le basi del terzetto terapeutico di ogni atto medico: "Sapere come essere", "Sapere come ascoltare", "Sapere come agire".³⁵

Il primo elemento equivale ad affermare che la relazione Medico-Paziente è uno strumento diagnostico che rende possibile l'investigazione sui segni della malattia. Contemporaneamente è un fattore terapeutico che permette l'investigazione della vita emozionale del paziente e un metodo di impostare la migliore relazione possibile. Il medico lavora nell'area della soggettività e dell'oggettività. Il secondo elemento investe l'area della comunicazione sia verbale che emotiva. Il terzo elemento "Sapere come agire" delimita l'area degli atti medici terapeutici in cui si trattano i sintomi e si contengono le ansie del paziente. Infatti, sia il medico che il malato avranno esperienza dell'ansia malgrado le loro differenti personalità, capacità, conflitti, limiti, risorse etc.; entrambi sono uniti di fronte alla malattia nel loro sforzo di vincerla. L'ansia del paziente è centrata sulla malattia stessa ed ogni realtà oggettiva che la riguarda, compreso il contesto sanitario. L'ansia del medico sorge dalla sfida clinica e da tutto ciò che vi è associato, come la relazione con il paziente e la sua famiglia, le risorse e le abilità proprie del medico. Ovviamente la questione di come i fattori psicologici agiscono nella relazione Medico-Paziente avrebbe tante

risposte quanti sono gli incontri che tra curante e malato hanno luogo, specialmente se ciascuna relazione di questo tipo è considerata unica e irripetibile.³⁷

In questo contesto abbiamo trovato un ulteriore rinforzo al lavoro in comune da noi svolto in questi 3 anni, come anche esemplificato dal caso riportato. Di fatto, la copresenza e compartecipazione ha arricchito la competenza di ciascuno in una misura che appare difficilmente ottenibile in altro modo. Il MMG ha potuto approfondire le sue conoscenze sull'impatto di dinamiche relazionali ed emozionali sulla salute e la malattia; la psicologa non solo ha imparato molto sugli aspetti organici dell'essere umano, ma ha anche avuto la possibilità di essere testimone di conflitti ed altre problematiche al momento della loro origine, e di sperimentare l'efficacia (molto superiore a fasi più tardive) del suo intervento in tali situazioni; inoltre, ha avuto la possibilità di entrare in contatto con un numero di situazioni di vita impensabile in qualunque altro tipo di attività psicologica.

CONCLUSIONI

Il medico di famiglia opera all'interno del modello biopsicosociale ed è responsabile del processo di cura del paziente. La valutazione multidimensionale compresa tra i compiti del MMG e la possibilità di assunzione da parte dello stesso di operatori sanitari non medici (infermieri, OSS, tecnici della riabilitazione...), in qualche maniera sanciscono che cura del paziente è cosa diversa dalla terapia del paziente, e che la necessità di rispondere ai nuovi bisogni con nuovi modelli di team working origina necessariamente nuovi modelli relazionali. Siamo costretti peraltro a rilevare che le risposte fin qui recepite dall'Accordo Collettivo Nazionale sono risposte ad un modello bio-sociale che sembra non contemplare il fattore psi. Questo nostro contributo, nel ribadire che una buona relazione migliora l'aderenza del paziente alla terapia ed aumenta la consapevolezza della malattia realizzando effettivamente l'approccio "patient centered" così perorato dal Chronic Care Model, tende a dimostrare l'efficacia del fattore psi ed invita a sfuggire dalla tentazione del bipolarismo bio-sociale che di fatto spezzerebbe l'unità psiche-soma trasformando ogni persona in paziente tout court. Come diceva il dottor Knock nel libro *Il Trionfo della Medicina*: "Di che cosa soffre?". Un lavoro congiunto medico di famiglia/psicologo della salute è apparso quindi utile nel fornire la possibilità di esplorare e chiarire il significato di disturbi fisici o di altri problemi portati all'attenzione del medico. La possibilità di un accesso diretto ad uno psicologo, in assenza di qualunque filtro e senza la necessità di una richiesta specifica e formale da parte del paziente, è apparso un ulteriore punto di forza. L'integrazione di conoscenze mediche e psicologiche sui diversi casi esaminati ha permesso un approccio olistico, approccio che ha consentito non solo di affrontare più adeguatamente e tempestivamente patologie al loro esordio ma ha migliorato l'aderenza ai trattamenti dei pazienti affetti da patologie croniche. Il lavoro in comune per diversi anni ha arricchito la competenza della coppia di professionisti interessati in una misura

che appare difficilmente ottenibile in altro modo. La speranza e l'impegno, a questo punto, vanno nella direzione di riuscire a trovare un interlocutore politico interessato all'iniziativa, che finora è mancato, in modo da trasformare un lavoro volontario e a termine, facente parte di un processo formativo, in una pratica riconosciuta e retribuita, in modo anche da poter avere accesso ai dati sulle eventuali diminuzioni (che noi riteniamo rilevanti) di spesa sanitaria derivanti dall'inserimento dello psicologo.³⁸

RINGRAZIAMENTI

Ringraziamo il Prof. Luigi Solano, Università di Roma "Sapienza", per la scrupolosa e paziente collaborazione alla stesura dell'articolo, ma soprattutto per aver permesso questa esperienza all'interno del progetto di ricerca e per aver seguito con "curiosità da bambino" questo aspetto dello studio governandolo con attente supervisioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Bodenheimer T., Wagner E. H., Grumbach K. (2002), Improving Primary Care for Patients With Chronic Illness, The Chronic Care Model, Part 2, Journal of the American Medical Association, 288, 1909-1914.
2. Coleman K., Austin B. T., Brach C., Wagner E. H., (2009), Evidence On The Chronic Care Model In The New Millennium, Health Affairs 28, no. 1, 75-85.
3. Holleman, W. I., Bray, J. H., Davis, L., Holleman, M. C. (2004), Innovative ways to address the mental health and medical needs of marginalized patients: Collaborations between family physicians, family therapists, and family psychologists. American Journal of Orthopsychiatry, 74, 242-252.
4. Bluestein D, Cubic A.C. (2009), Psychologists and Primary Care Physicians: A Training Model for Creating Collaborative Relationships, Journal Clin Psychol Med Settings 16, 101-112.
5. Solano L., Pirrotta E., Ingravalle V., Fayella P. (2009), The Family Physician and the Psychologist in the Office together: A Response to Fragmentation. Mental Health in Family Medicine, 6, 91-98.
6. Solano L. Pirrotta E. Boschi A., Cappelloni A., D'Angelo D., Pandolfi M. L., (2010), Medico di famiglia e psicologo insieme nello studio: un nuovo modello gestionale dove il sintomo diventa attivatore di risorse?, Italian Journal of Primary Care; 2, 2, 93-100.
7. Davies M. J., Skinner T. C., Campbell M. J., Craddock S., Dallosso H. M., Doherty Y., Eaton S., Fox C., Oliver L., Rantell K., Rayman G., Khunti K., (2008), Effectiveness of the diabetes education and self management for ongoing and newly diagnosed (DESMOND) programme for people with newly diagnosed type 2 diabetes: cluster randomised controlled trial, Volume 336, Number 7642.
8. Turco L., (2007), La casa della salute, luogo di ricomposizione delle cure primarie e della continuità assistenziale, Roma - 22 marzo.
9. Sutin A. R., Scuteri A.; Lakatta E. G., Tarasov K. V., Ferrucci L., Costa P. T., Schlessinger D., Uda M., Terracciano A., (2010), Trait Antagonism and the Progression of Arterial Thickening, Women With Antagonistic Traits Have Similar Carotid Arterial Thickness as Men, Sardinia Study of Aging - Hypertension, Journal of American Heart Association On line ed. August 16.
10. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts), European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 14, E1-E40, September 2007.
11. Whang W., Laura D. Kubzansky, Kawachi I., Rexrode Ka. M., Kroenke C. H., Glynn R. J., Garan H., and Albert C. M., (2009), Depression and Risk of Sudden Cardiac Death and Coronary Heart Disease in Women Results From the Nurses' Health Study, Journal of the American College of Cardiology, 53, 950-958
12. Lampen U. W., Nickel T., Leistner D., Gütthlin D., Matis T., Völker C., Sper S., Küchenhoff H., Kääh S., Steinbeck G., (2010), Modified Serum Profiles of Inflammatory and Vasoconstrictive Factors in Patients With Emotional Stress-Induced Acute Coronary Syndrome During World Cup Soccer 2006, Journal of the American College of Cardiology, 55, 637-642
13. Kotseva K; Wood D; De Bacquer D; De Backer G; Keil U, (2008), EUROASPIRE III: Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 22 countries in Europe. EUROASPIRE Study Grp. 18th Scientific Meeting of the European-Society-of-Hypertension/22nd Scientific Meeting of the International-Society-of-Hypertension, 26, S297-S297.
14. Cavicchi I., (2009), Medicina e Sanità: snodi cruciali, Ed. Dedalo.
15. Pizzo Russo L., (2009), So quel che senti. Neuroni specchio, arte ed empatia, Edizioni ETS.
16. Boarino A., Zuccarello A. (2007), L'immagine del counselor secondo i medici, Giornale di Psicologia, 1, 64-71.
17. Sanders K., (1985), A matter of interest. Clinical notes of a psychoanalyst in general practice, Roland Harris Trust Library, London, p.12.
18. Balint M., (1966), Psychoanalysis and general practice, International Journal of Psychoanalysis, 47, p. 54,
19. Pergami A., Guerrini A., Gnocchi E., (2001), La sensibilizzazione del medico di famiglia all'uso di se stesso come strumento diagnostico e terapeutico: l'esperienza della Ussl 26 di Melegnano, Milano, PM, 6 Luglio
20. Benincasa F. (2002), Partnership e fiducia nella relazione medico - paziente, PM, 17 Giugno

21. Giampaoli S, Palmieri L., Panico S., Vanuzzo D., Ferrario M., Chiodini P, Pilotto L., Donfrancesco C., Cesana G., Segà R., and Stamler J., (2005), Favorable Cardiovascular Risk Profile (Low Risk) and 10-Year Stroke Incidence in Women and Men: Findings from 12 Italian Population Samples, *American Journal of Epidemiology*, 163,10
22. VII RAPPORTO CEIS PTV
23. Illich I.,(1988), *Nemesi medica: l'espropriazione della salute*. Milano, Mondadori.
24. Skrabanek P.,(1994), *The death of human medicine and the rise of coercive healthism*, Bury St Edmunds, England: Social Affairs Unit
25. Smith TJ, Hillner BE, Mitchell RB. (1997), Decision analysis in non-small-cell lung cancer: not back to the drawing modeling board, back to the bedside, *J Clin Oncol*;15:870-2.
26. McNeil B.J., Weichselbaum R, Pauker S.G.,(1981), Speech and survival: tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *N Engl J Med*;305:982-7.
27. Tajana G.,(2004), La metafora della "Sindrome di Struldbrugg": i rischi di una eccessiva medicalizzazione dell'anziano, *Giornale di Gerontologia*. LII, 4, 52:172-175.
28. Levinson W., Roter D.L., Mulloly J.P., Dull V.T., Frankel R.M.,(1997), Physician-patient communication. The relationship with malpractice claims among primary care physician and surgeons, *JAMA Feb 19; 277 (7):553-559*
29. Laine C, Davidoff F, Lewis CE, Nelson EC, Nelson E, Kessler RC, Delbanco TL,(1996), Important elements of outpatient care: a comparison of patients and physician's opinions, *AnnIntern Med*, Oct 15;125 (8): 640-45.
30. Dorssman D.A.,(1997), Psychosocial sound bites: exercises in the patient-doctor relationship, *Am J Gastroenterol Sep; 92 (9): 1418-1423*1997
31. Rubio J.L., (1996), *La relacion medica*. En Ridruejo Alonso P. e coll. "Psicologia medica" Madrid, Mc Graw.
32. Sledge W.H., Feinstein A.R.,(1997), A clinimetric approach to the components of the patient physicians relationship, *JAMA 1997 Dec; 278 (23): 2043-8*
33. Farber NJ, Novack DH, Obrien MK, (1997), Love, bonduaries and the patient-physician relationship, *Arch Inter Med*, Nov; 157, 20:2291-4.
34. Inui, TS, (1988), Establishing the doctor-patient relationship: science, art or competence?, *Schweiz Med Wochenschr Feb 14;128 (7):225-230*.
35. Tizon Garcia. J.L., (1988), *Componentes psicologicos de la practica medica: Una perspectiva desde la atencion primaria*, Ed Doyma, Barcelona.
36. Singer GR, Koch KA, (1997), Communicating with our parents: the goal of bioethics, *J Fla Med Assoc*, Nov;84:8:486-7
37. Ramos I., Ingelmo J., Gonzalez Iglesias E., Vaz Leal F., (2000), *Patient-Physician Relationship: A Therapeutic Relationship*, *European Psychoterapy*, 1.
38. Solano L., Chiancone L., Coci B., Ingravalle V., Marchina A., Onofrio D., (2010), *Medico e psicologo insieme nello studio: il sintomo come attivatore di risorse*, Arco di Giano, numero 64.

Sovrappeso/obesità, stili di vita e alimentazione negli adolescenti della seconda decade di vita. Studio di coorte.

Overweight, obesity, lifestyle and nutrition in the second decade of life. Cohort study.

Giovanni Colucci¹, Pasquale Iacovazzo¹, Fedele Pavone¹, Fabio Robusto¹, Lorenzo Dell'Aquila¹, Enza Colucci¹, Giovanni De Pergola²

¹Medici di Famiglia Martina Franca, ASL TA;

²Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia, e Malattie Metaboliche, Dipartimento delle Emergenze e Traumatismi di Organo, Università degli Studi di Bari.

Correspondence to:

Giovanni Colucci, MD

dr.colucci@libero.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved

IJPC 2011; 3, 3:21-26

RIASSUNTO

L'obesità è una patologia a eziologia multifattoriale (fattori genetici, ambientali, psicologici, etc). Negli adolescenti, la sedentarietà e la dieta ipercalorica hanno un ruolo determinante nella patogenesi del sovrappeso e della obesità (S/O). Recentemente, molti studi sono stati finalizzati a valutare se anche la qualità degli alimenti e la quantità del cibo siano fattori significativi. Il nostro studio ha avuto quale obiettivo l'analisi della prevalenza di S/O, delle abitudini alimentari e dello stile di vita in un campione di 2874 adolescenti, confrontando i nostri dati con quelli nazionali. Poiché è accertato che i bambini obesi saranno esposti, da adulti, a patologie metaboliche, è verosimile che, modificando il comportamento e le abitudini alimentari negli adolescenti, si possa ridurre il rischio di malattie metaboliche e cardiovascolari nell'età adulta. Noi medici di famiglia possiamo incidere con un apporto mirato a modificare l'igiene alimentare negli adolescenti? Possiamo ridurre il rischio cardiovascolare in età adulta?

Parole chiave:

sovrappeso, obesità, abitudini alimentari, rischio cardiovascolare.

SUMMARY

Obesity is due to several factors. High calorie diets and physical activity are the most important factors in the development of overweight and obesity in adolescents. However, many studies have been recently addressed to evaluate whether overweight and obesity may be influenced also by the quality and the quantity of food. This work investigates the prevalence of overweight, the food habits and the lifestyle in a sample of 2146 adolescents, in national reports. Since obesity in adolescents is responsible for diseases among adults, general practitioners actually and, then, possibly reduce the risk of developing metabolic and cardiovascular diseases in the adult age. General practitioners can improve the quality of alimentary habits among teenagers even reducing the cardio-vascular risk in the adult age?

Keywords:

overweight, obesity, alimentary habits, cardiovascular risk.

INTRODUZIONE

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'obesità è uno dei principali problemi di salute pubblica nel mondo, soprattutto nei Paesi industrializzati. La prevalenza dell'obesità è triplicata nell'arco di pochi anni nelle nazioni europee, ed è in continua cre-

scita soprattutto tra i bambini e gli adolescenti. I dati europei sono preoccupanti: è in sovrappeso il 20% dei bambini, con punte massime del 33,6% tra i maschi e del 34,6% tra le femmine di età compresa tra i sei e i nove anni. Proprio l'OMS ha lanciato l'allarme per lo stato di salute pubblica, considerando il trend in ascesa. In Italia

non abbiamo un organo di sorveglianza per la obesità (O) ed il sovrappeso (S), ed i dati più recenti, sebbene in parte lacunosi, sono stati pubblicati nel 2007 dall'Istat ("condizioni di salute, fattori di rischio e ricorso ai servizi sanitari"), utilizzando dati del 2005, e dal Progetto Cuore. Tra gli obiettivi del Ministero della Salute, già presenti nel Piano Sanitario Nazionale 2002/04, era stata individuata la necessità di sensibilizzare la popolazione a un corretto modello alimentare per ridurre i fattori di rischio e migliorare lo stato di salute generale. Obiettivo specifico del nostro studio è stato quello di verificare la prevalenza di sovrappeso e obesità e identificare comportamenti alimentari e stili di vita sfavorevoli in un campione di studenti adolescenti.

MATERIALI E METODI

È stata valutata una popolazione di 2874 ragazzi, di età compresa tra undici e ventuno anni, alunni delle scuole Medie Inferiori e Superiori del Comune di Martina Franca, crocevia di tre province (Bari, Brindisi e Taranto) e centro di studi per molti ragazzi provenienti dai paesi limitrofi, con abitudini culturali diverse. Il campione esaminato è risultato costituito da 2874 adolescenti (tab.1). Il 50.7% (1456) della popolazione è costituita da femmine (età media 15.03, DS 2.12), il 49.3% (1418) da maschi (età media 14.86, DS 2.04). A ogni alunno è stato somministrato un questionario, che pone diciotto domande a risposta multipla. Nel caso di minorenni il questionario è stato dato in visione e consegnato ai genitori, che hanno firmato il consenso informato. I dati raccolti sono stati elaborati mediante il software SPSS. Sono stati esclusi dall'elaborazione statistica tutti i casi che non avevano risposto in maniera completa alle domande del questionario e/o che non avevano voluto sottoporsi all'analisi antropometrica e/o i cui genitori non avevano firmato il consenso informato. Il questionario, oltre a richiedere le informazioni anagrafiche standard (età, sesso, comune di residenza, classe scolastica), prevedeva domande a risposta multipla sulle abitudini alimentari e lo stile di vita. In particolare, sono state richieste informazioni sulla distribuzione abituale dei pasti durante la giornata, la frequenza di assunzione dei diversi alimenti, le modalità di gestione del tempo extrascolastico e le abitudini voluttuarie come fumo e alcool. Di ogni ragazzo sono stati rilevati il peso, misurato con abbigliamento essenziale e usando bilancia Healthometer professional, e l'altezza, rilevata a piedi nudi tenendo le scapole accostate alla parete, con braccia parallele al tronco e con capo eretto. In tutti i pazienti è stato calcolato l'indice di massa corporea (BMI), in accordo all'International Obesity Task Force (IOTF) Recommendations. Ogni soggetto è stato classificato in base al proprio BMI calcolato come normopeso (N) sovrappeso (S), obeso (O). Per tale divisione si è fatto riferimento ai valori di cut-off età e sesso specifici elaborati da Cole¹⁻²

RISULTATI

Il BMI nel sesso femminile varia tra 12.62 e 38.81 (BMI medio=21.66, DS=3.55). Il BMI nel sesso maschile varia tra 13.72 e

40.40 (BMI medio=22.00, DS=3.86). Il BMI medio dell'intera popolazione è uguale a 21.83, DS=3.71. Il 77.6% (1130) delle femmine è normopeso, il 15.4% (224) è sovrappeso e il 7% (102) è obeso. Il 72.2% (1024) dei maschi è normopeso, il 16.5% (234) è sovrappeso e l'11.3% (160) è obeso. Quindi il sesso maschile risulta essere un fattore di rischio per S/O (fig.1). La percentuale di S/O aumenta dagli 11 ai 15 anni passando dal 20.44% fino a raggiungere il picco del 32.3% per decrescere fino al 14.76% degli over 19 anni (fig.2). Negli adolescenti delle scuole medie inferiori fa colazione il 76.1% (448) dei normopeso contro il 66.2% (94) dei S/O, quindi fare colazione risulta essere un fattore protettivo per S/O (OR=0.62, IC al 95%:0.41-0.91; p<0.01). Il 87.8% (478) dei normopeso fa spuntini contro il 78.3% (148), fare uno spuntino risulta essere un fattore protettivo per S/O (OR=0.5, IC al 95%:0.32-0.77; p<0.001). L'89.1% (483) dei normopeso fa merenda contro il 73.5% (139) dei S/O, quindi fare merenda è un fattore protettivo per S/O (OR=0.34, IC al 95%: 0.22-0.52; p<0.001). Lo 0.8% (6) fa almeno un pasto al giorno, il 7.5% (55) fa almeno due pasti al giorno, il 29.4% (215) fa almeno tre pasti al giorno e il 61.6% (450) fa almeno quattro pasti al giorno. Nella regressione logistica multivariata risulta che fare più pasti al giorno sembra essere un fattore protettivo per S/O (OR=0.5 IC al 95%:0.4-0.64; p<0.0001). Gli adolescenti delle scuole medie superiori il 76.7% (1239) dei normopeso fa colazione contro il 64.0% (340) dei sovrappeso/obeso. Dall'analisi statistica risulta che assumere la colazione è un fattore protettivo per sovrappeso/obesità (OR=0.54, IC al 95%: 0.44 - 0.67; p<0.001). Il 76.3% (1232) dei normopeso assume uno spuntino mattutino, abitudine presentata dal 68.2% (n=362) del gruppo sovrappeso/obeso. Dall'analisi statistica risulta che assumere uno spuntino è un fattore protettivo per l'eccesso ponderale (OR=0.66, IC al 95%=0.54-0.83; p<0.001). Il 76.8% (1241) dei normopeso assume la merenda pomeridiana contro il 57.1% (303) dei pazienti in sovrappeso ed obesi. Dall'analisi statistica risulta che assumere la merenda è un fattore protettivo per sovrappeso/obesità (OR=0.40, IC al 95%: 0.32 - 0.49; p<0.001). Il 2.7% (59) fa almeno un pasto al giorno, il 17% (365) fa almeno due pasti, il 37.9% (814) fa almeno tre pasti e il 42.2% (907) fa almeno quattro pasti. Si è osservato che il numero dei pasti giornalieri è inversamente proporzionale ai casi di S/O (regressione logistica OR=0.558, IC al 95% = 0.49 - 0.63, p<0.001). Numero dei pasti assunti e S/O sembrano essere inversamente proporzionali: come si vede nella fig. 3 tra 11-13 anni c'è maggior numero di assunzione dei pasti e minore S/O, nelle età successive notiamo un picco di S/O accompagnato da un numero ridotto di pasti assunti all'età di 15 e 17 anni, mentre a 19 anni si vede una riduzione sia di S/O che della media del numero dei pasti, per cui le due linee vengono a congiungersi. Nella analisi del consumo settimanale dei diversi alimenti, nei ragazzi delle medie inferiori, non emergono molte differenze tra i normopeso e gli obesi: la carne è consumata mediamente almeno una volta al giorno dal 30% di entrambi i gruppi e più volte nella settimana dal 65%. Il pesce viene mangiato meno frequentemente della

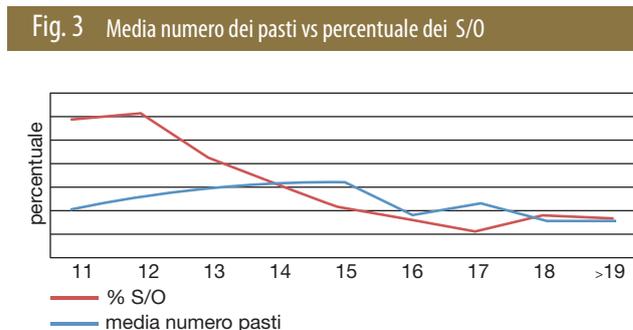
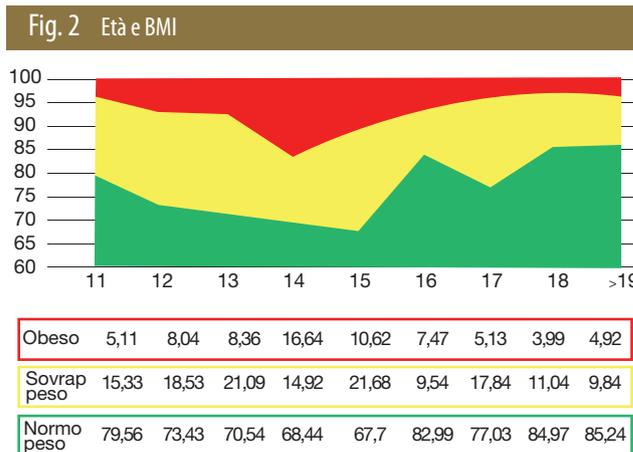
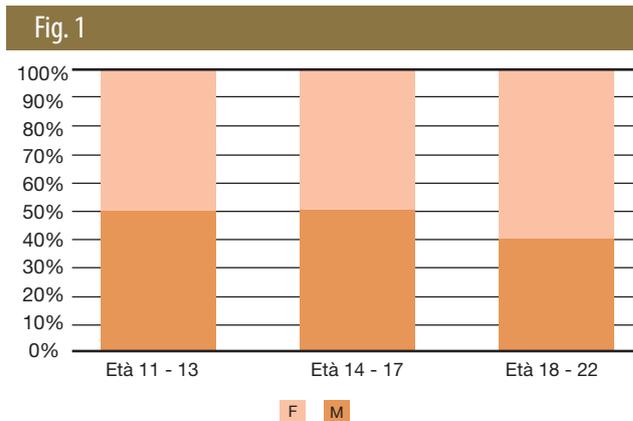
carne: meno del 50% dei soggetti lo consuma più volte nella settimana, e il 40% mai. Il pane viene assunto più frequentemente dai normopeso che dai sovrappeso: il 81% dei primi lo assume almeno una volta al giorno mentre la percentuale nei secondi è del 75% ($\chi^2= 13,3, p < 0,05$). Nel 40% dei casi i salumi vengono assunti da tutti più volte alla settimana, mentre la stessa percentuale di soggetti assume i formaggi una o più volte al giorno. Un comportamento diverso è stato riscontrato nei 2 gruppi per l'assunzione di verdura: i sovrappeso che la mangiano tutti i giorni sono poco più del 36%, i normopeso che mangiano verdura tutti i giorni sono il 45%. Mediamente il 70% dei soggetti di entrambi i gruppi mangia la frutta tutti i giorni, e solo il 6% non la mangia mai (tab. 3). Così anche non sono emerse differenze significative negli adolescenti delle medie superiori tra N e S/O nel consumo settimanale riguardo la qualità degli alimenti (carne, pesce, pasta, pane, frutta, verdura, legumi) e nel livello di sedentarietà (valutato attraverso il numero di ore/settimana dedicate allo sport, a compiti o utilizzo di computer e videogiochi)³. La carne è consumata più volte nella settimana dal 69% sia da N sia da S/O. Il pesce è assunto meno frequentemente rispetto alla carne: poco più del 50% dei soggetti esaminati consuma pesce più volte nel corso della settimana, mentre il 40% non assume abitualmente questo alimento durante la settimana. Circa il 55% di entrambi i gruppi consuma la pasta una volta il giorno, mentre il 40% assume verdure più volte la settimana. Oltre il 40% di N e S/O consuma la frutta più volte al giorno (tab.4). Dall'analisi statistica emerge che praticare sport non influisce sul peso corporeo indipendentemente dalle ore settimanali dedicate, in entrambe le classi di età.

DISCUSSIONE

Questo studio, condotto in un'ampia popolazione scolastica su circa 3000 studenti, dimostra che l'eccesso ponderale è associato più al sesso maschile che a quello femminile. Per quanto attiene alle abitudini alimentari, esso dimostra chiaramente che la prima colazione è un fattore protettivo per la obesità, confermando i risultati di precedenti studi⁴⁻⁵. I nostri dati dimostrano che assumere la prima colazione è un fattore protettivo indipendentemente dal tipo di alimenti assunti (ad es., caffelatte, biscotti, pane, marmellata). Diversamente dalla colazione, per quanto attiene allo spuntino o alla merenda, l'assunzione di yogurt e frutta con lo spuntino o la merenda non sembra condizionare le modificazioni del peso corporeo, mentre mangiare snack (patatine o brioche) risulta paradossalmente un fattore protettivo. In maniera similare alla colazione, anche lo spuntino e la merenda hanno dimostrato avere un ruolo protettivo sulla insorgenza dell'eccesso ponderale. Complessivamente, assumere più pasti al giorno è un fattore protettivo per l'eccesso ponderale, confermando i risultati di un altro studio condotto in Italia, indipendentemente dal sesso e dall'età⁶. Toshcke et al hanno dimostrato, su una popolazione di bambini tra i cinque e sei anni, che assumere da tre a cinque e più pasti al giorno è un fattore protettivo per S/O⁷. Gli autori concludono che questo ri-

Tab. 1

	Et 11 - 13	Et 14 - 17	Et 18 - 22	Tot
Maschi	351 (24.8%)	905 (63.8%)	162 (11.4%)	1418 (50.7%)
Femmine	343 (23.6%)	888 (61%)	225 (15.4%)	1456 (49.3%)
Tot	694 (24.1%)	1793 (62.4%)	387 (13.5%)	2874



Tab. 2 Frequenza di consumo di alimenti per stato nutrizionale

		frequenza	normopeso	%	sovrappeso/ obeso	%	tot	%
CARNE	più di una volta al giorno	34	6,6	24	11,5	58	8	
	una volta al giorno	116	22,7	38	18,2	154	21,4	
	più volte alla settimana	335	65,4	136	65,1	471	65,3	
	mai o quasi mai	23	4,5	11	5,3	34	4,7	
	vuote	4	0,8			4	0,6	
PESCE	più di una volta al giorno	8	1,6	12	5,7	20	2,8	
	una volta al giorno	51	10	12	5,7	63	8,7	
	più volte alla settimana	244	47,7	99	47,4	343	47,6	
	mai o quasi mai	202	39,5	85	40,7	287	39,8	
	vuote	7	1,4	1	0,5	8	1,1	
FORMAGGIO	più di una volta al giorno	91	17,8	37	17,7	128	17,8	
	una volta al giorno	125	24,4	46	22	171	23,7	
	più volte alla settimana	148	28,9	67	32,1	215	29,8	
	mai o quasi mai	143	27,9	59	28,2	202	28	
	vuote	5	1			5	0,6	
PANE	più di una volta al giorno	307	60	100	47,8	407	56,4	
	una volta al giorno	108	21,1	56	26,8	164	22,7	
	più volte alla settimana	68	13,3	39	18,7	107	14,8	
	mai o quasi mai	25	4,9	13	6,2	38	5,3	
	vuote	4	0,8	1	0,5	5	0,8	
PASTA	più di una volta al giorno	77	15	32	15,3	109	15,1	
	una volta al giorno	143	27,9	64	30,6	207	28,7	
	più volte alla settimana	91	17,8	52	24,9	143	19,8	
	mai o quasi mai	5	1	4	1,9	9	1,2	
	vuote	196	38,3	57	27,3	253	35,1	
VERDURA	più di una volta al giorno	72	14,1	18	8,6	90	12,5	
	una volta al giorno	153	29,9	61	29,2	214	29,7	
	più volte alla settimana	179	35	63	30,1	242	33,6	
	mai o quasi mai	102	19,9	64	30,6	166	23	
	vuote	6	1,2	3	1,5	9	1,2	

sultato è indipendente dagli altri fattori di rischio e molto probabilmente c'è una rimodulazione ormonale determinata anche dall'insulina⁷⁻⁸. In diversi lavori clinici è stato osservato che assumere più pasti giornalieri risulta fattore protettivo per lo sviluppo di S/O, mentre non è stata trovata correlazione tra eccesso ponderale, età e sesso⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²⁻¹³. Jenkins et al hanno dimostrato in uno studio caso-controllo, in cui i casi hanno ricevuto 17 pasti al giorno e i controlli 3 pasti, che i soggetti che assumevano 3 pasti producevano maggiore insulina, ormone lipogenetico, che favorisce il deposito di trigliceridi nel tessuto adiposo¹⁴⁻¹⁵. Altro elemento di riflessione è la quantità e la qualità dei cibi. Il questionario somministrato ha il difetto di non quantificare le porzioni assunte. Se gli alimenti sono divisi in alto, medio e basso indice glicemico (IG), questo parametro non ha mostrato una correlazione con il grado di sovrappeso, sebbene sia comunque preferibile assumere tutti gli alimenti integrali e, in generale, quelli a basso IG. Nel campione esaminato, il S/O non ha mostrato una relazione con l'apporto proteico (carne, pesce, uova, salumi) e con la pasta. Dall'analisi statistica non emerge alcuna relazione rilevante tra il consumo di tabacco (sia temporalmente e sia quantitativamente), il consumo di alcool (di qualunque qualità), il praticare sport (indipendentemente dalle ore settimanali dedicate), l'uso del PC e di videogiochi e il peso corporeo in entrambe le classi d'età (11-13, 14-17 e 18-22). In Italia si stima che il 4% dei bambini sia obeso e il 20% in sovrappeso. Dati prodotti nel 2002 in Puglia dimostrano che i ragazzi in sovrappeso sono circa il 26%¹⁵. Il problema della obesità riguarda soprattutto il sud dell'Italia; il primato di Regione con più alta presenza di bambini e adolescenti con eccesso ponderale spetta alla Campania con il 36%, mentre la Regione più virtuosa è la Valle D'Aosta, con il 14,3%. Il dato ancor più preoccupante è che 1/3 di questi soggetti sono già obesi. Con l'aumentare dell'età cresce anche la percentuale di popolazione obesa; in Europa la prevalenza è dell'1,3% nella fascia di età compresa tra i 18 e i 24 anni, raggiunge il picco massimo tra i 55 e 74 anni con percentuali variabili dal 14,3% al 15,7% e poi diminuisce fra i gli anziani (over 75 con percentuali del 10,9%)¹⁶. Secondo la Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare (SIPREC), in Italia, la sindrome metabolica interessa circa il

UOVA	più di una volta al giorno	37	7,2	8	3,8	45	6,2
	una volta al giorno	69	13,5	26	12,4	95	13,2
	più volte alla settimana	204	39,8	79	37,8	283	39,3
	mai o quasi mai	199	38,9	94	45	293	40,6
	vuote	3	0,6	2	1	5	0,7
FRUTTA	più di una volta al giorno	271	52,9	95	45,5	366	50,8
	una volta al giorno	114	22,3	50	23,9	164	22,7
	più volte alla settimana	91	17,8	49	23,4	140	19,4
	mai o quasi mai	33	6,4	14	6,7	47	6,5
	vuote	3	0,6	1	0,5	4	0,6
SALUMI	più di una volta al giorno	71	13,9	29	13,9	100	13,9
	una volta al giorno	106	20,7	39	18,7	145	20,1
	più volte alla settimana	214	41,8	92	44	306	42,4
	mai o quasi mai	115	22,5	48	23	163	22,6
	vuote	6	1,2	1	0,5	7	1

Tab. 3 Frequenza di consumo di alimenti (pranzo, e cena) per stato nutrizionale

		frequenza normopeso	%	sovrappeso/ obeso	%	tot	%
CARNE	più di una volta al giorno	123	7,6	68	12,07	191	8,7
	una volta al giorno	295	18,3	86	15,27	381	17,5
	più volte alla settimana	1112	69	393	69,8	1505	69,1
	mai o quasi mai	82	5,1	16	2,84	98	4,5
PESCE	più di una volta al giorno	16	1,0	1	0,2	17	0,8
	una volta al giorno	70	4,3	31	5,8	101	4,37
	più volte alla settimana	878	54,5	273	51,1	1151	53,6
	mai o quasi mai	648	40,2	229	42,9	877	40,9
PASTA	più di una volta al giorno	239	14,8	68	12,7	307	14,3
	una volta al giorno	918	56,9	295	55,2	1213	56,5
	più volte alla settimana	425	26,4	154	28,8	579	27,0
	mai o quasi mai	30	1,9	17	3,2	47	2,2
VERDURA	più di una volta al giorno	128	7,9	56	10,5	184	8,6
	una volta al giorno	224	13,9	55	10,3	279	13,0
	più volte alla settimana	655	40,6	230	43,1	885	41,2
	mai o quasi mai	605	37,5	193	36,1	798	37,2

25% degli uomini e addirittura il 27% delle donne. La percentuale totale corrisponde a circa 14 milioni di individui. La prevalenza della SM aumenta con l'età con un picco tra i 50 e i 60 anni¹⁷. I pazienti affetti da SM hanno un rischio aumentato di 2-3 volte rispetto alla popolazione generale di sviluppare complicanze cardiovascolari ed ictus (per accelerata aterosclerosi)¹⁸ ed un rischio aumentato di 5 volte di sviluppare DM di tipo 2. L'obesità aumenta il rischio cardiovascolare ed ha un ruolo diretto nella patogenesi del diabete mellito di tipo 2, della ipertensione arteriosa, della dislipidemia e, quindi, della sindrome metabolica. D'altra parte, la letteratura scientifica è povera di studi osservazionali che abbiano seguito le modificazioni parallele del peso corporeo e dei parametri metabolici dall'età infantile e/o adolescenziale alla età adulta. In particolare, non sono disponibili lavori che dimostrino la correlazione diretta tra obesità e sovrappeso nell'età giovanile e sindrome metabolica dell'adulto, mentre la grande parte degli studi si limita a valutare la evoluzione sino alla seconda decade. La Sindrome Metabolica potrebbe rappresentare l'anello di congiunzione tra S/O nella giovane età e le patologie a rischio cardiovascolare. La prevenzione è stata in passato contrastata da fattori culturali: si pensi alle ben note Veneri callipigie, al dato che l'opulenza femminile poteva aumentare l'attrattiva sessuale o che i genitori tuttora tendono a iperalimentare i propri figli. È importante il ruolo del Medico di Famiglia che deve svolgere opera di prevenzione già nell'età pediatrica, proporre e realizzare interventi di educazione sanitaria tesi a migliorare lo stile di vita e le abitudini alimentari. Questo significa incidere sulla prevenzione delle patologie metaboliche e cardiovascolari in sintonia con altre figure del mondo sanitario e scolastico. Un'alternativa sarebbe concentrare gli sforzi della comunità scientifica e politica sulla prevenzione, la diagnosi precoce e la cura delle malattie degenerative dell'anziano.

UOVA	più di una volta al giorno	17	1,1	2	0,4	19	0,9
	una volta al giorno	79	4,9	28	5,2	107	5,0
	più volte alla settimana	698	43,3	233	43,6	931	43,4
	mai o quasi mai	818	50,7	271	50,7	1089	50,7
FRUTTA	più di una volta al giorno	689	42,7	235	44,0	924	43,1
	una volta al giorno	357	22,1	133	24,9	490	22,8
	più volte alla settimana	348	21,6	106	19,9	454	21,2
	mai o quasi mai	218	13,5	60	11,2	278	13,0
LEGUMI	più di una volta al giorno	28	1,7	8	1,5	36	1,7
	una volta al giorno	85	5,3	37	6,9	122	5,7
	più volte alla settimana	948	58,8	330	61,8	1278	59,6
	mai o quasi mai	551	34,2	159	29,8	710	33,1
SALUMI	più di una volta al giorno	262	16,3	72	13,5	334	15,6
	una volta al giorno	295	18,3	91	17,0	386	18,0
	più volte alla settimana	794	49,3	270	50,6	1064	49,6
	mai o quasi mai	261	16,2	101	18,9	362	16,9

BIBLIOGRAFIA

- Cole TJ. Assessment: national and international reference standard. Philadelphia: Nestec 2002.9
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.
- Jorge Mota; Filipe Fidalgo; Ricardo Silva; José Carlos Ribeiro; Rute Santos; Joana Carvalho; Maria Paula Santos Relationships between physical activity, obesity and meal frequency in adolescents. *Annals of Human Biology*, Volume 35, Issue 1 January 2008, pages 1 – 10.
- DG Schlundt, JO Hill, T Sbrocco, J Pope-Cordle and T Sharp. The role of breakfast in the treatment of obesity: a randomized clinical trial *American Journal of Clinical Nutrition*, 55, 645-651, 1992 by The American Society for Clinical Nutrition, Inc
- Hamid R Farshchi, Moira A Taylor, and Ian A Macdonald Deleterious effects of omitting breakfast on insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy lean women *Am J Clin Nutr* 2005;81:388 –96.
- Barba G., Troiano E., Russo G., Siani A. Total fat, fat distribution and blood pressure according to eating frequency in children living in southern Italy: the ARCA project. *International Journal of Obesity* 2006; 16: 239-48.
- Toschke A. M., Helmut Ku C., Berthold K., et al. Meal frequency and childhood obesity. *Obes Res.* 2005; 13:1932–1938.
- Toschke AM, Thorsteinsdottir KH, Kries RV. Meal frequency, breakfast consumption and childhood obesity. *Int J Pediatr Obes.* 2009 Feb 21:1-7.
- Fabry P, Hejl Z, Fodor J, Braun T, Zvolankova K. The frequency of meals: its relation to overweight, hypercholesterolaemia, and decreased glucose-tolerance. *Lancet.* 1964; 18: 358-61.
- Edelstein SL, Barrett-Connor EL, Wingard DL, Cohn BA. Increased meal frequency associated with decreased cholesterol concentrations; Rancho Bernardo CA, 1984–1987. *Am J Clin Nutr.* 1992; 55:664 –9.
- Kant AK, Schatzkin A, Graubard BI, Ballard-Barbash R. Frequency of eating occasions and weight change in the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995; 19:468 –74.
- Metzner HL, Lamphiear DE, Wheeler NC, Larkin FA. The relationship between frequency of eating and adiposity in adult men and women in the Tecumseh Community Health Study. *Am J Clin Nutr.* 1977; 30:712–5.
- Fabry P, Hejda S, Cerny K, Osancova K, Pechar J. Effect of meal frequency in schoolchildren: changes in weight-height proportion and skinfold thickness. *Am J Clin Nutr.* 1966; 18:358–61.
- Jenkins DJ, Wolever TM, Vuksan V, et al. Nibbling versus gorging: metabolic advantages of increase meal frequency. *N Engl J Med*, 321 No14 (5-10-1989): 929-934, 1989
- Jenkins DJ, Khan A, Jenkins AL, et al. Effect of nibbling versus gorging on cardiovascular risk factors: serum uric acid and blood lipids. *Metabolism.* 1995; 44:549 –55.
- Bresciani S, Gargiulo L, Granicolo E. Eccesso di peso nell'infanzia e nell'adolescenza. *Convegno Istat*, 2002.
- The European health report 2005. Public health action for healthier children and populations
- Grundy SM, Hansen B, Smith SC, et al. Clinical management of Metabolic Syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference Scientific Issues Related to Management. *Circulation* 2004; 109: 551-6.
- Opie LH. Metabolic Syndrome. *Circulation* 2007;115:32-5.
- Grundy SM. Obesity, Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2595-600.

Il ruolo dell'ipertensione nello sviluppo dell'insufficienza cardiaca. Studio retrospettivo in una coorte di pazienti ipertesi ambulatoriali

The role of hypertension in heart failure development.

A retrospective cohort study in out-patients with essential hypertension.

Anna Belfiore, Vincenzo Ostilio Palmieri, Elisa Lella, Mariella Frualdo, Sara Cavallo, Claudia Tieri, Giuseppe Palasciano
Clinica Medica Universitaria "A. Murri", Policlinico, Bari

Correspondence to:

Anna Belfiore, MD
smi.ambipert@dimimp.uniba.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved
IJPC 2011; 3, 3:27-33

ABSTRACT

Arterial Hypertension (HY) is the most important risk factor for the development of heart failure (HF). The development of HF in hypertensive patients correlates positively with left ventricular hypertrophy (LVH), age, myocardial infarction, body mass index (BMI), diabetes and kidney failure. The aim of the present study was to determine the prevalence of HF in a large group of hypertensive patients, and to identify risk factors that contribute to the development of HF. Patients and Methods: we studied 714 consecutive outpatients with essential hypertension (M:F= 331:383; aged 63+11, range 18-93 yrs), and selected those patients who referred dyspnea. All subjects underwent ECG, echocardiographic study including left ventricular mass (LVM) and diastolic function evaluation, as well as clinical and laboratory investigation. Results: patients were divided into two groups: hypertensive without dyspnea (618) and hypertensive with dyspnea (96). The patients with dyspnea were significantly older and presented a longer time-from-diagnosis of HY. They had more frequently obesity, diabetes, COPD (chronic obstructive pulmonary disease), ischemic cardiomyopathy, kidney failure and atrial fibrillation, LVH, left or right bundle branch block at ECG. In the same group, the echocardiography revealed a higher value of LVM, closely linked to the diastolic diameter of LV, lower EF% and a larger prevalence of diastolic dysfunction. In conclusion, we showed that HF is frequently associated to HY and that several blood pressure related factors (particularly LVH) contribute to the development of HF.

Key words:

Hypertension, heart failure, left ventricular hypertrophy

RIASSUNTO

L'ipertensione arteriosa (IA) è il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca (IC). Nei pazienti ipertesi l'evoluzione verso l'IC correla positivamente con l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), l'età, l'infarto del miocardio, l'indice di massa corporea (IMC), il diabete e l'insufficienza renale. Scopo dello studio è stato quello di determinare la prevalenza di IC in un'ampia serie di pazienti ipertesi, e di identificare i fattori di rischio che contribuiscono allo sviluppo di IC. Pazienti e Metodi: Sono stati esaminati 714 pazienti ambulatoriali consecutivi con ipertensione essenziale (M:F= 331:383; età 63+11 range 18-93 anni), e sono stati selezionati i soggetti che riferivano dispnea al controllo ambulatoriale. In tutti i pazienti sono stati effettuati: esame clinico, indagini di laboratorio, ECG ed ecocardiogramma. Risultati: I pazienti sono stati divisi in due gruppi: ipertesi eupnoici (618) e ipertesi con dispnea (96). I pazienti con dispnea erano significativamente più anziani ed avevano una durata maggiore di IA. Nello stesso gruppo si è dimostrata con maggiore frequenza la presenza di obesità, diabete, BPCO (broncopatia cronica ostruttiva), cardiopatia ischemica e insufficienza renale, mentre l'ECG ha evidenziato un numero maggiore di soggetti con fibrillazione atriale, IVS, blocco di branca destra e sinistra. L'esame ecocardiografico ha messo in evidenza un valore della Massa Ventricolare Sinistra (MVS) maggiore rispetto al gruppo degli ipertesi eupnoici e strettamente correlato al diametro diastolico del VS, insieme ad una più bassa FE% e una frequenza maggiore di disfunzione diastolica. In conclusione è stato osservato che l'IC è frequentemente associata all'IA e differenti fattori di rischio connessi all'ipertensione, in particolare l'IVS, contribuiscono allo sviluppo di IC.

Parole chiave:

ipertensione arteriosa, insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra

INTRODUZIONE

L'ipertensione arteriosa (IA) costituisce il principale determinante dell'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS)¹ e contribuisce ampiamente allo sviluppo di insufficienza cardiaca (IC). L'IA favorisce lo sviluppo di fibrosi miocardica e di ipertrofia dei miociti, come conseguenza dell'aumento del post-carico; a queste alterazioni può associarsi la perdita di tessuto contrattile a causa dell'aumentata incidenza di ischemia miocardica nei soggetti ipertesi. Nelle fasi iniziali, l'ipertrofia delle pareti del ventricolo sinistro compensa l'alterazione della funzione sistolica, ma nel lungo termine il rimodellamento del ventricolo, associato all'attivazione neuro-ormonale e alla fibrosi, porta alla progressiva dilatazione del ventricolo e alla riduzione della funzione sistolica con i segni clinici dell'IC. I dati dello studio Framingham evidenziano che l'IA incrementa il rischio di IC di 2 volte negli uomini e 3 volte nelle donne. Nel 60% dei casi l'evoluzione verso l'IC è mediata dalla cardiopatia ischemica.²

Numerose osservazioni hanno permesso di identificare i fattori di rischio, strettamente associati all'IA, che possono favorire lo sviluppo dell'IC, quali l'obesità, il diabete mellito, l'insufficienza renale e la cardiopatia ischemica. L'obesità è un fattore di rischio indipendente per l'IC, poiché determina aumento del precarico e del post-carico e stimola l'up-regulation di fattori neuro-ormonali (sistema nervoso simpatico e sistema renina-angiotensina);³ favorisce inoltre lo sviluppo di ipertensione, diabete e ipercolesterolemia, fattori che concorrono alle alterazioni della funzione miocardica.

Il diabete mellito è associato ad un incremento del rischio di IC di 2-5 volte, rispetto alla condizione di normoglicemia, con un peso maggiore nel sesso femminile.⁴⁻⁵ Anche il diabete, come l'obesità, facilita la manifestazione di diversi fattori di rischio (ipertensione, dislipidemia, obesità) che contribuiscono all'evoluzione verso l'IC.

L'insufficienza renale predice l'insorgenza di nuovi casi di IC⁶⁻⁷ con un rischio che è direttamente proporzionale all'aumento della creatininemia. Possono contribuire allo sviluppo dell'IC le complicanze dell'insufficienza renale, quali l'anemia, l'ipertensione resistente alla terapia, la rigidità arteriosa, l'ipervolemia, l'attivazione neuro-ormonale.

La cardiopatia ischemica è la causa principale di IC nei paesi occidentali. La coronaropatia aumenta il rischio di IC di 2-3 volte, determinando il rimodellamento del ventricolo sinistro e la progressiva dilatazione delle camere cardiache.⁸⁻⁹ L'ipertensione e la coronaropatia molto spesso si sovrappongono nella patogenesi della disfunzione del VS.

La prevenzione dei fattori di rischio associati all'IA ed un adeguato controllo dei valori pressori costituiscono la migliore strategia per la prevenzione della ipertrofia ventricolare sinistra e dell'evoluzione verso l'IC.

Una metanalisi di 17 trials clinici randomizzati che ha arruo-

lato 47.000 pazienti, ha mostrato che la riduzione del rischio di IC in pazienti ipertesi trattati è del 25-50%.¹⁰ Una successiva metanalisi ha confermato la riduzione del rischio di IC con l'uso di tutte le principali classi di antipertensivi, con l'eccezione dei calcio antagonisti come terapia iniziale.¹¹ L'effetto protettivo dei farmaci antipertensivi è ancora più evidente nei soggetti anziani che hanno più spesso una ipertensione sistolica isolata, come evidenziato dallo studio Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), dove la terapia a base di clortalidone ha ridotto del 50% l'insorgenza di IC.¹² Obiettivo del nostro studio è stato quello di esaminare la prevalenza dell'IC in una coorte di pazienti ipertesi in trattamento, in follow-up presso un ambulatorio dedicato, e di individuare i fattori di rischio che ne hanno favorito lo sviluppo, insieme agli elevati valori di pressione arteriosa. A tal fine è stata rilevata la presenza anamnestica di "dispnea da sforzo", sintomo tipico di IC, e la diagnosi è stata confermata con l'esame ecocardiografico, in accordo con le linee guida internazionali¹³⁻¹⁴ che considerano l'ecocardiogramma il gold standard per la diagnosi di IC.

MATERIALI E METODI

Pazienti

E' stato condotto uno studio retrospettivo su 714 soggetti ipertesi giunti continuativamente alla osservazione, ed in follow-up periodico, presso l'Ambulatorio di Ipertensione Arteriosa della Clinica Medica "A. Murri", del Policlinico di Bari. Sono stati individuati 96 pazienti ipertesi con anamnesi positive per "dispnea da sforzo" correlata a parametri ecocardiografici di funzionalità sistolica e diastolica del ventricolo sinistro che confermavano la diagnosi clinica di IC. Fra i 96 pazienti arruolati, 16 riferivano una storia di BPCO, ma al momento della visita non avevano segni obiettivi di riacutizzazione della malattia, e l'esame ecocardiografico mostrava anomalie strutturali e della cinetica ventricolare sinistra; pertanto anche questi pazienti sono stati arruolati nel gruppo IC.

Valutazione clinica

In tutti i pazienti sono stati effettuati l'esame anamnestico, con il rilievo della durata dell'ipertensione e delle patologie associate (BPCO, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, diabete) e l'esame obiettivo con la valutazione dei dati antropometrici (peso, altezza, indice di massa corporea (IMC), circonferenza addominale).

La presenza di cardiopatia ischemica è stata valutata attraverso referti medici che documentavano precedenti ricoveri per angina, IMA o per rivascolarizzazione coronarica. La diagnosi di BPCO è stata desunta da precedenti ricoveri che documentavano la presenza della patologia o da pregresse spirometrie effettuate dal paziente. E' stata inoltre effettuata l'anamnesi farmacologica, relativa alla terapia dell'iperten-

sione in corso. Sono stati presi in considerazione i seguenti parametri biochimici: glicemia a digiuno, creatinina, azotemia, uricemia, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, emocromo, microalbuminuria. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad esame elettrocardiografico ed ecocardiografico. Con l'ECG, l'ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) è stata valutata con il metodo di Cornell (somma del voltaggio dell'onda R in aVL + voltaggio dell'onda S in V3). All'ecocardiogramma sono stati valutati in particolare la frazione di eiezione (FE%), il diametro telediastolico del VS (DTD), lo spessore del setto (SIV) e della parete posteriore (PP) in diastole; questi ultimi dati sono stati utili per la valutazione della massa ventricolare sinistra calcolata con la formula dell'American Society of Echocardiography (ASE), indicizzata per l'altezza elevata alla potenza 2,7 (MVS_I).¹⁵ È stato effettuato anche l'esame doppler del flusso transmitralico per lo studio della funzione diastolica del ventricolo sinistro; quest'ultimo si esprime attraverso il rapporto tra picco di velocità del flusso transmitralico precoce (E) e picco di velocità del flusso transmitralico tardivo dopo contrazione atriale (A), rapporto E/A. La pressione arteriosa è stata misurata due volte, con il paziente in posizione seduta, utilizzando uno sfigmomanometro calibrato a mercurio e un appropriato bracciale in relazione alla circonferenza del braccio del paziente. Il valore pressorio considerato come riferimento, è stato quello medio tra le due misurazioni.

RISULTATI

Sono stati arruolati 714 pazienti ambulatoriali, con età media di 63±11 anni, con un ampio range di età (18-93 anni) ed una lieve prevalenza del sesso femminile (M:F=331:383).

La valutazione anamnestica del sintomo "dispnea da sforzo" e la successiva analisi ecocardiografica, hanno permesso di individuare 96 (13,4 %) casi di IC sintomatica nell'ambito della popolazione esaminata.

Parametri clinici

La tabella 1 riporta il confronto delle caratteristiche demografiche e cliniche fra la coorte di soggetti ipertesi eupnoici, e quella dei soggetti ipertesi che riferivano dispnea da sforzo. Fra i due gruppi non è stata rilevata alcuna differenza relativa alla distribuzione dei due sessi. L'età è risultata significativamente maggiore nel gruppo ipertesi dispnoici (71,3±10,5 anni) rispetto al gruppo ipertesi eupnoici (56,2±11,8 anni). Fra i parametri antropometrici (peso, IMC e circonferenza vita) solo il peso è risultato significativamente maggiore nei soggetti ipertesi con dispnea. Gli stessi parametri hanno comunque evidenziato che l'obesità e in particolare l'obesità addominale è frequentemente rappresentata fra i pazienti ipertesi, infatti l'IMC medio nelle due popolazioni è indicativo di una condizione di obesità. I pazienti con dispnea avevano una storia di ipertensione significativamente più lunga rispetto

ai pazienti non dispnoici, mentre i valori di pressione arteriosa, sistolica e diastolica, e la frequenza cardiaca risultavano sovrapponibili nei due gruppi. Fra i pazienti ipertesi con quadro clinico di IC è risultata maggiore la frequenza del diabete mellito (25% vs 13%), di cardiopatia ischemica (9,4% vs 1,15%) e di BPCO (16,6 % vs 2,75%).

Tab. 1 Caratteristiche demografiche e cliniche dei 2 gruppi di pazienti

Caratteristica	Ipertesi eupnoici n=618	Ipertesi dispnoici n=96	P
Sesso: M (%) F (%)	47,1 52,9	41,7 58,3	n.s. n.s.
Età: anni	56,2±11,8	71,3±10,5	0,00001
Peso (Kg)	74,5±15,3	78,1±14,1	0,02
IMC (Kg/h ²)	29,8±6,1	30,1±5,2	n.s.
Circonferenza vita (cm)	102,6±15	106,1±12,9	n.s.
Diabete mellito (%)	66 (13%)	24 (25%)	0,002
Cardiopatia ischemica (%)	6 (1,15%)	9 (9,4%)	0,0001
Durata IA (anni)	8,6±7,9	11,9±8,9	0,0006
BPCO	17 (2,75%)	16 (16,6%)	0,00001

Parametri biochimici

La tabella 2 presenta le differenze relative ai parametri biochimici dei due gruppi. I dati evidenziano un valore maggiore della glicemia a digiuno, coerentemente con la maggiore frequenza del diabete, e una lieve alterazione della funzione renale nel gruppo dei soggetti dispnoici. Il profilo lipidico è risultato meno compromesso fra i pazienti dispnoici. L'Hb è risultata più bassa fra i pazienti con dispnea.

Tab. 2 Parametri biochimici dei 2 gruppi di pazienti

Caratteristica	Ipertesi eupnoici n=618	Ipertesi dispnoici n=96	P
Glicemia (mg/dl)	103,3±36,6	108,3±31,8	0,04
Creatininemia (mg/dl)	0,9±0,2	1,1±0,4	0,00003
Azotemia (mg/dl)	39,3±10,6	46,2±18,5	0,00001
Uricemia (mg/dl)	5±1,4	5,8±2	0,00005
Colesterolo TOT (mg/dl)	209±39,8	190,8±48,7	0,00007
Colesterolo LDL (mg/dl)	135,8±35,3	124,4±38	0,01
Colesterolo HDL (mg/dl)	50,3±13,9	50,2±14,8	n.s.
Trigliceridi (mg/dl)	130,3±3	126,3±94,1	n.s.
Emoglobina (g/dl)	14,8±1,4	13,4±1,8	0,00005

Caratteristiche elettrocardiografiche

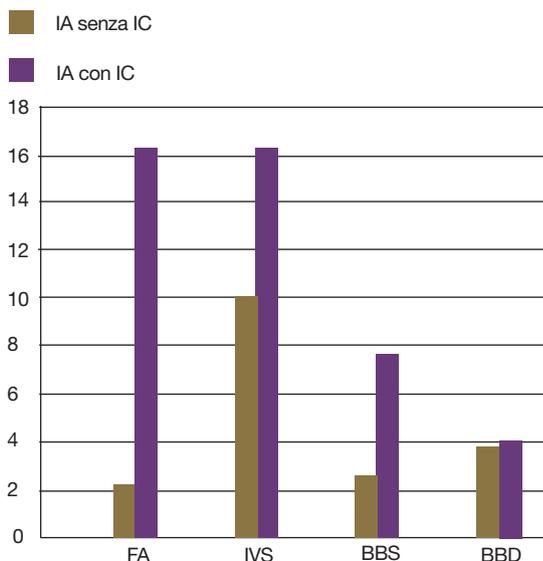
Sono state valutate le anomalie del ritmo e la morfologia del QRS (Tabella 3; Figura 1). La fibrillazione atriale è risultata statisticamente più frequente nel gruppo di pazienti dispnoici rispetto ai pazienti eupnoici (17% vs 3%). Con la metodica elettrocardiografia l'IVS è stata riscontrata in un numero esiguo di pazienti, senza differenza di frequenza fra i due gruppi. Non sono state riscontrate differenze, fra i due gruppi, nella frequenza di riscontro del blocco di branca sinistra (BBS) e destra (BBD).

Tab. 3 Caratteristiche elettrocardiografiche dei 2 gruppi di pazienti

IVS=ipertrofia ventricolare sinistra; ECG=elettrocardiogramma; BBS=blocco di branca sinistra; BBD=blocco di branca destra

Caratteristica	Ipertesi eupnoici n=618	Ipertesi dispnoici n=96	P
Fibrillazione atriale (%)	18 (3%)	16 (17%)	0,00001
IVS (EG) (%)	57 (10%)	16 (17%)	n.s.
BBS (ECG) (%)	21 (3,4%)	7 (7,3%)	n.s.
BBD (ECG) (%)	22 (3,5%)	5 (5,2%)	n.s.

Fig. 1



alterazioni elettrocardiografiche nei due gruppi di pazienti (%), ipertesi senza insufficienza cardiaca (IC) e ipertesi con insufficienza cardiaca.

Caratteristiche ecocardiografiche

La tabella 4 riporta la distribuzione dei parametri ecocardiografici nei due gruppi considerati. Nei pazienti ipertesi e dispnoici sono stati rilevati un maggiore spessore del setto e

Tab. 4 Caratteristiche ecocardiografiche dei 2 gruppi di pazienti

SIV=setto interventricolare; PP=parete posteriore; DTD=diametro telediastolico; SRP=spessore relativo di parete; MVS_i=massa ventricolare sinistra indicizzata; FE=frazione di eiezione;

Caratteristica	Ipertesi eupnoici n=618	Ipertesi dispnoici n=96	P
SIV (mm)	11,3±1,8	11,7±1,8	0,04
PP (mm)	10±1,7	10,2±1,6	n.s.
DTD (mm)	44,9±4,8	48,9±6,7	0,00001
SRP	0,45±0,1	0,43±0,1	0,04
FE (%)	43,8±12,3	50,2±8,5	0,00001
E/A<1(%)	270 (57,5%)	72 (75%)	0,001

un diametro maggiore del ventricolo sinistro.

Coerentemente con questi dati è stato ottenuto un valore maggiore della massa ventricolare sinistra indicizzata. Nello stesso gruppo la frazione di eiezione è risultata statisticamente più bassa. Il rapporto E/A, espressione della funzione diastolica del ventricolo sinistro, è risultato <1 (valore indicativo di disfunzione diastolica) in una percentuale più elevata di soggetti del gruppo con dispnea. In tutti i pazienti del gruppo con dispnea che presentavano una FE>50% (38 pazienti) all'ecocardiogramma, è stata dimostrata un'alterazione della funzione diastolica; questo dato, unitamente al sintomo clinico, ha permesso di effettuare la diagnosi di insufficienza cardiaca diastolica.¹⁴⁻¹⁵

Terapia farmacologica

Il numero dei farmaci complessivamente utilizzati nei pazienti con dispnea è risultato superiore a quello dell'altro gruppo (Figura 2). La Tabella 5 illustra la distribuzione dei principali farmaci cardiologici utilizzati nei due gruppi. Nel gruppo di pazienti con dispnea è stato riscontrato un uso maggiore di diuretici e beta-bloccanti.

CONCLUSIONI

In questo studio abbiamo selezionato, nell'ambito di una coorte di pazienti ipertesi, un sottogruppo di pazienti con i sintomi e i correlati ecocardiografici di IC. Il sottogruppo di pazienti con ipertensione e dispnea, ha mostrato una maggiore costellazione di fattori di rischio e di patologie associate, rappresentando pertanto un sottogruppo di soggetti a maggiore rischio cardiovascolare. In particolare, i soggetti con ipertensione e segni clinici di IC presentavano un'età maggiore ed una maggiore durata dell'ipertensione arteriosa. Questo dato indica come l'elemento tempo incide fortemente sullo sviluppo della patologia cardiaca¹⁷ e si interseca con le

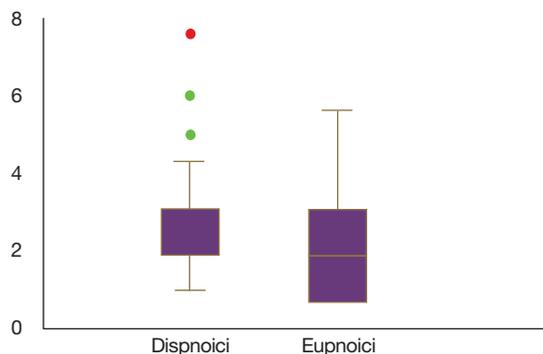
fisiologiche modificazioni dell'apparato cardiovascolare tipiche dell'età avanzata. Diversi studi epidemiologici hanno in realtà dimostrato come la prevalenza e l'incidenza dell'IC aumentano progressivamente con l'età della popolazione esaminata.^{18,19}

Nei pazienti con segni clinici di IC sono stati riscontrati con maggiore frequenza e gravità la presenza di obesità addominale, di cardiopatia ischemica, di danno renale e di BPCO, tutte condizioni che favoriscono lo sviluppo di alterazioni cardiache che esitano nel quadro clinico di IC.²⁰ L'analisi dell'esame ECG ha evidenziato una maggiore frequenza della fibrillazione atriale fra i pazienti con dispnea. Come noto la fibrillazione atriale è frequentemente associata all'ipertensione^{21,22} a causa delle modificazioni fisiopatologiche del ventricolo sinistro che si ripercuotono sull'atrio sinistro; infatti, l'IVS con pressioni diastoliche elevate, comporta ipertensione e dilatazione dell'atrio sinistro, condizioni che favoriscono l'insorgenza di fibrillazione atriale.²³ Nei soggetti ipertesi, nonostante sia ben tollerata, la fibrillazione atriale persistente può favorire l'evoluzione verso una cardiomiopatia sintomatica.²⁴

Il riscontro di IVS all'ECG è risultato poco frequente in entrambi i gruppi di pazienti ipertesi. In realtà l'ECG ha una bassa sensibilità nella diagnosi di IVS, che si riduce ulteriormente con l'aumentare dell'età e del peso.²⁵ L'elevata percentuale di soggetti in sovrappeso o obesi, in entrambi i gruppi esaminati, può giustificare lo scarso riscontro di IVS all'ECG.

L'ecocardiogramma ci ha permesso di associare il disturbo soggettivo "dispnea da sforzo" riferito dal paziente ad alterazioni strutturali e funzionali del ventricolo sinistro, indicative di scompenso cardiaco; in particolare, ha avuto un ruolo cruciale nella definizione della MVS, della contrattilità e della funzione diastolica del ventricolo sinistro. L'IVS è il marker più comune della cardiopatia ipertensiva e correla con la prognosi del paziente. Nello studio Framingham la presenza di IVS all'ECG si associa ad una aumentata incidenza di eventi cardiovascolari di circa tre volte, e il riscontro ecocardiografico di IVS predice un ulteriore aumento del rischio.^{2,26} In molte osservazioni l'IVS è risultato l'indicatore più potente nel predire la morte, l'infarto del miocardio e l'IC.²⁷⁻³⁰ Nel nostro studio è stato osservato un valore medio della MVS significativamente maggiore e indicativo di IVS nel gruppo di soggetti ipertesi con dispnea; tale valore è espressione di un danno cardiaco più marcato, anche in rapporto alla maggiore durata dell'effetto pressorio sulle camere cardiache. Il valore maggiore della MVS riscontrato nel gruppo di pazienti con dispnea è da attribuire alla dilatazione del VS, infatti i valori della parete posteriore del VS (PP) e dello spessore relativo di parete (SRP) sono risultati sovrapponibili nei due gruppi, mentre solo il diametro tele-

Fig. 2



Numero di farmaci utilizzati dai 2 gruppi di pazienti ipertesi (M+DS).

Tab. 5 Farmaci utilizzati dai pazienti inclusi nello studio

Farmaci Assunti	Ipertesi eupnoici n=618	Ipertesi dispnoici n=96
Ca-antagonisti	211 (34,1%)	34 (35,4%)
Ace-inibitori	28 (4,5%)	49 (47,9%)
Anatagonisti recettoriali angiotensina II	203 (32,8%)	32 (33,3%)
Diuretici	275(44,5%)	79 (82,2%)
Beta-bloccanti	195(31,5%)	43 (44,8%)
Alfa-litici	72 (11,6%)	12 (12,5%)
Nitrati	13 (2,1%)	12 (12,5%)
Antiaggreganti	98 (15,8%)	38 (39,5%)
Anticoagulanti	8 (1,3%)	8 (8,3%)
Ipolipidizzanti	80 (12,9%)	22 (22,91%)

diastolico del VS differiva statisticamente fra i due gruppi. Lo spessore del setto (SIV) è risultato lievemente elevato nei due gruppi, e maggiore fra i soggetti con dispnea. Questo dato indica l'evoluitività della cardiopatia ipertensiva dalla fase di IVS alla progressiva dilatazione del VS, sino alle forme conclamate di cardiopatia dilatativa.³¹ Il valore maggiore della MVS nel gruppo di soggetti ipertesi con dispnea, correla anche con l'età media più avanzata rispetto a quella del gruppo di ipertesi eupnoici. Diverse osservazioni hanno infatti dimostrato un aumento progressivo dello spessore della parete del ventricolo sinistro, con l'età, in entrambi i sessi.³²⁻³³ La FE è risultata statisticamente inferiore nel gruppo dei pazienti con segni di IC, coerentemente con il dato clinico della dispnea. La dispnea è il sintomo più frequente di IC, indipendentemente dalla forma di disfunzione sistolica o diastolica del VS. In una percentuale elevata di pazienti ipertesi e dispnoici è stata dimostrata la presenza di disfunzione diastolica (E/A < 1), isolata o associata a disfunzione sistolica. In tutti i soggetti con FE>50% (38 pazienti) è stata dimostrata un'alterazione della funzione diastolica che unitamente al sin-

tomo dispnea ha permesso di identificare i soggetti con IC diastolica.¹⁴⁻¹⁵

La maggiore gravità della patologia, nel gruppo ipertensione e dispnea, è stata anche dimostrata da un numero maggiore di farmaci cardiovascolari prescritti nei pazienti che riferivano dispnea, in particolare diuretici e beta-bloccanti che costituiscono la terapia cardine per il trattamento dell'IC.¹³⁻

¹⁴ La maggiore frequenza nell'uso di antiaggreganti e anti-coagulanti nel gruppo di pazienti ipertesi e dispanici è da riferire alla presenza di fibrillazione atriale, più rappresentata in questo gruppo. Il miglior controllo dei parametri lipidici ed in particolare del colesterolo LDL, osservato nel gruppo di pazienti con dispnea, è probabilmente da attribuire al numero maggiore di soggetti in terapia con farmaci ipolipemizzanti, oltre che ad una maggiore sorveglianza clinica trattandosi di soggetti a maggiore rischio cardiovascolare. Concludendo, i nostri risultati confermano i dati della letteratura relativi al ruolo dell'ipertensione quale fattore di rischio maggiore per lo sviluppo di IC e dimostrano che alcuni fattori demografici (età, obesità) e patologie quali il diabete, la cardiopatia ischemica, le alterazioni della funzione renale, la fibrillazione atriale e la BPCO, favoriscono lo sviluppo di IC nei pazienti ipertesi.

Limiti dello studio Il nostro studio ha un'importante limitazione che è opportuno precisare. Essendo uno studio retrospettivo effettuato su pazienti ambulatoriali, non è disponibile il valore del BNP che viene utilizzato come elemento diagnostico per la IC. Non è stata inoltre effettuata una distinzione fra i diversi gradi di dispnea che avrebbe permesso di meglio differenziare il danno cardiaco.

ACRONIMI

ASE	American Society Ecocardiography
DTD	Diametro telediastolico del ventricolo sinistro
ECG	Elettrocardiogramma
IA	Iipertensione Arteriosa
IC	Insufficienza Cardiaca
IMC	Indice Massa Corporea
IVS	Iipertrofia Ventricolare Sinistra
MVS	Massa Ventricolare Sinistra
MVSi	Massa Ventricolare Sinistra indicizzata
PA	Pressione Arteriosa
PP	Parete Posteriore del ventricolo sinistro
SIV	Spessore del Setto Interventricolare
SRP	Spessore Relativo di Parete
VS	Ventricolo Sinistro

BIBLIOGRAFIA

1. Kannel WB, Dannenberg AL, Levy D. Population implications of electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol.* 1987; 60:851-931
2. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Framingham Heart Study.* *JAMA* 1996; May 22-29; 275(20):1557-1562.
3. Kenchaiah S, Gaziano JM, Vasan RS. Impact of obesity on the risk of heart failure and survival after the onset of heart failure. *Med Clin North Am.* 2004; 88:1273-1294.
4. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974; 34: 29-34.
5. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, et al. Predictors of Heart Failure Among Women With Coronary Disease. *Circulation* 2004; 110:1424-1430.
6. Chae CU, Albert CM, Glynn RJ, Guralnik JM, Curhan GC. Mild renal insufficiency and risk of congestive heart failure in men and women > or = 70 years of age. *Am J Cardiol.* 2003; 92: 682-686.
7. Fried LF, Shlipak MG, Crump C, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and mortality in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1364-1372.
8. He J, Ogden LG, Bazzano LA, Vupputuri S, Loria C, Whelton PK. Risk factors for Congestive heart failure in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med.* 2001; 161:996-1002.
9. St. John Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-2988.
10. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27:1214-1218.
11. Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different bloodpressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362:1527-1535.
12. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997; 278:212-216.
13. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 2008; 29(19): 2388-2442.
14. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2005; 112:e154-e235
15. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I. *Circulation* 2002; 105:1387-1393.
16. De Simone G, Daniels SR, Devereux RB et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 20:1251-1260.
17. Lopez-Sendon J. Regional myocardial ischemia and diastolic

- dysfunction in hypertensive heart disease. *Eur Heart J* 1993; 14(suppl):110-113.
18. Redfield MM, Jacobsen S J, Burnett JC, Jr et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289:194–202.
 19. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137-1146.
 20. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. Prevention of heart failure: A scientific statement from the American Heart Association Councils on epidemiology and prevention, clinical cardiology cardiovascular nursing, and high blood pressure research; quality of care and outcomes research interdisciplinary working group; and functional genomics and translational biology interdisciplinary working group. *Circulation* 2008; 117:2544-2565.
 21. Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41-218-223.
 22. Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, et al. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation*. 1997; 96:2455–2461.
 23. Healey JS, Connolly SJ. Atrial fibrillation: hypertension as a causative agent, risk factor for complications and potential therapeutic target. *Am J Cardiol* 2003; 91 (10A):9G-14G.
 24. Shinbane JS, Wood MA, Jensen DN, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a review of animal models and clinical studies. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:709-715.
 25. Schillaci G. Percorso diagnostico dei pazienti ipertesi. *Elettrocardiogramma*. *Italian Heart J* 2000;1 (suppl 5): 39-41.
 26. Levy D, Garrison RJ, Savage DD, et al. Prognostic implications of echocardiographic determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med* 1990; 322:1561-1566.
 27. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114:345–352.
 28. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. Prognostic Significance of serial changes in left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97: 48-54.
 29. Haider AW, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1454–1459.
 30. Verdecchia P, Carini G, Circo A, et al; MAVI (MASSA Ventricolare sinistra nell'Ipertensione) Study Group. Left ventricular mass and cardiovascular morbidity in essential hypertension: the MAVI study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38:1829–1835.
 31. Drazner MH, Rame EJ, Marino EK, et al. Increased left ventricular mass is a risk factor for the development of a depressed left ventricular ejection fraction within five years: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:2207-2215
 32. Gerstenblith G, Frederiksen J, Yin FC, Fortuin NJ, Lakatta EG, Weisfeldt ML. Echocardiographic assessment of a normal adult aging population. *Circulation* 1977; 56:273-278.
 33. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (The Framingham Study). *Am J Cardiol* 1989; 64:1066-8.

Il paziente con patologia vasculitica primitiva: come riconoscerlo. Studio retrospettivo su 3950 cartelle cliniche di pazienti reumatologici

How to recognize the patient with primary vasculitis disease.

A retrospective study on 3950 clinical records of rheumatology patients

Ripalta Colia^o, Addolorata Corrado^o, Francesco Paolo Cantatore^o

^oDipartimento di scienze mediche e del lavoro. Sezione Reumatologia, Università degli Studi di Foggia

Correspondence to:

Ripalta Colia, MD

ripaltacoliamd@gmail.com

Published by Edicare Publishing. All rights reserved

IJPC 2011; 3, 3:34-38

ABSTRACT

A retrospective study on patients with primitive vasculitis was made. The data were obtained from an internal database of the Rheumatologic University Center of Foggia. Were included all patients with primitive vasculitis since 2003 to 2009. For all patients were considered the clinical aspects from BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score- (Figure 1), both at exordium, and during the follow up. The aim of this study was to obtain more defined clinical data, in order to assist the doctor in his diagnostic management. According to our results the main cause of the diagnostic delay is the too much long period linking the appearance of non-rheumatologic and rheumatologic symptoms, including the immunologic alterations. Our conclusions are: the immunologic research in patients with aspecific pulmonary symptoms plays an important role the diagnosis of vasculitis and particular attention will be posed in those patients with isolated mucocutaneous problems or those in which there are mucocutaneous and arthro-muscular symptoms together.

Key words:

systemic vasculitis, diagnosis.

RIASSUNTO

E' stato condotto uno studio retrospettivo su pazienti affetti da vasculiti primitive. I dati analizzati sono stati ottenuti da un data base interno della Clinica Reumatologica dell'Università degli Studi di Foggia. Sono stati inclusi tutti i pazienti affetti da vasculiti primitive afferiti al Centro dal 2003 al 2009. Per tutti i pazienti sono state analizzate le manifestazioni cliniche sia all'esordio che nel corso della vasculite secondo lo schema del BVAS (Figura 1). Lo scopo dello studio è stato quello di ottenere dati clinici più precisi, tali da confortare il medico nel suo percorso diagnostico, indirizzandolo nella scelta da intraprendere per individuare queste patologie così eterogenee. Dal nostro studio è emerso che la causa principale del ritardo diagnostico è da attribuire al fatto che spesso vi è un periodo troppo lungo tra l'insorgenza delle manifestazioni non tipicamente reumatologiche e la comparsa di segni/sintomi facilmente riconducibili alla vasculite, incluse le eventuali alterazioni immunologiche. Importante allora sarà effettuare indagini di tipo immunologico in patologie polmonari apparentemente isolate e primitive e particolare attenzione bisognerà porre in pazienti con manifestazioni cutanee apparentemente isolate e quelli in cui queste si associano a problemi muscolo-scheletrici.

Parole chiave:

vasculiti primitive; diagnosi.

INTRODUZIONE

Le vasculiti primitive sono un gruppo eterogeneo di affezioni sistemiche caratterizzate da un processo flogistico a patogenesi autoimmune coinvolgente la parete dei vasi arteriosi e/o venosi di ogni calibro.^{1,2}

Definite da Sergent come una "infiammazione e necrosi dei vasi istologicamente dimostrabile, in associazione con sindromi cliniche in cui le manifestazioni dominanti possono essere giustificate dalla flogosi vascolare",³ le vasculiti primitive sono in genere malattie ad interessamento sistemico o comunque multiorgano, che si estrinsecano quindi con varie espressioni cliniche. E' questo polimorfismo clinico che rende difficile la diagnosi, specialmente all'esordio. I criteri classificativi riconosciuti per le vasculiti primitive, per di più, pur facilitando gli scambi scientifici, non sono stati validati a scopo diagnostico nella pratica clinica,⁴⁻⁵ tanto che una vasculite può essere diagnosticata anche sulla base di un solo sintomo e di una istologia positiva, senza rispondere ai criteri definiti. Ciò spiega il relativo ritardo con cui la diagnosi viene frequentemente formulata. Inoltre, l'estrema variabilità dei sintomi di esordio delle vasculiti è fortemente influenzata anche dalle caratteristiche demografiche delle casistiche studiate, dal tipo di indagini utilizzate per effettuare la diagnosi e quindi dal contesto clinico-specialistico in cui il paziente viene osservato per la prima volta. Da tutto ciò esposto, nasce la necessità di avere dati clinici più precisi, tali da confortare il medico nel percorso diagnostico da intraprendere. In questo studio sono stati raccolti e analizzati retrospettivamente i dati clinici e laboratoristici in una casistica di pazienti affetti da vasculiti primitive, considerando i segni e sintomi attribuibili alla malattia all'esordio e durante il suo decorso.

MATERIALI E METODI

Sono state analizzate retrospettivamente le cartelle cliniche di 3950 pazienti afferiti presso la Clinica Reumatologica dell'Università degli Studi di Foggia, dal 2003 al 2009, utilizzando un data base interno. Di queste sono state selezionate quelle di pazienti con diagnosi di vasculite primitiva, effettuata utilizzando i criteri diagnostici/classificativi attualmente in uso (ACR 1990 per arterite di Takayasu, arterite a cellule giganti, CSS, WG, PAN, sindrome di Kawasaki, HSS e CHCC 1994 per MPA). Per la diagnosi di malattia di Behçet sono stati usati i criteri diagnostici secondo l'International Study Group for Behçet Disease (1990).⁶⁻⁸

Per ogni paziente sono stati considerati i seguenti aspetti: durata della malattia, data ed età alla diagnosi, tipo di interessamento viscerale all'esordio della malattia e durante il follow up, presenza di ANCA e relativo pattern in immunofluorescenza (p-ANCA, c-ANCA) e specificità ELISA (anti-PR3, anti-MPO).

Le manifestazioni cliniche sono state rilevate come percentuale rispetto al numero totale dei pazienti (comprendendo tutti i tipi di vasculite), considerandole sia all'esordio che durante tutto il decorso della malattia, suddividendole in base alle categorie indicate nel form BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score).⁹⁻¹⁰

Il primo sintomo/segno attribuibile alla vasculite, presente alla dia-

gnosi e/o riferitoci dal paziente a posteriori e quelli comparsi durante il decorso della malattia sono stati individuati per ogni categoria del BVAS come percentuale sia del totale dei pazienti, ossia di tutte le vasculiti, che dividendo le stesse secondo il calibro (Tab. 1). Per le categorie di sintomi/segni più frequenti (le manifestazioni mucocutanee e quelle osteoartromuscolari) e/o più gravi (alterazioni neurologiche, polmonari e a carico del rene) sono state analizzate le proporzioni delle singole manifestazioni cliniche (Fig. 3, 4, 5, 6).

Al fine di individuare differenze significative tra le manifestazioni cliniche e laboratoristiche tra diversi tipi di vasculite sono stati utilizzati il test non parametrico di Mann-Whitney ed il test χ^2 , dove applicabile.

Sono stati considerati significativi valori di $p < 0,05$.

RISULTATI

Nelle 3950 cartelle cliniche analizzate ne sono state individuate 115 di pazienti con diagnosi di vasculite; dall'analisi sono stati esclusi i pazienti con diagnosi di vasculite secondaria (connettiviti, ipersensibilità, farmaci, post-infettive). In totale sono stati selezionati 72 pazienti che rispondevano ai criteri classificativi indicati per ogni singola vasculite primitiva. Le caratteristiche demografiche dei pazienti sono illustrate nella tabella 1.

La frequenza delle manifestazioni cliniche (Fig. 1) differisce secondo che venga considerata all'esordio o durante il follow up della malat-

Tab. 1

VASCULITE	n. casi (%)	F/M	Età della diagnosi
Vasi di grosso calibro	9 (11,9%)	2/1	71.12 (51-74)
-Arterite di Takayasu	2 (2,3%)	2/0	74
-Arterite Gigantocellulare	7 (9,52%)	4/3	68.25 (51-73)
Vasi di medio calibro	10 (14%)	2/3	26.05(1.2-60)
-Panarterite nodosa	7 (9,52%)	2/5	50 (40-60)
-Malattia di Kawasaki	3 (4,7%)	2/1	2.1 (1.2-3)
Vasi di piccolo calibro	19 (26,1%)	14/5	56.77 (38-72)
-CSS	7 (9,52%)	5/2	56.75 (48-72)
-WG	5 (7,1%)	3/2	58.33 (38-69)
-MPA	7 (9,52%)	6/1	55.25 (44-69)
Miscellanea	34 (47,4%)	25/4	45.77 (16-71)
-Porpora di Schönlein-Henoch	4 (4,7%)	2/2	39.5 (36-43)
-Vasculite crioglobulinemica	4 (4,7%)	4/0	64 (57-71)
-Vasculite Leucocitoclastica	10(14,2%)	4/1	34.5 (13-56)
-Malattia di Behçet	16 (23,8%)	15/1	45.1 (16-70)

CSS: Sindrome di Churg Strauss;
WG: malattia di Wegener;
MPA: micropoliangiote.

Fig. 1 Frequenza manifestazioni cliniche all'esordio e durante il corso delle vasculiti primitive.

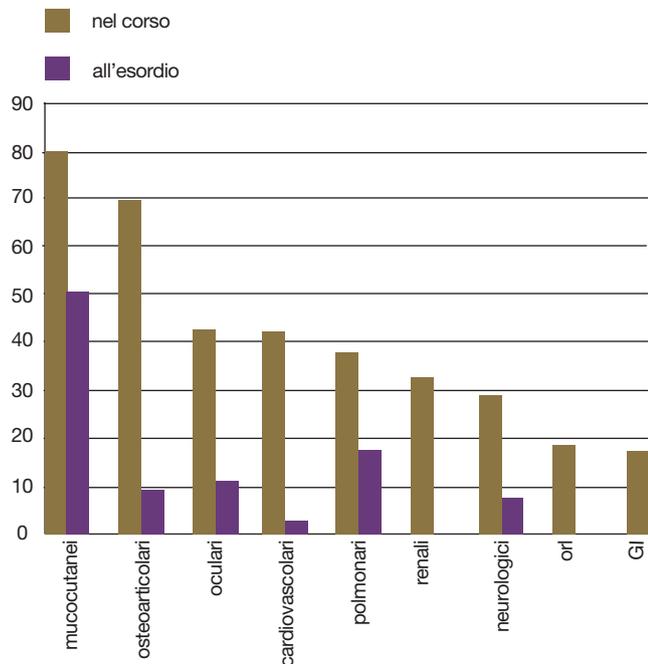
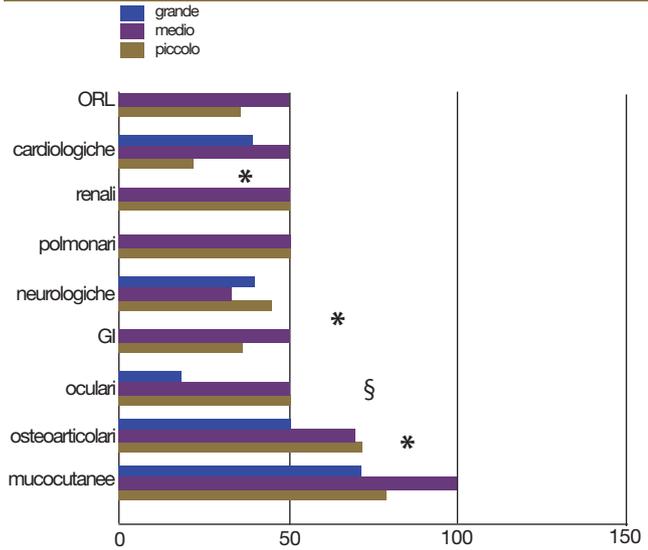


Fig. 2 Differente prevalenza delle manifestazioni cliniche nelle vasculiti di piccolo, medio e grande calibro.

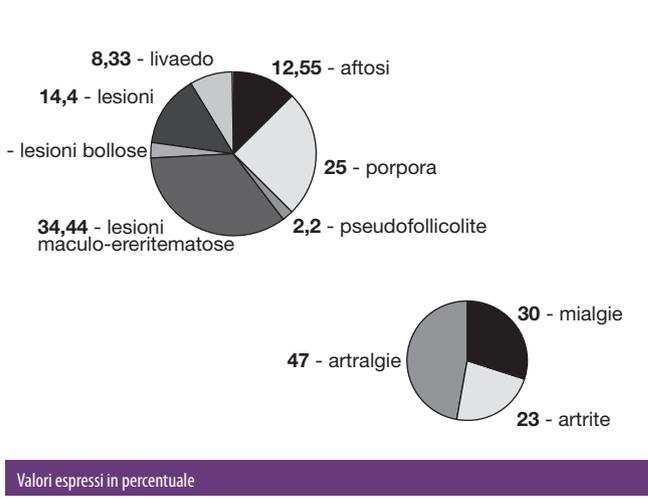


* p<0,05 piccolo calibro vs grande e medio calibro; § p<0,05 medio calibro vs grande calibro

tia. Per quanto riguarda le manifestazioni cliniche di esordio, quelle muco-cutanee, ben il 52.61%, erano seguite in ordine di frequenza da quelle polmonari (16.62%), oculari (10.62%), muscoloscheletriche (9.62%), neurologiche (8.37%) e cardiovascolari (2.77%). In nessun caso le manifestazioni otorinolaringoiatriche, gastrointestinali e renali erano presenti come sintomo di esordio.

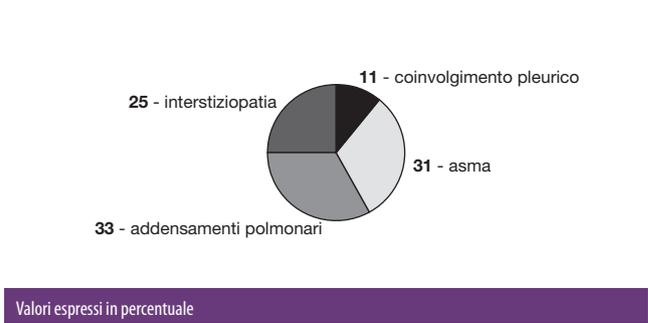
L'interessamento mucocutaneo, oltre a caratterizzare l'esordio nella

Fig. 3 Tipo e prevalenza delle manifestazioni cliniche mucocutanee e muscolo scheletriche.



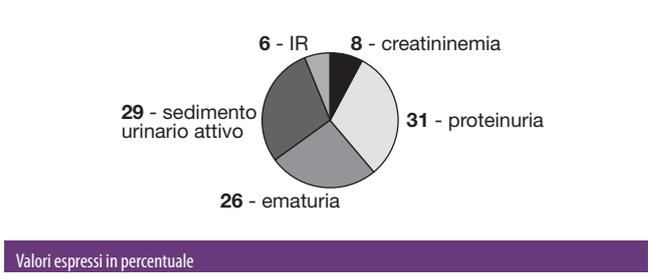
Valori espressi in percentuale

Fig. 4 Tipo e prevalenza delle manifestazioni cliniche polmonari.



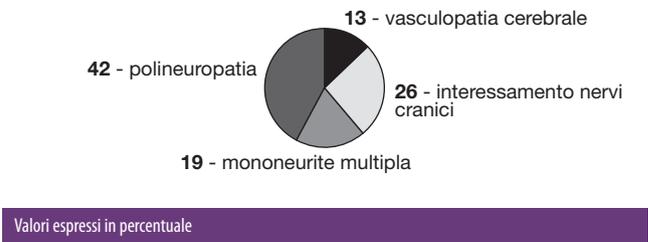
Valori espressi in percentuale

Fig. 5 Tipo e prevalenza delle manifestazioni renali.



Valori espressi in percentuale

Fig. 6 Tipo e prevalenza delle manifestazioni cliniche neurologiche



Valori espressi in percentuale

maggior parte dei casi (51,62%), era in assoluto la manifestazione clinica più frequente durante l'intero decorso della malattia (80,25%). Le manifestazioni mucocutanee erano seguite, in ordine di frequenza, da quelle muscolo-scheletriche (68,75% dei pazienti) che come abbiamo detto rappresentavano il sintomo di esordio in una percentuale significativamente più bassa di pazienti (9,62%). In ordine di frequenza le altre manifestazioni rappresentate per categorie erano: oculari (43,12%), cardiovascolari (42,37%), polmonari (37,5%), renali (33,75%), neurologiche (27%), otorinolaringoiatriche (17,55%), gastrointestinali (16,87%).

Si è quindi analizzata la frequenza delle manifestazioni cliniche per gruppo di vasculite in base al calibro dei vasi interessati (Fig. 2). Da qui è emerso che le manifestazioni renali e polmonari erano presenti esclusivamente nelle vasculiti di piccolo e medio calibro; le manifestazioni neurologiche e oculari, presenti in tutte le vasculiti, erano significativamente più frequenti in quelle interessanti i vasi di piccolo calibro ($p < 0,05$), a differenza delle manifestazioni cardiologiche che erano prevalenti nelle vasculiti interessanti i vasi di grande e medio calibro ($p < 0,05$). In tutte le vasculiti, indipendentemente dal calibro dei vasi interessati, le manifestazioni cliniche mucocutanee e muscolo-scheletriche erano le più frequenti, senza differenze significative tra i tre gruppi di vasculite.

Riguardo gli esami biochimici, gli ANCA erano presenti nel 100% dei pazienti con MPO (7 su 7), nel 71,4% dei pazienti affetti da CSS (5/7) e nel 60% nella WG (3 su 5). Nella MPO e CSS il pattern in immunofluorescenza era in tutti i casi di tipo p-ANCA, mentre nella WG, il 40% era p-ANCA ed il 60% c-ANCA. L'interessamento neurologico è risultato maggiore nelle vasculiti ANCA-associate, mentre non sono state osservate differenze significative relative al coinvolgimento di altri organi tra le vasculiti ANCA-associate e quelle non ANCA associate.

DISCUSSIONE

Nella pratica clinica, l'interessamento viscerale multiorgano e l'estrema variabilità dei sintomi per ciascun organo interessato in corso di vasculiti sistemiche rendono ragione delle difficoltà diagnostiche e del relativo ritardo con cui la diagnosi viene frequentemente formulata.¹¹

Dalla nostra analisi è emerso che particolari coinvolgimenti d'organo, caratteristici di specifiche forme vasculitiche (per esempio otorinolaringoiatriche per la granulomatosi di Wegener) o comunque tipicamente correlati alla gravità della malattia (coinvolgimento renale e gastrointestinale), nella nostra casistica non sono mai presenti all'esordio, pur diventando pressoché costanti nel decorso della malattia. Al contrario, le manifestazioni mucocutanee e muscolo-scheletriche rappresentano non soltanto le manifestazioni cliniche prevalenti durante tutto il periodo di follow-up, ma anche le più frequentemente presenti all'esordio della malattia, potendo precedere anche di diversi mesi la comparsa della vasculite conclamata.

Particolare attenzione quindi dovrebbe essere posta alla ricerca di segni e sintomi, anche anamnestici, evocatori di una patologia va-

sculitica sistemica. Particolare attenzione dovrebbe essere prestata a pazienti con manifestazioni cutanee apparentemente isolate, ed in particolare con porpora palpabile, lesioni eritemato-maculari, lesioni nodulari (tra cui anche l'eritema nodoso) e aftosi, che nella nostra casistica rappresentano le manifestazioni cutanee più frequenti in tutte le tipologie di vasculite considerate (Fig. 3). Ulteriore elemento di supporto ad una diagnosi di vasculite, non necessariamente conclamata, è costituita dalla presenza di una associazione di tali manifestazioni mucocutanee ad una sintomatologia di tipo muscoloscheletrico (artrite, artralgie diffuse, mialgie) (Fig. 3), che dovrebbe imporre un monitoraggio clinico-laboratoristico costante qualora fossero assenti altri segni clinici e/o strumentali diagnostici di una vasculite ben definita.

La spiegazione principale alla difficoltà diagnostica relativa alle vasculiti è data dal fatto che spesso vi è un periodo troppo lungo tra l'insorgenza delle manifestazioni non tipicamente reumatologiche (in particolare quelle polmonari) e la comparsa di segni/sintomi facilmente riconducibili alla vasculite, incluse le eventuali alterazioni immunologiche (comparsa degli ANCA). Dal nostro studio, infatti, è emerso che il coinvolgimento mucocutaneo come sintomo di esordio era seguito, in ordine di frequenza, dal coinvolgimento polmonare, nonostante quest'ultimo occupasse il quarto posto in ordine di frequenza considerata l'intera durata del periodo di osservazione del paziente (preceduto dalle manifestazioni osteoarticolari, oculari e cardiologiche). Tale discordanza, inoltre, sottolinea l'importanza dell'effettuazione di indagini di tipo immunologico in patologie polmonari apparentemente isolate e primitive, in particolare nelle forme interstizipatiche, nelle forme asmatiche (specialmente nei casi insorgenti in età adulta) e nei casi di addensamenti parenchimali multipli (specialmente se fugaci) (Fig. 4).

Importante sarà per il medico, inoltre, indagare la presenza delle alterazioni indicate nelle Figure 5 e 6 riguardo il coinvolgimento del sistema nervoso o dell'apparato urinario, condizioni associate ad una più grave prognosi.¹¹⁻¹²

Le vasculiti sistemiche sono un gruppo eterogeneo di patologie rare che possono presentarsi clinicamente con un range molto variabile di segni e sintomi. L'ipotesi diagnostica di vasculite sistemica in presenza di uno o più di tali segni/sintomi è di essenziale importanza a causa della potenziale gravità della maggior parte di queste patologie, che se non trattate in maniera adeguata e con la necessaria tempestività possono causare danni permanenti in organi vitali o condurre a morte.¹³⁻¹⁴

BIBLIOGRAFIA

1. Atti dei Congressi della Società Italiana di Medicina Interna. 99° Congresso, Bari 10-14 novembre 1998; (Volume 1. 3).
2. Watts RA, Scott DGI. Overview of the inflammatory vasculitides. In: Hochberg MC, Silman A, Smolen JS, Weinblatt ME, Weissman MH, eds. Rheumatology, 3rd edn. 2003:1583-91.
3. Christian C.L., Sargent J.S.: Vasculitis syndromes: clinical and ex-

- perimental models. *Am. J. Med.*; 61. 385, 1976.
4. Anne Miller, Neil Basu, Raashid Luqmani. Assessment of systemic vasculitis. *Autoimmunity Reviews* 8 (2008) 170–175.
 5. Jaya K. Rao, MD, MHS; Nancy B. Allen, MD; and Theodore Pincus, MD. Limitation of 1990 ACR Classification Criteria in the Diagnosis of Vasculitis. *Annals of Internal Medicine* 1 September 1998. Vol 129. Issue 5. Pag. 345-352.
 6. Hunder GG, Arend WP, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis-introduction. *Arthritis Rheum* 1990;33:1065±7.
 7. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, et al. Nomenclature of systemic vasculitides: proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-92.
 8. Kenneth T. Calamia, Floranne C. Wilson, Murat Icen, Cynthia S. Crowson, Sherine E. Gabriel and Hilal Maradit Kremers. Epidemiology and Clinical Characteristics of Behçet's Disease in the US: A Population-Based Study. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 61, No. 5, May 15, 2009, pp 600–604 DOI 10.1002/art.24423 © 2009, American College of Rheumatology. S.E. LANE, R.A. WATTS, L. SHEPSTONE and D.G.I. SCOTT. Primary systemic vasculitis: clinical features and mortality. *Q J Med* 2005; 98:97–111 doi:10.1093/qjmed/hci015 Advance Access publication 17 January 2005.
 9. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *Q J Med* 1994;87:671±8.
 10. Exley AR, Carruthers DM, Luqmani RA, Kitas GD, Gordon C, Janssen BA et al. Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. *Q J Med* 1997;90:391±9.
 11. Oliver Flossmann, Paul Bacon, Kirsten de Groot, David Jayne,
 12. Niels Rasmussen, Philip Seo, Kerstin Westman, Raashid Luqmani. Development of comprehensive disease assessment in systemic vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:283–292. doi: 10.1136/ard.2005.051078.
 13. Bernhard Hellmich, W. L. Gross. Difficult to diagnose manifestations of vasculitis: Does an interdisciplinary approach help? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* Vol. 19, No. 2, pp. 243–261, 2005 doi:10.1016/j.berh.2004.10.004; available online at <http://www.sciencedirect.com>
 14. David Jayne, MD, FRCP, The diagnosis of vasculitis. *Addenbrooke's Hospital, Box 118, Renal Unit, Cambridge CB2 2QQ, UK. Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23 (2009) 445–453.

Orticaria acuta: studio retrospettivo clinico-epidemiologico in 342 pazienti ospedalizzati

Acute urticaria: a clinical and epidemiological study in 342 hospitalized patients

Nicoletta Cassano, Paraskevi Katsaouni, Sara Del Vecchio, Simona Carpagnano, Ruggiero Filannino, Maria Panaro, Gino Antonio Vena

Clinica Dermatologica, Università degli Studi di Bari "Aldo Moro", Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Bari

Correspondence to:

Gino A. Vena, MD

g.vena@dermatologia.uniba.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved
IJPC 2011; 3, 3:39-43

ABSTRACT

Background: Acute urticaria (AU) is a common disorder which is frequently observed in clinical practice. However, only a few studies have systematically evaluated the epidemiological aspects of AU. In order to better define some clinical and epidemiological features of OA, a retrospective study was performed in patients hospitalized with a diagnosis of AU. **Patients and methods:** The retrospective analysis included all AU patients hospitalized in our Clinic between January 2008 and September 2010. **Results:** Over the 33-month observational period, 342 patients, 182 females and 160 males (mean age, 43.6 years) were hospitalized because of AU. A family or personal history of allergic disorders and/or hypersensitivity reactions was present in 42% and 61% of cases, respectively. Previous AU episodes were reported by 21% of patients. The isolated presence of wheals was observed in 53% of patients, whereas wheals associated with angioedema were detected in 34% of cases and angioedema alone in 13%. Non-cutaneous manifestations occurred in 25% of patients. The involvement of factors potentially responsible for AU development was revealed in 85% of cases. The most common triggering factors appeared to be foods followed by drugs. **Conclusions:** The results of this analysis, which can lead to draw some considerations about clinical, epidemiological and etiological aspects of AU, suggest that AU represents a frequent cause of hospitalizations (in 10.5% of cases in the observational period).

Key words:

acute urticaria; urticaria angioedema syndrome; epidemiology

RIASSUNTO

Contesto: L'orticaria acuta (OA) è una condizione piuttosto frequente nella popolazione generale. Tuttavia, pochi studi hanno esaminato in maniera sistematica gli aspetti epidemiologici della malattia. Allo scopo di definire con maggiore precisione gli aspetti clinico-epidemiologici che caratterizzano l'OA, è stato effettuato uno studio in pazienti ospedalizzati con diagnosi di OA. **Pazienti e metodi:** È stata attuata un'analisi retrospettiva di tutti i pazienti ospedalizzati per OA presso la nostra Clinica da gennaio 2008 a settembre 2010. **Risultati:** Nel periodo di osservazione, sono stati ospedalizzati per OA 342 pazienti, 182 femmine e 160 maschi (età media: 43,6 anni). Una storia familiare o personale di malattie allergiche e/o reazioni di ipersensibilità emergeva rispettivamente nel 42% e nel 61% dei casi. Il 21% dei pazienti riferiva di aver avuto un pregresso episodio di OA. Il 53% dei pazienti presentava soltanto pomfi, il 34% pomfi in associazione ad angioedema ed il 13% angioedema isolato. Sintomi extracutanei erano presenti in un quarto dei casi. La presenza di fattori scatenanti verosimilmente incriminati nell'episodio di OA in atto emergeva nell'85% dei casi. Più frequente appariva l'intervento dei fattori alimentari e, a seguire, quello dei medicinali. **Conclusioni:** I risultati di questa analisi, che offrono altresì uno spunto per considerazioni su aspetti clinico-epidemiologici ed eziologici dell'OA, suggeriscono che l'OA rappresenta una frequente causa di ricovero, essendo stata responsabile di circa il 10,5% delle ospedalizzazioni nel periodo di osservazione.

Parole chiave:

orticaria acuta; sindrome orticaria angioedema; epidemiologia

INTRODUZIONE

La sindrome orticaria-angioedema (SOA) è una condizione piuttosto frequente caratterizzata dalla comparsa di pomfi e/o angioedema. La diagnosi è in genere semplice ma necessita di particolare esperienza. Infatti, la malattia è complessa, tenuto conto anche della molteplicità delle possibili cause e della difficoltà della loro individuazione. Questi aspetti giustificano i problemi che possono incontrarsi nella classificazione, nella diagnosi eziologica e nella gestione della malattia.^{1,2}

L'orticaria spontanea, che può essere elicitata da fattori di vario tipo, diversi da quelli di tipo fisico-ambientale coinvolti nelle forme cosiddette inducibili, può essere distinta in orticaria acuta (OA), quando ha una durata inferiore a 6 settimane, ed in cronica, definita in base alla presenza di episodi ricorrenti, per più giorni (almeno 3) a settimana, per un periodo superiore a 6 settimane.^{1,2} Questa suddivisione, per quanto arbitraria, risulta utile a fini pratici, poiché in genere il decorso cronico contraddistingue delle forme in cui è più difficoltosa la formulazione di una diagnosi eziologica.

Si stima che oltre il 12% della popolazione sia colpito almeno una volta nella vita da un episodio di orticaria.³⁻⁵ Gli episodi di OA, isolati o recidivanti, sono molto più frequenti delle forme croniche spontanee ed inducibili. Malgrado l'elevata frequenza dell'OA nella popolazione generale, pochi studi hanno esaminato in maniera sistematica gli aspetti epidemiologici, clinico-evolutivi e terapeutici della malattia.

Allo scopo di definire con maggiore precisione gli aspetti clinico-epidemiologici che caratterizzano l'OA, è stato effettuato uno studio retrospettivo in pazienti ospedalizzati con diagnosi di OA in un arco di tempo di 33 mesi.

PAZIENTI E METODI

È stata attuata un'analisi retrospettiva di tutti i pazienti ospedalizzati per OA presso la Clinica Dermatologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico Consorziale di Bari da gennaio 2008 a settembre 2010. Le informazioni cliniche, anamnestiche ed epidemiologiche sono state ottenute revisionando le cartelle cliniche dei suddetti pazienti. Nella quasi totalità dei casi, l'ospedalizzazione avveniva dopo accesso diretto del paziente al Pronto Soccorso e relativa consulenza specialistica. La diagnosi di OA veniva formulata sulla base della durata delle manifestazioni per un periodo inferiore a sei settimane. Per tutti i casi venivano raccolte le seguenti informazioni: dati demografici generali, storia familiare e/o personale di allergie o disordini atopici, comorbidità rilevanti, presenza di pomfi, angioedema e/o sintomi extracutanei associati, localizzazione dell'angioedema, possibili fattori scatenanti (sospettati e/o confermati come cause o concause dell'episodio in atto), anomalie rilevanti dei parametri di laboratorio e/o strumentali, ricorso a dieta oligoallergenica.

Per quanto riguarda l'iter diagnostico adottato nella pratica clinica, esso ha ripercorso per lo più le direttive delle linee guida

italiane ed internazionali,^{1,2} essendo considerata l'anamnesi come step essenziale per guidare l'esecuzione di indagini di laboratorio e/o strumentali. In generale, comunque, esami ematochimici di routine sono stati eseguiti nella popolazione totale esaminata, mentre altri tipi di esami sono stati effettuati in casi selezionati, in base alla storia e/o all'esame obiettivo generale. Nell'interpretazione dei risultati degli esami ematochimici, bisogna inoltre tenere presente che la maggioranza dei pazienti esaminati aveva ricevuto, spesso dopo accesso all'unità di Pronto Soccorso, terapia corticosteroidica per via sistemica.

RISULTATI

Nel periodo di osservazione, sono stati ospedalizzati per OA, in regime di ricovero ordinario, 342 pazienti, 182 femmine e 160 maschi, di età variabile da 3 ad 89 anni (età media: 43,6 anni). Nella Figura 1 è riportata la distribuzione per fasce di età. L'OA ha rappresentato la causa di ricovero ordinario in una percentuale pari al 10,5% di tutti i pazienti ricoverati nell'arco del periodo di osservazione (3.245 pazienti in un periodo di 33 mesi).

Le malattie concomitanti che presentavano e/o riferivano i pazienti all'atto del ricovero sono elencate nella Tabella 1. In una percentuale rilevante di casi i pazienti riferivano la presenza di una storia familiare suggestiva per malattie allergiche o reazioni di ipersensibilità (nel 42% dei casi) o di una storia personale indicativa di pregresse reazioni di ipersensibilità a fattori di vario tipo (riferita da circa il 61% dei pazienti) (Tabella 2). Inoltre, 71 pazienti (21%) riferivano di aver avuto un pregresso episodio di OA. Per quanto riguarda nel dettaglio le caratteristiche delle manifestazioni cliniche correlate alla SOA riscontrate nella popolazione in studio all'atto del ricovero e durante la degenza (Tabella 3), circa la metà dei pazienti presentava soltanto pomfi, un terzo pomfi in associazione ad angioedema mentre meno frequente era il riscontro di angioedema isolato. Sintomi extracutanei erano presenti in un quarto dei casi.

La possibile presenza di fattori scatenanti l'episodio di OA in atto emergeva in 291 casi (85%) (Tabella 4): il loro ruolo risultava soltanto sospettato dal medico e/o dal paziente in 210 casi, mentre era confermato in 81 soggetti. Più frequente appariva l'intervento dei fattori alimentari e, a seguire, quello dei medicinali.

Per quanto riguarda i tests laboratoristici di routine eseguiti durante il ricovero, le principali anomalie riscontrate nei parametri ematochimici sono riportate nella Tabella 5, mentre la Tabella 6 riassume i risultati salienti di alcune indagini di secondo livello effettuate in casi selezionati. Non vengono mostrati i dati riguardanti ulteriori esami di laboratorio e/o strumentali, in quanto relativi ad un campione molto ristretto di casi tale pertanto da non permettere considerazioni rilevanti.

Infine, per quanto riguarda l'adozione di misure dietetiche, questa è stata consigliata durante il ricovero nella maggioranza dei casi (324 pazienti, pari al 95% del totale), con la prescrizione di una dieta oligoallergenica molto rigida in 43 casi e di un regime die-

tetico meno rigido in 281 casi.

DISCUSSIONE

L'orticaria è una malattia estremamente frequente nella popolazione generale, e, nell'ambito delle varie forme, si ritiene che l'OA spontanea sia una delle forme più frequenti. Pur essendo una condizione morbosa di comune riscontro, sono stati condotti soltanto pochi studi su casistiche di pazienti con OA e, pertanto, piuttosto limitate e non di rado discordanti sono i dati disponibili sui diversi aspetti della malattia (eziologici, epidemiologici, clinico-evolutivi e terapeutici).

Pur con le dovute limitazioni legate alla natura retrospettiva, il nostro studio ha esaminato le caratteristiche clinico-epidemiologiche di un discreto numero di pazienti ospedalizzati per OA. L'OA ha rappresentato un motivo frequente di ospedalizzazione, essendo stata responsabile di circa il 10,5% di ricoveri ordinari nel

Tab. 1 Comorbidità rilevate al basale nei 342 pazienti con orticaria acuta

Condizione patologica	Pazienti (numero)
Iperensione arteriosa	68
Diabete mellito	29
Tireopatia	24
Rinocongiuntivite allergica	23
Disturbi psichiatrici	22
Asma bronchiale	17
Dislipidemia	17
Broncopneumopatia cronico-ostruttiva	16
Dermatite allergica da contatto	14
Cardiopatia ischemica	10
Malattia da reflusso gastro-esofageo	9
Epatite C	8
Dermatite atopica	7
Valvulopatia cardiaca/scompenso cardiaco	6
Aritmie cardiache	5
Epatite B	5
Gastrite da Helicobacter pylori	5
Gastrite n.s.	5
Psoriasi	5
Anemia non meglio precisata	4
Odontopatia non meglio precisata	4
Ulcera peptica	4
Artrosi	3
Osteoporosi	3
Alopecia areata	2
Arteriopatia degli arti inferiori	2
Artrite reumatoide	2
Calcolosi della colecisti	2
Diverticolosi del colon	2
Erisipela	2
Gotta	2
Insufficienza renale cronica	2
Intolleranza al lattosio	2
Micropolicistici ovarica	2
Morbo celiaco	2
Morbo di Raynaud	2
Sindrome del colon irritabile	2
Patologia uterina non meglio precisata	2
Vitiligine	2
Agammaglobulinemia di Bruton	1
Cancro gastrico	1
Cancro mammario	1
Cancro polmonare	1
Emicrania	1
Melanoma cutaneo	1
Mieloma multiplo	1
Noduli mammari (di natura benigna)	1
Pervietà del forame ovale	1
Rettocolite ulcerosa	1
Sclerosi multipla	1
Sindrome da apnea notturna	1
Sindrome di Gilbert	1
Sindrome mieloproliferativa	1
Tubercolosi	1

Tab. 2 Storia familiare e personale di reazioni di ipersensibilità nei 342 pazienti con orticaria acuta

Storia familiare	Pazienti
Negativa	179 (52%)
Non nota	21 (6%)
Positiva	142 (42%)
Fattori incriminati	
- non specificati/non noti	126
- alimenti	6
- inalanti	7
- farmaci	3
Storia personale	Pazienti (numero)
Negativa	132 (39%)
Positiva	210 (61%)
Fattori incriminati	
- non specificati/non noti	36
- farmaci	76
- alimenti	60
- inalanti	57
- sostanze chimiche (irritanti e/o sensibilizzanti) per contatto cutaneo	14
- Anisakis simplex	3
- fattori fisico-ambientali	2
- Mezzi di contrasto iodati	2
- Veleno di imenotteri	2

Tab. 3 Manifestazioni cliniche nei 342 pazienti con orticaria acuta.

Pomfi ed angioedema	Pazienti
Presenza isolata di pomfi	182 (53%)
Pomfi associati ad angioedema	117 (34%)
Presenza isolata di angioedema	43 (13%)
Localizzazione dell'angioedema (totale: 160 pazienti)	Pazienti
Volto (in maniera diffusa)	97
Labbra	31
Palpebre	18
Glottide	11
Lingua	7
Mani	3
Collo	1
Genitali	1
Sintomi extracutanei associati (totale: 86 pazienti)	Pazienti
Disturbi respiratori	62
Disturbi gastrointestinali	20
Ipotensione grave	8
Iperipressia	6
Cefalea	2
Disfagia	1
Lacrimazione	1

periodo di osservazione considerato. I dati della letteratura supportano l'elevata frequenza ed il costante incremento di ospedalizzazioni per reazioni d'ipersensibilità immediata in genere, incluse angioedema ed anafilassi, nei Paesi industrializzati.^{6,7}

In accordo con le osservazioni descritte in letteratura,^{4,5} nella nostra casistica si è riscontrato un picco di incidenza nei giovani adulti.

La valutazione delle comorbidità nel nostro campione evidenzia una maggiore frequenza di associazione con alcune condizioni, quali ipertensione arteriosa, osservata nel 20% dei casi. Nella nostra casistica piuttosto comune appariva anche il riscontro di diabete mellito, disturbi atopici, tireopatia e disturbi psichiatrici.

Tab. 4 Riconcontro di fattori scatenanti l'episodio in atto di orticaria acuta nella casistica di 342 pazienti.

Fattori scatenanti con ruolo sospettato ma non confermato	Pazienti
Totale	210 (61%)
- alimenti	120
- farmaci	90
- inalanti	4
- Anisakis	3
- veleno di imenotteri	2
- somministrazione di mezzo di contrasto	1
- infezione virale	1
Fattori scatenanti con ruolo confermato	Pazienti (numero)
Totale	81 (24%)
- alimenti	49
- farmaci	13
- Anisakis	13
- inalanti	5
- veleno di imenotteri	1

Tab. 5 Alterazioni dei parametri ematochimici di routine nei 342 pazienti con orticaria acuta.

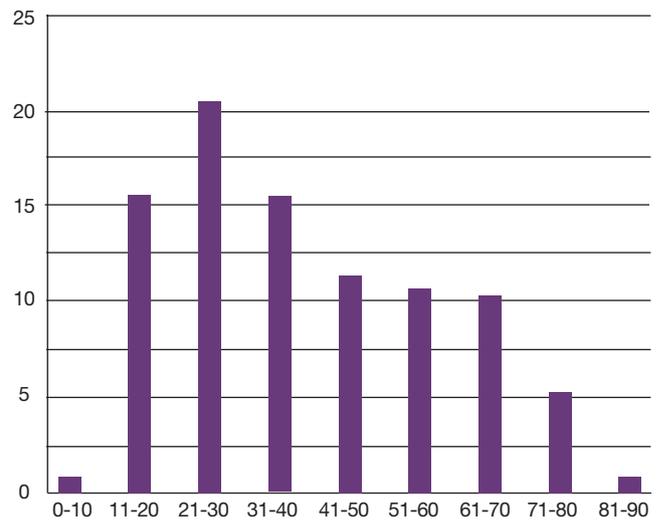
VES= velocità di eritrosedimentazione; ALT= alanina-aminotransferasi; AST= transaminasi glutammico-ossalacetica; GT= glutamil-transpeptidasi

Condizione	Pazienti (numero)
Neutrofilia	215
Linfocitopenia	200
Iperglicemia	74
Aumento della velocità di eritrosedimentazione	58
Ipercolesterolemia	41
Anemia	34
Aumento di ALT	16
Aumento di gamma-GT	15
Aumento di AST	12
Aumento dei D-dimeri	11
Neutropenia	8
Linfocitosi	7
Eosinofilia	5
Ipertrigliceridemia	5
Iperbilirubinemia	3
Iperfibrinogenemia	2
Iperazotemia	2
Ipoalbuminemia	1
Diminuzione delle proteine totali	1
Piastrinopenia	1
Ipogammaglobulinemia	1

Tab. 6 Risultati alterati di alcune indagini di secondo livello effettuate in casi selezionati

Tipo di esame	Num. di esami eseguiti	Risultati e commenti
Esame parassitologico delle feci	27	Positivo in nessun caso
Ricerca dell'antigene fecale di <i>H. pylori</i>	19	Positivo in 6 pazienti
Anticorpi anti-nucleo	23	Presenti ($\geq 1:160$) in 10 pazienti (di cui un atopico, due con tiroidite autoimmune, ed un altro con tiroidite autoimmune ed alopecia areata)
Dosaggio delle IgE totali	219	Livelli maggiori della norma in 105 pazienti
Dosaggio delle IgE specifiche	223	Presenti in 121 pazienti, nei confronti di: - alimenti: 67 - inalanti: 41 - Anisakis simplex: 19 - farmaci: 16 - veleno di imenotteri: 1
Prick tests per aeroallergeni	41	Positivi in 34

Fig. 1 Distribuzione della frequenza per fasce di età nei 342 pazienti con orticaria acuta.



È ben stabilita e da tempo conosciuta l'associazione tra orticaria cronica e tireopatia autoimmune, come anche recenti osservazioni depongono per una maggiore incidenza di comorbidità psichiatrica in pazienti affetti da orticaria cronica.⁸⁻¹¹ Tuttavia simili associazioni non sono state finora considerate o comunque non sono emerse nell'OA, e potrebbero verosimilmente essere prive di rilevanza clinico-patogenetica, per lo meno per le forme con decorso autolimitante. Nella popolazione da noi studiata, la presenza di casi sporadici di malattie autoimmunitarie, neoplasie o disordini mieloproliferativi non permette di definire alcun apparente nesso di correlazione tra queste condizioni ed il rischio di OA. In una percentuale rilevante di casi veniva riferita una storia familiare e/o personale suggestiva per reazioni di ipersensibilità. Inoltre, in circa un quinto dei pazienti, l'anamnesi svelava un pregresso episodio di OA.

Alcuni studi hanno valutato la frequenza di associazione tra orticaria ed atopia, mostrando, anche in questo caso, risultati non univoci. Secondo alcuni autori, infatti, la frequenza di atopia sembra più elevata nei pazienti con OA, altri studi invece mostrano una prevalenza non dissimile da quella osservata nella popolazione generale.³⁻⁵

Per quanto riguarda nel dettaglio le caratteristiche delle manifestazioni cliniche correlate alla SOA, circa la metà dei pazienti presentava soltanto pomfi, un terzo pomfi in associazione ad angioedema mentre la presenza isolata di angioedema si osservava in circa il 13% dei casi. Queste percentuali sono sovrapponibili a quelle riportate in precedenza da altri autori.¹² L'angioedema tendeva frequentemente a colpire il volto in maniera più spesso diffusa oppure in corrispondenza di labbra e palpebre. L'angioedema della glottide si è verificato nel 3% dei pazienti della nostra casistica. Tra i sintomi extracutanei di più

comune riscontro spiccava la presenza di disturbi respiratori e gastrointestinali. Va comunque considerato, in riferimento alle manifestazioni cliniche, che già all'atto del ricovero, spesso nell'Unità di Pronto Soccorso, e durante la degenza i pazienti erano sottoposti a terapia sintomatica per via sistemica con antistaminici da soli o in associazione a steroidi (per lo più idrocortisone emiscinato sodico per fleboclisi) o altri farmaci al bisogno per gestire complicanze in casi selezionati (ad esempio, ranitidina o epinefrina).

La possibile presenza di fattori scatenanti l'episodio di OA in atto emergeva nell'85% dei casi esaminati (291 pazienti): il loro ruolo era sospettato, in base al giudizio del medico e/o del paziente, in 210 casi, mentre è stato confermato in 81. La mancanza di conferma definitiva della diagnosi eziologica era legata a situazioni di vario tipo, e principalmente al fatto che non era possibile stabilire con certezza una correlazione causale (in virtù, ad esempio, della presenza nell'anamnesi di aspetti confondenti e/o dubbi) o anche al fatto che l'esecuzione di esami in grado di confermare la diagnosi era stata procrastinata dopo il ricovero ed i relativi risultati non erano comunque disponibili o raccolti in maniera sistematica. Tradizionalmente si ritiene che l'eziologia dell'OA sia identificabile nella maggior parte dei pazienti, anche se alcune osservazioni sembrano smentire questa asserzione, indicando che il riconoscimento di fattori scatenanti è più complesso di quanto generalmente supposto, persino dopo un'accurata anamnesi e multipli tests diagnostici.⁵ Le reazioni ai farmaci, spesso di natura pseudoallergica, le allergie alimentari e le infezioni sono considerate come possibili cause di OA,^{5,13-15} ma la loro prevalenza e rilevanza non sono ben conosciute. Si suppone comunque che le reazioni allergiche agli alimenti abbiano un ruolo molto meno importante nell'OA di quanto ipotizzato, soprattutto durante la vita adulta.^{16,17}

Nella nostra casistica, frequente appariva l'intervento dei fattori alimentari e, a seguire, quello dei medicinali, mentre, in contrasto con quanto descritto in letteratura,^{5,18} non si osservava alcuna correlazione apparente con episodi infettivi.

Per quanto riguarda i risultati degli esami laboratoristici eseguiti durante il ricovero, alcune delle anomalie riscontrate nei parametri ematochimici potrebbero essere attribuite al frequente ricorso alla terapia di fondo corticosteroidea sistemica. Gli esami di secondo livello eseguiti in casi selezionati sembrerebbero indicare la mancanza di correlazione con parassitosi intestinali. In un numero considerevole di casi, si registrava un aumento delle IgE totali o presenza di IgE specifiche nei confronti di vari allergeni, indipendentemente dalla rilevanza clinica con l'episodio in atto.

Infine, al di là del giudizio sulla possibile natura alimentare dell'episodio di SOA, una dieta oligoallergenica era consigliata nella maggior parte dei pazienti durante il ricovero, a conferma del ruolo importante che viene attribuito alla dieta nella gestione dell'episodio acuto e nella prevenzione di eventuali riacutizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

- Zuberbier T, Asero R, Bindslev-Jensen C et al. EAACI/GA(2)LEN/EDF/WAO guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy* 2009;64:1417-1426.
- Pigatto PD, Marsili CB, Ayala F et al. Italian position paper on urticaria. Italian Board on Urticaria. *G Ital Dermatol Venereol* 2009;144:297-311.
- Champion RH, Roberts SOB, Carpenter RG, Roger JH. Urticaria and angioedema: a review of 554 patients. *Br J Dermatol* 1969;81:588-597.
- Henz BM, Zuberbier T, Grabbe J, Monroe E. Urticaria. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Springer, Berlin Heidelberg 1998.
- Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Czarnetzki BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutical responsiveness. *Acta Derm Venereol* 1996;76:295-297.
- Poulos LM, Waters AM, Correll PK, Loblay RH, Marks GB. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:878-884.
- Lin RY, Shah SN. Increasing hospitalizations due to angioedema in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;101:185-192.
- O'Donnell BF, Francis DM, Swana GT, Seed PT, Kobza Black A, Greaves MW. Thyroid autoimmunity in chronic urticaria. *Br J Dermatol* 2005;153:331-335.
- Aamir IS, Tauheed S, Majid F, Atif A. Frequency of autoimmune thyroid disease in chronic urticaria. *J Coll Physicians Surg Pak* 2010;20:158-161.
- Engin B, Uguz F, Yilmaz E, Ozdemir M, Mevlitoglu I. The levels of depression, anxiety and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:36-40.
- Chung MC, Symons C, Gilliam J, Kaminski ER. Stress, psychiatric co-morbidity and coping in patients with chronic idiopathic urticaria. *Psychol Health* 2010;25:477-490.
- Soter NA. Urticaria: current therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:1009-1014.
- Juhlin L. Recurrent urticaria: clinical investigation of 330 patients. *Br J Dermatol* 1981;104:369-381.
- Soter NA. Acute and chronic urticaria and angioedema. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:146-54.
- Cooper KD. Urticaria and angioedema: diagnosis and evaluation. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:166-76.
- Wüthrich B, Hacki-Herrmann D. Zur Ätiologie der Urticaria. Eine retrospektive Studie anhand von 316 konsekutiven Fällen. *Z Hautkr* 1980;55:102-111.
- Aoki T, Kojima M, Horiko T. Acute urticaria: history and natural course of 50 patients. *J Dermatol* 1994;21:73-77.
- Mortureux P, Léauté-Labrèze C, Legrain-Lifermann Lamireau T, Sarlangue J, Taïeb A. Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study. *Arch Dermatol* 1998;134:319-23.

Prevenzione del tromboembolismo venoso: nuove strategie antitrombotiche.

Prevention of venous thromboembolism: new anti-thrombotic strategies.

Marco Sassara, Pietro Scicchitano, Antonio Medico, Francesco Mangini, Santa Carbonara, Gabriella Ricci, Gianfranco Mitacchione, Michele Gesualdo, Giovanni Quistelli, Marco Matteo Ciccone, Stefano Favale.

Sezione di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti (DETO), Università degli Studi di Bari; Bari, Italia

Correspondence to:

Marco Ciccone, MD
ciccone@cardio.uniba.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved
IJPC 2011; 3, 3:44-55

ABSTRACT

The venous thromboembolism encloses four syndromes clinically separated: two acute ones (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) and two chronic ones (post-thrombotic syndrome and pulmonary hypertension secondary to thromboembolism). The annual incidence in general population is 1:1000 persons and it continuously increases with age. The pathogenesis of the venous thromboembolism is multi-factorial and depends on acquired risk factors (age, surgery, hurts, cancers, pregnancy, oral contraceptive, obesity, anti phospholipid antibody syndrome, heart failure, stroke) and hereditary ones (natural anticoagulant factors deficiency, Leiden Factor, prothrombin mutation G20210A and hyperfibrinogenemia). As prophylaxis, 2008 VIII guidelines of American College of Chest Physicians recommend non fractionated or low molecular weight heparin and point out that new anticoagulants, such as fondaparinux, could represent a sure alternative in thrombo-prophylaxis. Physical tools (graduated compression stockings, intermittent pneumatic compression, "Foot pump"), instead, act fundamentally on venous stasis with the advantage of not increasing post-operative haemorrhages risk and of being adopted alone or in association with drugs.

Key words:

venous thromboembolism; prophylaxis; antithrombotic drugs.

RIASSUNTO

Il Tromboembolismo venoso include in sé quattro sindromi clinicamente distinte: due acute (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) e due croniche (sindrome post-trombotica ed ipertensione polmonare secondaria a tromboembolismo). L'incidenza annuale nella popolazione generale è circa 1 su 1000 abitanti e aumenta progressivamente con l'età. La patogenesi del tromboembolismo venoso è multifattoriale e si riconoscono fattori di rischio acquisiti (età, chirurgia, traumi, neoplasie, gravidanza, contraccettivi orali, obesità, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, scompenso cardiaco, ictus) ed ereditari (deficit di anticoagulanti naturali, fattore V Leiden, mutazione G20210A della protrombina e iperfibrinogenemia). Come profilassi, le recenti VIII linee guida 2008 dell'American College of Chest Physicians raccomandano l'eparina e le eparine a basso peso molecolare e sottolineano che nuovi farmaci anticoagulanti, come il fondaparinux, rappresentano alternative sicure ed efficaci nella tromboprofilassi. Esistono, poi, mezzi fisici (calze elastiche a compressione graduata, compressione pneumatica intermittente con gambaletti gonfiabili, "Foot pump") di profilassi, che agiscono essenzialmente sulla stasi venosa, con il vantaggio di non aumentare il rischio di emorragie post-operatorie e di poter essere usati sia da soli che in associazione con i farmaci.

Parole Chiave:

tromboembolismo venoso; profilassi; farmaci antitrombotici.

INTRODUZIONE

Il Tromboembolismo venoso (TEV) è una definizione complessiva che include in sé quattro sindromi clinicamente distinte di cui due sono acute (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) e due croniche (sindrome post-trombotica ed ipertensione polmonare secondaria a tromboembolismo); infatti la patologia trombotica a carico del circolo venoso profondo (TVP) generalmente degli arti inferiori e/o della pelvi, in assenza di opportuno trattamento medico, può evolvere verso la sindrome post trombotica (la più frequente), la recidiva di TVP a livello locale o l'embolia polmonare.

Nei casi di microembolia polmonare recidivante si ha frequentemente un'ipertensione polmonare secondaria a tromboembolismo. Il tromboembolismo venoso (TEV) è ad oggi la terza causa di morbilità e mortalità cardiovascolare dopo infarto ed ictus.¹

L'incidenza annuale nella popolazione generale è circa 1 su 1000 abitanti, e si calcola che il rischio aumenta progressivamente da meno di 1 su 3000 casi per anno sotto i 40 anni sino ad oltre 1 su 300 casi oltre gli 80 anni.¹

La patogenesi del TEV è multifattoriale e si riconoscono fattori di rischio acquisiti come l'età, la chirurgia, i traumi, le neoplasie, la gravidanza e il puerperio, l'uso di contraccettivi orali, l'obesità in donne con vene varicose, la sindrome da anticorpi antifosfolipidi, l'infarto del miocardio, lo scompenso cardiaco congestizio, l'ictus con paralisi degli arti inferiori, e condizioni trombofiliche ereditare, come il deficit di anticoagulanti naturali (Antitrombina e proteina C o S), il fattore V Leiden, la mutazione G20210A della protrombina e la iperfibrinogenemia. La presenza contemporanea di più fattori predisponenti amplifica di molto il rischio.

Per quanto riguarda la prevenzione della TEV le recenti VIII linee guida 2008 dell'American College of Chest Physicians (ACCP)² raccomandano l'eparina e le eparine a basso peso molecolare (EBPM) come farmaci di riferimento nella prevenzione del TEV e sottolineano che nuovi farmaci anticoagulanti, come il fondaparinux, rappresentano alternative sicure ed efficaci alle eparine nella tromboprofilassi. Oltre alle misure farmacologiche, esistono mezzi fisici di profilassi, che agiscono essenzialmente sulla stasi venosa, con il vantaggio di non aumentare il rischio di emorragie post-operatorie e di poter essere usati sia da soli che in associazione con i farmaci. Comprendono le calze elastiche a compressione graduata, e la compressione pneumatica intermittente effettuata tradizionalmente con gambaletti gonfiabili e più recentemente con la cosiddetta "Foot pump", una scarpa con suola gonfiabile che accelera la velocità di circolo agendo sulla pianta dei piedi.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO TROMBOEMBOLICO

I dati epidemiologici, che documentano la grande frequenza

anatomo-patologica della patologia tromboembolica, la pauci-sintomaticità clinica e il grave rischio in termini d'integrità fisica del soggetto affetto, costituiscono la base razionale per l'impiego di misure di profilassi in pazienti a rischio.³⁻⁶ Praticamente tutti i pazienti ospedalizzati hanno almeno un fattore di rischio per TEV e circa il 40% ne hanno 3 o più.³ Inoltre, in assenza di profilassi l'incidenza di trombosi nosocomiale, obiettivamente documentata, oscilla fra il 10% ed il 40% nei pazienti medici o chirurgici, e fra il 40% ed il 60% nei pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore.¹

Il rischio tromboembolico è diverso nei vari pazienti, variando in rapporto alla presenza di comorbidità come: scompenso cardiaco,⁴ malattie oncologiche,⁵ insufficienza respiratoria,⁶ o in rapporto ad eventi acuti lesivi (interventi chirurgici, traumi,⁷ patologie infiammatorie acute), nonché in presenza di fattori di rischio individuali, come un pregresso tromboembolismo venoso, la presenza di uno stato trombofilico congenito o acquisito,⁸ l'obesità,⁹ l'età avanzata,¹ la prolungata immobilità, la paralisi di un arto inferiore.¹⁰

L'entità del rischio prevedibile per il singolo paziente è il principale fattore di scelta tra le svariate misure di profilassi farmacologica e fisica che si sono dimostrate efficaci in studi controllati.

Per valutare il rischio di trombosi venosa profonda post-operatoria, risulta utile ai fini pratici la classificazione proposta nel 2004 ACCP Consensus Conference sulla terapia anti-trombotica riportata nella tabella¹.

La chirurgia laparoscopica (chirurgia minore) dovrebbe essere considerata a basso rischio - salvo che il paziente presenti fattori individuali di rischio trombotico - ma recenti studi¹¹ hanno evidenziato un'alta frequenza di TVP anche dopo questo tipo di interventi. Per quanto riguarda il rischio individuale del paziente, la presenza di una trombofilia congenita o acquisita (incluso il trattamento con contraccettivi orali) aumenta ovviamente il rischio legato all'intervento stesso, spostando verso l'alto la collocazione del paziente stesso rispetto ai gradini sopraelencati (p.e., una donna di età < 40 anni in trattamento estroprogestinico è da considerare a rischio moderato di TVP anche se affronta un semplice intervento di appendicectomia, e merita una profilassi antitrombotica; il rischio si riduce notevolmente dopo un mese dalla sospensione del trattamento). L'effetto dei fattori individuali di rischio è di minor peso se il rischio legato all'intervento è molto elevato: due studi hanno indagato su una eventuale correlazione tra incidenza di TVP dopo artroprotesi d'anca o di ginocchio e la presenza di una mutazione Leiden del fattore V. Nello studio di Svensson et al.,¹² su 198 pazienti sottoposti ad artroprotesi d'anca e randomizzati a ricevere una profilassi con eparina a basso p.m. di breve durata (durante il ricovero) o lunga (per altre 3 settimane), fu riscontrata una correlazione tra mutazione Leiden e TVP solo nel gruppo

a profilassi breve, e questa correlazione era valida solo per il sesso femminile. Nello studio di Ryan e coll.,¹³ su 825 pazienti sottoposti ad artroprotesi d'anca o di ginocchio, la mutazione Leiden non risultò essere associata con un significativo aumento della frequenza delle TVP post-operatorie: 31% nei pazienti con la mutazione del Fattore V contro 26% in pazienti senza la mutazione. Un lavoro di Cattaneo e coll.¹⁴ non ha evidenziato alcuna correlazione tra frequenza di TVP dopo artroprotesi di ginocchio e iperomocisteinemia. Alcuni autori³ hanno proposto degli indici prognostici del rischio trombotico, con attribuzione di punteggi definiti in base al tipo di intervento chirurgico e ai vari fattori di rischio del singolo paziente, ma la validità predittiva di questo approccio non è mai stata verificata sperimentalmente.

La tabella 1 riporta anche una stima del rischio tromboembolico post-operatorio, in assenza di profilassi: il rischio di trombosi venosa profonda distale post-operatoria è stimabile tra il 40 e l'80% nei pazienti ad altissimo rischio, tra il 20 e il 40% nei pazienti a rischio alto, tra il 10 e il 20% nei pazienti a rischio moderato, e intorno al 2% nei pazienti a basso rischio. Il rischio di embolia polmonare (EP) fatale è stimabile rispettivamente tra l'1,2 e il 5%, tra lo 0,4 e l'1%, tra lo 0,1 e lo 0,4%, e dello 0,002%.

Particolarmente a rischio risultano gli interventi di chirurgia ortopedica maggiore degli arti inferiori, che comprendono l'artroprotesi elettiva d'anca, la chirurgia per frattura del femore e l'artroprotesi totale del ginocchio, nei quali anche la profilassi antitrombotica tradizionale con eparina a basse dosi è poco efficace.

Nella tabella 2 è visualizzabile uno schema rappresentativo di

tipi e metodologie di profilassi con le relative controindicazioni.

Profilassi del TEV in chirurgia ortopedica

Il tromboembolismo venoso ha una prevalenza molto alta in pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica maggiore.¹⁵ Nel corso di studi controllati verso placebo,¹⁶ il TEV si è manifestato nei primi 10 giorni successivi alla chirurgia nel 50%, 60% ed 80% dei pazienti sottoposti rispettivamente a chirurgia elettiva d'anca, chirurgia per frattura d'anca e sostituzione di ginocchio, mentre il 7-11% di questi stessi pazienti possono in questo periodo presentare un'embolia polmonare. Fino al 20% dei pazienti può invece manifestare una trombosi venosa profonda tardiva nel periodo successivo alla dimissione dall'ospedale ed il 6% una embolia polmonare.¹⁷ In effetti in chirurgia ortopedica maggiore è senz'altro preferibile l'utilizzazione delle eparine a basso peso molecolare, che, oltre ad essere più efficaci dell'eparina non frazionata, risultano anche più vantaggiose considerando il rapporto costo-benefici.¹⁸

Il rischio è condizionato sia dalla procedura chirurgica (tabella 3) sia da fattori di rischio peculiari per ogni paziente. Pertanto la valutazione individuale del paziente è fondamentale per la scelta di una adeguata strategia di profilassi antitrombotica. Le attuali strategie per la prevenzione degli eventi tromboembolici, come dalle linee guida ACCP, includono la terapia anticoagulante e la compressione meccanica (calze elastiche e compressione pneumatica intermittente).

La profilassi antitrombotica con eparina non frazionata (ENF), con eparina a basso peso molecolare (EBPM) e/o con anticoagulanti orali (warfarin e acenocumarolo) ha significativamente ridotto l'incidenza degli eventi tromboembolici rispetto a quanto osservato nei pazienti non trattati, fino ad una incidenza del 14-22% nella protesi d'anca, del 24-27% nella protesi di ginocchio e del 31-47% nella sostituzione per frattura d'anca.

Tuttavia questi farmaci presentano in ogni caso controindicazioni. L'ENF determina una risposta anticoagulante molto variabile ed è potenzialmente causa della piastrinopenia eparino-indotta di tipo II (HIT-II). Le EBPM offrono invece molti vantaggi rispetto all'ENF, ma danno reazione crociata con gli anticorpi eparino-indotti che sono la causa della HIT-II. Il warfarin presenta numerose interazioni farmacologiche, la necessità di monitoraggio routinario dei parametri della coagulazione (INR) ed una grande variabilità interpaziente. Le linee guida dell'American College of Chest Physicians (ACCP) consigliano come regime tromboprolattico di prima scelta per la chirurgia ortopedica la somministrazione di EBPM o di warfarin a dosi aggiustate (grado 1A). Nonostante l'adozione di adeguati regimi profilattici, l'incidenza residua di complicazioni tromboemboliche asintomatiche e diagnosticate flebograficamente^{19,20} resta comunque elevata anche

Tab. 1 Livelli di rischio tromboembolico post-operatorio, in assenza di profilassi

categorie	eventi			
	TVP distali (%)	TVP prossimali (%)	EP (%)	EP fatale (%)
<i>A basso rischio</i> (Chirurgia minore in pazienti di età < 40 anni, senza altri fattori di rischio)	2	0,4	0,2	0,002
<i>A moderato rischio:</i> - Chirurgia minore in pazienti con altri fattori di rischio - Chirurgia non maggiore in pazienti di 40-60 anni, senza altri fattori di rischio - Chirurgia maggiore in pazienti < 40 anni, senza altri fattori di rischio	10-20	2-4	1-2	0,1-0,4
<i>Ad alto rischio:</i> - Chirurgia non maggiore in pazienti di età > 60 anni con altri fattori di rischio - Chirurgia maggiore in pazienti > 40 anni con fattori di rischio aggiuntivi	20-40	4-8	2-4	0,4-1,0
<i>Altissimo rischio:</i> - Chirurgia maggiore in pazienti > 40 anni con pregresso TEV, neoplasie, stati trombofilici - Chirurgia ortopedica - Traumi, lesione midollare	40-80	10-20	4-10	1,2-5,0

TEV: tromboembolismo venoso

Tab. 2 Tipi di profilassi, metodologia di applicazione e principali controindicazioni.

Tipi di profilassi 1. Mezzi meccanici: - Calza a compressione graduata (GCS) - Compressione pneumatica intermittente (CPI) - Pompa venosa (VFP) 2. Farmacologica: - Eparine a Basso Peso Molecolare (EBPM) - Eparina non frazionata (ENF) - Fondaparinux - Anticoagulanti Orali (TAO)	Controindicazioni alla profilassi meccanica intermittente -Paziente a rischio tromboembolico senza profilassi per un periodo prolungato; -Insufficienza cardiaca congestizia (NYHA 3-4); -Insufficienza arteriosa arti inferiori grave.
Metodologia della profilassi -Iniziare la profilassi la sera prima dell'intervento (12 h prima dell'intervento) o dopo l'intervento stesso (non oltre 6-8 ore dal termine). L'inizio può essere rinviato quando il rischio emorragico dell'intervento è elevato o in presenza di complicanze emorragiche in atto. -La durata raccomandata della profilassi è: 1. per non meno di 7 giorni; 2. fino ad adeguata mobilizzazione; 3. per 4-5 settimane in caso di chirurgia ortopedica maggiore o neoplastica.	Controindicazioni alla profilassi meccanica con calze elastiche Insufficienza arteriosa arti inferiori grave. Controindicazioni alla profilassi farmacologica 2. Assolute: -Presenza di emorragia maggiore in atto; -Politraumatismo grave, fino a quando non si abbia evidenza di stabilizzazione emostatica; -Neurochirurgia nei primi giorni dopo l'intervento; -Malattie emorragiche congenite; -Piastrinopenia severa. 3. Relative: -Grave compromissione coagulativa; -Grave insufficienza renale; -Grave insufficienza epatica.

CPI: Compressione pneumatica intermittente; EBPM: eparine a basso peso molecolare; ENF: eparina non frazionata; GCS: Calza a compressione graduata; TAO: terapia anticoagulante orale; VFP: pompa venosa.

nei pazienti trattati con EBPM: fino al 16% nella chirurgia elettiva d'anca, fino al 27% nella chirurgia di ginocchio e fino al 31% dei pazienti che si sottopongono a chirurgia sostitutiva di ginocchio. Pertanto il rischio residuo che si accompagna ad un aumentato rischio di complicanze potenzialmente fatali, giustifica l'adozione di strategie profilattiche in grado di superare i limiti dell'attuale gold standard di riferimento, come ha dimostrato Fondaparinux sodico, un anticoagulante di nuova concezione recentemente commercializzato in Italia. Il Fondaparinux sodico è un composto pentasaccaridico totalmente sintetico ed un ligando selettivo dell'antitrombina III (ATIII), in grado di indurre una modificazione conformazionale ed un'accelerazione dell'attività anticoagulante della sua attività antitrombotica naturale. La breve catena pentasaccaridica del Fondaparinux limita la sua azione farmacologica all'inattivazione antitrombina III-mediata del fattore Xa evitando legami aspecifici alle proteine plasmatiche, ai componenti del sangue e dei vasi ed al fattore piastrinico⁴ (responsabile del legame IgG mediato tra eparina e piastrine, della formazione di coaguli piastrinici e della conseguente

Tab. 3 Prevalenza di tromboembolismo venoso in seguito a chirurgia ortopedica maggiore in assenza di profilassi

PROCEDURA	TVP		EP	
	TOTALE	PROSSIMALE	TOTALE	FATALE
Artroplastica dell'anca	42%-57%	18%-36%	0,9%-28%	0,1%-2%
Artroplastica del ginocchio	41%-85%	5%-22%	1,5%-10%	0,1%-1,7%
Frattura dell'anca	46%-60%	23%-30%	3%-11%	2,5%-7,5%

TVP: trombosi venosa profonda; EP: embolia polmonare

piastrinopenia eparino-indotta).

La farmacocinetica di Fondaparinux è lineare; è rapidamente e completamente assorbito, con una biodisponibilità assoluta del 100% dopo iniezione sottocutanea. Si distribuisce principalmente nel sangue e, in quota minima, nei fluidi extravascolari; viene escreto in forma immodificata per via renale e la sua clearance è di conseguenza ridotta nei pazienti con insufficienza renale di vario grado, nei pazienti anziani o con peso corporeo molto basso.

Le Evidenze cliniche derivanti da studi clinici controllati (RCT) permettono di dimostrare che il pentasaccaride presenta maggiore efficacia in confronto alle eparine a basso peso molecolare (in particolare l'Enoxaparina) nella chirurgia ortopedica.

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato un'efficacia superiore di Fondaparinux rispetto all'Enoxaparina, comunemente utilizzata nella profilassi della TVP in chirurgia ortopedica maggiore. Una recente meta-analisi²¹ ha confermato che Fondaparinux risulta essere significativamente più efficace di Enoxaparina nel ridurre il rischio globale di TEV dopo chirurgia ortopedica maggiore. Tale riduzione è risultata del 48%-55% a seconda degli endpoint presi in considerazione. La maggiore efficacia si traduce in un NNT (Number Needed to Treat), in favore di Fondaparinux, di 20: ciò significa che per ogni 20 pazienti trattati con Arixtra si evita un episodio di TEV in più rispetto ad Enoxaparina. Tale calcolo si basa sui dati dello studio EPHEUS22 che ha confrontato l'efficacia di Fondaparinux in confronto con Enoxaparina nella profilassi del TEV in 2273 pazienti sottoposti a sostituzione elettiva d'anca. Tale profilo di efficacia è stato confermato nelle recenti raccomandazioni dell'ACCP (Hirsh, American College Chest Physicians 2008) (VIII linee guida) che raccomandano Fondaparinux, alla dose di 2,5 mg/die s.c., iniziato 6-8 ore dopo l'intervento e per un periodo di almeno 4 settimane, come UNICO farmaco di prima scelta (Livello di raccomandazione 1A) nella prevenzione del TEV in corso di chirurgia per frattura di anca e come farmaco di prima scelta

(Livello di raccomandazione 1A) (in alternativa agli anticoagulanti orali ed alle eparine a basso peso molecolare) nella prevenzione del TEV a seguito di interventi per protesi all'anca e al ginocchio.

Inoltre, è stato recentemente approvato per l'impiego clinico sia nell'Unione Europea che in Canada un nuovo farmaco anticoagulante orale, il dabigatran, inibitore diretto della trombina per il quale sono state riconosciute le evidenze di efficacia paragonabile a quella delle eparine a basso peso molecolare per la chirurgia ortopedica maggiore, ed esso è stato pertanto incluso nelle strategie di profilassi.

Nell'artroprotesi elettiva d'anca, dabigatran somministrato per os dopo l'intervento è risultato di efficacia equivalente nei confronti dell'enoxaparina somministrata secondo l'uso europeo (4000 U ogni 24 ore iniziando la sera prima dell'intervento), mentre è risultato meno efficace nei confronti della modalità utilizzata in Nord-America, cioè 3000 UI ogni 12 ore iniziando il giorno dopo l'intervento. Nello studio RENO-VATE,²³ sono stati randomizzati pazienti sottoposti ad artroprotesi totale d'anca, al trattamento per 28-35 giorni con dabigatran etexilato 220 mg o 150 mg una volta al giorno, iniziando con una mezza dose 1-4 ore dopo l'intervento, oppure a enoxaparina sottocute 4000 U una volta al giorno, iniziando la sera prima dell'intervento. Per determinare l'efficacia del trattamento, l'outcome primario era costituito da tromboembolie venose totali (valutate mediante venografia o sintomatiche) e mortalità per tutte le cause durante trattamento. L'outcome primario è stato osservato nel 6,7% di pazienti del gruppo enoxaparina, nel 6,0% del gruppo dabigatran etexilato 220 mg, e 8,6% del gruppo 150 mg; pertanto entrambi i dosaggi sono risultati non inferiori rispetto a enoxaparina. Nello studio RE-MODEL²⁴ pazienti sottoposti ad intervento per protesi totale del ginocchio hanno assunto dabigatran etexilato 150 mg o 220 mg una volta al di, iniziando con metà della dose da 1 a 4 ore dopo l'intervento, o enoxaparina 40 mg, una volta al di iniziando la sera prima dell'intervento, per 6-10 giorni. L'outcome primario di efficacia era rappresentato da qualunque tipo di episodio di tromboembolismo venoso (sintomatico o flebografico) o morte durante il trattamento, ed entrambe le dosi di dabigatran sono risultate non inferiori all'enoxaparina. Invece nella frattura d'anca nessuno studio ha valutato il dabigatran che dunque non è indicato in questi pazienti. Quindi, il dabigatran etexilato ha efficacia e sicurezza paragonabili a quelle delle EBPM nei pazienti operati in elezione di protesi d'anca o di ginocchio e può essere usato in alternativa ad esse sfruttando i vantaggi della somministrazione orale senza necessità, rispetto ai dicumarolici, del monitoraggio di laboratorio. Tale caratteristica potrebbe essere utile in particolare nei trattamenti prolungati dopo protesi d'anca.

Rivaroxaban è il primo inibitore orale selettivo del fattore Xa

sviluppato dalla ricerca clinica;²⁵ questo farmaco ha recentemente ricevuto l'approvazione per l'impiego clinico nella prevenzione del TEV nella chirurgia protesica d'anca e di ginocchio in Canada e nell'Unione Europea. L'efficacia della molecola è stata dimostrata da quattro studi di fase III (RECORD 1, RECORD 2, RECORD 3, RECORD 4) che hanno coinvolto oltre 12.500 pazienti sottoposti a interventi chirurgici di sostituzione elettiva di anca o di ginocchio. Gli studi RECORD avevano come outcome primario di efficacia la combinazione di qualsiasi TVP, EP non fatale, e decesso per tutte le cause fino a 30-42 giorni dopo l'intervento o entro 13-17 giorni dall'intervento. I risultati dei quattro studi hanno evidenziato la superiore efficacia di rivaroxaban 10 mg rispetto al trattamento standard rappresentato dall'enoxaparina, in termini di incidenza di eventi tromboembolici. Rivaroxaban e enoxaparina hanno inoltre mostrato profili di sicurezza simili con una ridotta e sovrapponibile incidenza di sanguinamenti maggiori. Inoltre, anche per la possibilità di essere somministrato per via orale una sola volta al giorno ad una dose fissa, senza necessità di monitoraggio di laboratorio, rivaroxaban costituisce indubbiamente una interessante innovazione nella terapia anticoagulante e rappresenta una strategia molto promettente per la tromboprofilassi nella chirurgia ortopedica. Tra gli eparinoidi, il soludexide, rappresenta un mezzo di prevenzione nelle flebiti superficiali e nella recidiva di TVP.

I farmaci antiaggreganti piastrinici, ed in particolare l'aspirina al dosaggio di 150 mg, sono stati impiegati nella profilassi del tromboembolismo venoso post-operatorio nei mesi successivi al trattamento eparinico/anticoagulante con limitato successo. La metanalisi dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration,²⁶ ha fornito evidenza di una certa efficacia, tuttavia la frequenza globale di TVP (diagnosi isotopica o flebografica) resta elevata (19% in chirurgia generale, 37% in chirurgia ortopedica elettiva, 36% nella frattura di femore).

Inoltre nella chirurgia ortopedica maggiore è raccomandato:²
1. Inizio tromboprofilassi: EBPM preoperatoria o postoperatoria (grado 1A), Fondaparinux solo dopo la chirurgia (6-8 ore dopo) o il giorno successivo (grado 1A).

2. Durata tromboprofilassi:

- almeno 10 giorni (grado 1A);
- estesa fino a 35 giorni dopo artroplastica di anca (grado 1A) con EBPM (grado 1A), TAO (grado 1B) o Fondaparinux (grado 1C);
- estesa fino a 35 giorni dopo artroplastica del ginocchio (grado 2B) con EBPM (grado 1C), TAO (grado 1C) o Fondaparinux (grado 1C);
- estesa fino a 35 giorni dopo chirurgia per frattura d'anca (grado 1A) con Fondaparinux (grado 1A), o EBPM (grado 1C), o TAO (grado 1C).

Una rappresentazione schematica delle raccomandazioni ACCP per la prevenzione del rischio tromboembolico in pa-

ziente sottoposti a chirurgia ortopedica è fornito dalle tabelle 4, 5 e 6.

Mezzi fisici di profilassi

Oltre alle misure farmacologiche, esistono mezzi fisici di profilassi antitrombotica, che agiscono essenzialmente sulla stasi venosa, ed hanno il vantaggio di non aumentare in nessun modo il rischio di emorragie post-operatorie e di poter essere usati sia da soli che in associazione con mezzi farmacologici. Comprendono le calze elastiche a compressione graduata, e la compressione pneumatica intermittente. Il loro

Tab. 4 Raccomandazioni profilassi TEV secondo le Linee Guida ACCP 2008 (VIII edizione)

RACCOMANDAZIONI	CLASSI
Artroplastica elettiva anca - EBPM (dose alto rischio) iniziata 12 ore prima della chirurgia o 12/24 ore dopo, oppure Fondaparinux 2,5 mg iniziato 6/24 ore dopo la chirurgia, oppure TAO iniziato preoperatoriamente o la sera dell'intervento (INR 2,5) - Se alto rischio di sanguinamento: • metodi meccanici (VFP o CPI) fino al persistere del rischio, poi aggiungere o sostituire con metodi farmacologici	I-A I-A I-C
Artroplastica elettiva ginocchio - EBPM (dose alto rischio) oppure fondaparinux oppure TAO (INR 2,5) oppure CPI - Se alto rischio di sanguinamento: • metodi meccanici (CPI) • o (VFP) fino al persistere del rischio • poi aggiungere o sostituire con metodi farmacologici.	I-A I-B I-A I-B I-C
Artroscopia del ginocchio - Esplorativa in assenza di fattori addizionali di rischio tromboembolico: no profilassi farmacologica/meccanica, precoce mobilizzazione del paziente - Con chirurgia in presenza di fattori addizionali di rischio tromboembolico o procedure complesse: EBPM.	II-B I-B
Lesioni isolate sotto il ginocchio - No profilassi.	II-A
Chirurgia per frattura d'anca - Fondaparinux o EBPM o TAO (INR 2,5) o ENF. - Se chirurgia viene ritardata: EBPM o ENF iniziata dal ricovero fino alla chirurgia. - Se alto rischio di sanguinamento: metodi meccanici (CPI o VFP) fino al persistere del rischio poi aggiungere o sostituire con metodi farmacologici	I-A I-B I-C I-A I-C

EBPM: eparine a basso peso molecolare; ENF: Eparina non frazionata; INR: rapporto normalizzato internazionale; TAO: terapia anticoagulante orale; CPI: compressione intermittente pneumatica; VFP: foot pump venoso; TAO: terapia anticoagulante orale; INR: international normalized ratio

impiego trova applicazione come modalità unica di profilassi nei pazienti a rischio emorragico (pazienti neurochirurgici, pazienti con alterazioni della funzionalità emostatica, ecc.) o in combinazione con mezzi farmacologici in pazienti a rischio trombotico elevato.

Calze elastiche

Sono disponibili per la profilassi antitrombotica calze elasti-

Tab.5 Dosaggi dei farmaci antitrombotici

A) Modalità di prevenzione del TEV in chirurgia ortopedica ad alto e altissimo rischio con EBPM, fondaparinux e dabigatran

- Dalteparina 5000 U sc 12 h prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al di;
- Enoxaparina 4000 U sc 12 h prima dell'intervento, 12 ore dopo l'intervento e poi una volta al di;
- Nadroparina 2850 UI (0,3 ml) sc 12 h prima dell'intervento, 12 h dopo l'intervento, e una volta al di nei 3 giorni dopo l'intervento, aumentando dal IV° giorno a 3800 UI (0,4 ml) sc una volta al di;
- Parnaparina 4250 U (0,4 ml) sc 12 h prima dell'intervento, 12 h dopo l'intervento e poi una volta al di;
- Reviparina 4200 U sc 12 h prima dell'intervento, 12 h dopo l'intervento e poi una volta al di;
- Bemiparina 3500 U sc 6 ore dopo l'intervento e poi una volta al di;
- Fondaparinux 2.5 mg sc 6 ore dopo l'intervento e poi una volta al di.
- Dabigatran, 110 mg poi 1-4 ore dopo l'intervento e poi 220 mg poi una volta al di.

B) Modalità di prevenzione del TEV in chirurgia ortopedica a rischio medio con EBPM

- Dalteparina 2500 U sc 1-2 h prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento;
- Enoxaparina 4000 U sc una volta al di iniziando 12 h prima dell'intervento;
- Nadroparina 2850 U (0,3 ml) sc 2-4 h prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento;
- Parnaparina 3200 U (0,3 ml) sc 2h prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento;
- Reviparina 1750 U sc 2h prima dell'intervento e una volta al di dopo l'intervento;
- Bemiparina 2500 U sc 6 ore dopo l'intervento e una volta al di dopo l'intervento.

Tab. 6 Trattamenti impiegati per la profilassi del tromboembolismo venoso post-operatorio

Trattamenti impiegati per la profilassi del tromboembolismo venoso post-operatorio

TRATTAMENTO	DESCRIZIONE
Eparine a basso p.m.	Dosi variabili a seconda delle EBPM impiegate
Irudina	15 mg ogni 12 ore s.c., iniziando subito prima dell'intervento
Aspirina	In genere 150-300 mg/die
Compressione pneumatica intermittente	Vari tipi di apparecchi
Calze elastiche a compressione graduata	Da indossare durante l'intervento e nei giorni successivi
Elettrostimolazione muscolare	Durante l'intervento
Filtro cavale	In casi con TVP acuta

EBPM: eparine a basso peso molecolare; TVP: trombosi venosa profonda

che a compressione graduata, cosiddette modulari, che possono essere utilizzate in alternativa ai mezzi farmacologici in pazienti a basso rischio trombotico o in pazienti che presentino condizioni cliniche o laboratoristiche predisponenti ad emorragie. La loro efficacia è stata documentata da una metanalisi di Wells et al.²⁷ da cui risulta che l'impiego delle calze elastiche a compressione graduata riduce del 68% il rischio di TVP nella chirurgia generale a rischio moderato rispetto a nessun trattamento.

Le calze elastiche possono essere usate in combinazione

con eparina a basse dosi o con eparina a basso peso molecolare, e in alcuni studi questo approccio si è dimostrato più efficace che non la sola eparina.

Compressione pneumatica intermittente

La stasi venosa può essere prevenuta anche con una gran varietà di gambali gonfiabili che inducono una compressione pneumatica intermittente (CPI) di entrambi gli arti inferiori. La CPI è stata impiegata in chirurgia generale, dove si è dimostrata equivalente all'eparina a basse dosi nel ridurre la frequenza di TVP, in chirurgia ortopedica, dove si è dimostrata efficace nell'artroprotesi d'anca e specialmente nell'artroprotesi del ginocchio, e in neurochirurgia. Recentemente sono state introdotte in commercio le "Foot Pump", cioè una scarpe con suola gonfiabile che accelerano la velocità di circolo agendo sulla pianta dei piedi. Sono di semplice utilizzo e la loro efficacia è stata dimostrata nell'artroprotesi di ginocchio e nella chirurgia dell'anca, elettiva o post-traumatica.

Filtri cavali

Sono dispositivi meccanici che, posizionati nella vena cava inferiore (VCI), preferibilmente al di sotto dello sbocco delle vene renali, impediscono la migrazione al letto vascolare polmonare degli emboli staccatisi da un trombo venoso situato a monte; sono sicuri, validi e semplici da impiantare, ma non rappresentano una protezione aggiuntiva nei pazienti con malattia tromboembolica e che possono essere trattati efficacemente con terapia anticoagulante.

Sono pertanto da prendere in considerazione solo in presenza:

1. controindicazioni all'uso di anticoagulanti
2. fallimento di terapia anticoagulante
3. profilassi nei pazienti ad alto rischio
4. documentazione clinica di TVP con trombo flottante in atto in pazienti candidati ad intervento chirurgico non differibile.

Utilizzati soprattutto per prevenire l'embolia polmonare in pazienti con trombosi venose prossimali che non possono essere anticoagulati, i filtri cavali sono stati anche impiegati in prevenzione primaria dopo frattura di femore o prima di un intervento di artroprotesi elettiva d'anca in pazienti con pregresso tromboembolismo venoso. La procedura è indubbiamente efficace, ma non può essere raccomandata in questa indicazione, sia perché non valutata adeguatamente in un trial clinico controllato nei confronti di altre procedure più semplici e meno costose, sia perché l'inserimento del filtro cavale non è scevro di complicazioni, quali migrazione del filtro, occlusione cavale e trombosi distale, nonostante il progressivo miglioramento dei modelli e dei materiali.

Profilassi del TEV in chirurgia generale, ginecologica e oncologica

Molti studi randomizzati in doppio-cieco hanno dimostrato che, in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico addominale, ginecologico o toracico, il trattamento profilattico con

una eparina frazionata risulta efficace quanto quello con eparina convenzionale (5.000 unità s.c. ogni 8 o 12 ore) nel prevenire le TVP.^{28,29} Molti dei pazienti coinvolti in questi studi presentavano fattori di rischio addizionali per tromboembolismo venoso quali neoplasie, storia pregressa di TVP od obesità. In una meta-analisi³⁰ di 17 studi randomizzati (per un totale di 6.878 pazienti), sia l'incidenza di TVP (5,3% con le eparine a basso peso molecolare contro il 6,7% con l'eparina standard) che di embolie polmonari (0,31% contro 0,70%) è risultata significativamente più bassa nei pazienti trattati con eparine frazionate che in quelli trattati con eparina convenzionale. In un'altra meta-analisi,³¹ più grande della prima (25 studi presi in considerazione per un totale di 9.683 pazienti), non è emerso alcun vantaggio significativo a favore delle eparine a basso peso molecolare. Nessuna delle due meta-analisi ha rilevato una differenza significativa tra le eparine a basso peso molecolare e l'eparina standard per ciò che concerne l'incidenza dei sanguinamenti maggiori. Sebbene il rischio tromboembolico sia più elevato nei primi 10 giorni post intervento, la TVP e l'EP possono comparire anche tardivamente e per tale motivo sono stati condotti trials clinici in pazienti ad alto rischio per patologia neoplastica o per pregresso TEV, mirati alla prosecuzione della terapia profilattica fino a 28 giorni dopo l'intervento, dimostrando una riduzione significativa della TVP asintomatica. Nello studio di Bergqvist et al. Condotta pazienti sottoposti a chirurgia addominale o pelvica oncologica ha confrontato l'impiego dell'enoxaparina 40 mg/die per una media di 9 vs 28 giorni. La venografia mostrava una riduzione significativa della TVP asintomatica con la TP prolungata (12% vs 5% p=0,02).³² Nello studio condotto da Rasmussen e coll. su pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore e randomizzati a ricevere dalteparina 5000 UI/die per una settimana vs 28 giorni, l'incidenza di TEV è risultata ridotta dal 16,3% con profilassi a breve termine al 7,3% dopo profilassi prolungata senza aumento del rischio di sanguinamenti.³³ Nelle Linee Guida ACCP 2008 si raccomanda profilassi prolungata per 28 giorni dopo la dimissione per i pazienti sottoposti a chirurgia generale maggiore ad alto rischio, includendo tra essi i pazienti neoplastici o con pregresso TEV. Analoga raccomandazione vi è per i pazienti sottoposti a chirurgia ortopedica per frattura o sostituzione completa dell'anca.³⁴ Un discorso a parte merita la profilassi del TEV in chirurgia oncologica. Infatti, i pazienti neoplastici hanno un rischio più che raddoppiato di sviluppare TVP postoperatorie, e un rischio aumentato di più di 3 volte di EP, rispetto a pazienti non oncologici sottoposti agli stessi interventi,^{35,36} e anche in chirurgia oncologica l'eparina non frazionata (ENF) e le EBPM riducono il rischio di TEV come dimostrato da studi diversi studi.^{37,38} Inoltre lo studio Enoxacan I³⁹ ha mostrato un'efficacia profilattica superiore della EBPM rispetto alla ENF sep-

pure non statisticamente significativa, e ha sottolineato la necessità di utilizzare, in chirurgia oncologica, dosi di EBPM più elevate rispetto alla chirurgia non oncologica. Inoltre, nei pazienti oncologici, è noto che il rischio di TEV si mantiene elevato nel post-operatorio per alcune settimane, e una recente metanalisi ha mostrato come la profilassi protratta per 4-5 settimane riduca significativamente il rischio di TEV nei pazienti oncologici.⁴⁰ Le Linee Guida della Società Americana di Oncologia⁴¹ raccomandano di prolungare la TP fino a 4 settimane nei pazienti sottoposti a chirurgia addominale maggiore o pelvica con fattori di rischio elevato quali residua malignità dopo l'intervento e, obesità, pregressa storia di TEV con dosi di eparina non frazionata di 5000 UI ogni 8 ore; dalteparina 5000 U/die; enoxaparina 40 mg/die; fondaparinux 2,5 mg/die.

Per quanto riguarda il fondaparinux anche nei pazienti sottoposti a chirurgia generale è stata dimostrata la sua efficacia nella prevenzione del TEV. Infatti, lo studio PEGASUS⁴² ha evidenziato un'incidenza di TEV totale del 4.6% nel gruppo trattato con Fondaparinux e del 6.1% nel gruppo trattato con Dalteparina: riduzione odd ratio (IC 95%) = -25.8% (-49.7%, 9.5%). La differenza nella frequenza del TEV totale tra i gruppi in trattamento, che non è stata statisticamente significativa, era principalmente dovuta alla riduzione del TVP distale. L'incidenza di TVP sintomatica è risultata simile tra i due gruppi di trattamento: 6 pazienti (0,4%) nel gruppo di Fondaparinux verso 5 pazienti (0,3%) nel gruppo di Dalteparina. Nell'ampio sottogruppo di pazienti sottoposti a chirurgia per patologie tumorali (69% della popolazione dei pazienti), la frequenza di TEV è stata del 4,7% nel gruppo di Fondaparinux, in confronto al 7,7% del gruppo di Dalteparina ($p=0.02$).

Tale profilo di efficacia e sicurezza è stato recepito nelle recenti raccomandazioni dell'ACCP (Hirsh, American College Chest Physicians 2008) (VIII linee guida) che raccomandano Fondaparinux come farmaco di prima scelta (Livello di raccomandazione 1A) nella prevenzione del TEV a seguito di interventi di chirurgia generale nel paziente a rischio moderato o elevato.

Un resoconto delle raccomandazioni ACCP sul trattamento profilattico del TEV in pazienti non destinati a chirurgia ortopedica è inserito in tabella 7.

Profilassi del TEV nel paziente internistico

Sebbene la maggior parte degli studi sulla profilassi del TEV sia stata effettuata su pazienti chirurgici, le cause mediche di TEV sono responsabili della maggior parte dei decessi in ospedale per EP, e l'EP massiva è responsabile del 4-8% della mortalità in reparti di medicina.^{43,44}

In una recente metanalisi su 63.552 pazienti il rischio di TEV è risultato essere 2.33 per l'obesità (95% CI 1,68 – 3,24); 1,51 per l'ipertensione (95% CI 1,23 – 1,85); 1,42 per il diabete

mellito (95% CI 1,12 – 1,77); 1,18 per il fumo (95% CI 0,95 – 1,46); 1,16 per l'ipercolesterolemia (95% CI 0,67 – 2,02).⁴⁵ Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco, diversi studi hanno dimostrato la sua correlazione con il TEV specialmente nei pazienti con ridotta mobilizzazione. In uno studio condotto su 790 pazienti lo scompenso aumentava il rischio di TEV significativamente. Inoltre si è osservata una correlazione inversa tra valori di frazione di eiezione (FE) e rischio di TEV con OR 38.3 per FE <20%; 2.8 per valori di FE 20-40% e 1,7 per FE >45%.⁴⁶ Anche l'insufficienza respiratoria aumenta il rischio di TEV: dallo studio di Shetty e coll.,⁴⁷ che ha confrontato da un registro di pazienti con TVP documentata pazienti con COPD e pazienti senza COPD, si evince che i pazienti con COPD e TVP sono più spesso anziani, maschi, ricoverati in Unità di terapia intensiva, spesso sottoposti a ventilazione meccanica e inserzione di filtri cavali.

Anche negli studi condotti su pazienti medici la profilassi farmacologica con eparina si è dimostrata molto efficace nel prevenire il TEV: studi con eparina non frazionata (ENF) a basse dosi (5000 IU 2 o 3 volte/die) hanno mostrato una riduzione (del 67%) di TVP;^{48,49} nello studio MEDENOX (Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparina) l'incidenza di TEV è risultata del 14,9% per i pazienti trattati con placebo, del 15% per quelli che ricevevano 20 mg/die di enoxaparina, e del 5,5% in quelli sottoposti ad una dose di 40 mg/die di enoxaparina;⁵⁰ infine lo studio PREVENT (Prospective Evaluation of Dalteparin Efficacy for Prevention of VTE in Immobilized Patients) ha mostrato l'efficacia della profilassi con dalteparina 5000 IU/die.⁵¹

Inoltre, prolungare la profilassi riduce in modo significativo il rischio di tromboembolismo venoso non solo nei pazienti chirurgici ma anche in quelli allettati con patologia medica. Lo studio EXCLAIM (Extended Clinical prophylaxis in Acutely Ill Medical patients) ha mostrato l'efficacia dell'estensione della profilassi con enoxaparina nel ridurre il rischio di TEV nei pazienti medici ed allettati per una patologia riacutizzata. Infatti, il prolungamento fino a 30 giorni della profilassi con Enoxaparina è risultato superiore al regime di 10 giorni, con una riduzione statisticamente significativa del 44% degli eventi di tromboembolia venosa.

L'efficacia della profilassi farmacologica del TEV è stata dimostrata anche nei pazienti ricoverati in reparti di terapia intensiva, che presentano multipli fattori di rischio tromboembolico: infatti, l'ENF a basse dosi¹ e le EBPM^{52,53} si sono dimostrate efficaci nel ridurre il rischio di TEV in questi pazienti.

Considerando i pazienti oncologici sottoposti a trattamenti chemioterapici, questi presentano un rischio di TEV aumentato di circa 6 volte rispetto ai pazienti non neoplastici⁵⁴ dovuto a vari fattori: chemioterapia, radioterapia e ormonoterapia, immobilizzazione protratta, cateteri venosi

Tab. 7 Profilassi in pazienti di Chirurgia generale e laparoscopica (2).

Chirurgia Generale e oncologica

Caratteristiche pazienti	TERAPIA	classi di evidenza
Basso rischio , chirurgia minore senza fattori addizionali di rischio tromboembolico	no profilassi farmacologica/meccanica, precoce mobilizzazione del paziente	I-A
Moderato rischio , chirurgia maggiore per malattia benigna	EBPM (\leq 3400 IU s.c./die) o ENF (5000 IU s.c. ogni 12 ore) o Fondaparinux (2,5 mg/die s.c., iniziato 6-8 ore dopo l'intervento)	I-A
Alto rischio , chirurgia maggiore per neoplasia	EBPM ($>$ 3400 IU s.c./die) o ENF (5000 IU s.c. ogni 8 ore) o Fondaparinux (2,5 mg/die s.c., iniziato 6-8 ore dopo l'intervento)	I-A
Altissimo rischio , pazienti con multipli fattori di rischio tromboembolico	metodi meccanici (GCS e/o CPI) + EBPM ($>$ 3400 IU s.c./die) o ENF (5000 IU s.c. ogni 8 ore) o Fondaparinux (2,5 mg/die s.c., iniziato 6-8 ore dopo l'intervento)	I-C
Pazienti ad alto rischio di sanguinamento	mezzi meccanici fino a quando persiste il rischio emorragico	I-A
Chirurgia maggiore	continuare profilassi fino a dimissione	I-A
Pazienti selezionati ad alto rischio di TEV (neoplasia o fattori addizionali di rischio tromboembolico)	continuare profilassi dopo la dimissione per 28 giorni anche a domicilio	II-A

Chirurgia Laparoscopica

In assenza di fattori di rischio	continuare profilassi farmacologica/meccanica, precoce mobilizzazione del paziente	I-B
In presenza di fattori di rischio	EBPM o ENF o Fondaparinux o profilassi meccanica (CPI o GCS)	I-C

Chirurgia Ginecologica

Basso rischio , procedure minori senza fattori di rischio tromboembolico	no profilassi farmacologica/meccanica, precoce mobilizzazione della paziente	I-A
Procedure laparoscopiche	no profilassi farmacologica/meccanica, precoce mobilizzazione della paziente	I-B
Procedure laparoscopiche con fattori di rischio tromboembolico	profilassi farmacologica e/o meccanica con EBPM o ENF, CPI o GCS	I-C
Procedure maggiori per malattia benigna senza fattori di rischio addizionali per TEV	- EBPM o ENF - oppure CPI iniziata immediatamente prima della chirurgia fino a deambulazione	I-A I-B
Procedure maggiori per malattia maligna o procedure maggiori in pazienti con fattori di rischio addizionali per TEV	- EBPM o ENF - oppure CPI iniziata immediatamente prima della chirurgia fino a deambulazione	I-A I-A
Procedure maggiore	continuare profilassi fino a dimissione	I-A
Pazienti selezionati ad alto rischio (neoplasia o pregresse TEV)	continuare profilassi dopo la dimissione per 28 giorni solo con la EBPM	II-C

centrali (CVC).^{55,56}

Nonostante che i pazienti con neoplasie rappresentino sino al 20% di tutti i pazienti con TVP ed EP documentate⁵⁷ e che ci sono vari studi (TOPIC I, TOPIC II, PROTECT, PRODIGE) che hanno valutato l'efficacia della profilassi antitrombotica, il rischio tromboembolico associato ad una specifica neoplasia e ai diversi trattamenti chemioterapici non è ancora ben definito, e mancano dati definitivi sul rapporto rischio/beneficio della profilassi antitrombotica in pazienti oncologici trattati con antineoplastici.

Perciò, considerando che gli episodi tromboembolici si manifestano spesso in stadi avanzati della neoplasia, nella pratica clinica sarebbe opportuno attuare la stessa profilassi dei pazienti di medicina interna, nei pazienti neoplastici allettati e con fattori di rischio tromboembolico aggiuntivi (ad es. età

avanzata, oppure malattia in fase metastatica).

Per quanto riguarda il Fondaparinux, lo studio ARTEMIS (ARixtra for ThromboEmbolism Prevention in a Medical Indications Study),⁵⁸ ha dimostrato una riduzione dell'incidenza di TEV dal 10.5% (gruppo Placebo) al 5.6% nel gruppo trattato con Fondaparinux 2,5 mg/die s.c. ($p=0.029$), senza aumentare il rischio di sanguinamento.

Tale profilo di efficacia e sicurezza è stato recepito nelle recenti raccomandazioni dell'ACCP (Hirsh, American College Chest Physicians 2008) (VIII linee guida) che raccomandano Fondaparinux come farmaco di prima scelta (Livello di raccomandazione 1A) nella prevenzione del TEV nel paziente di pertinenza medica, di età superiore ai 40 anni con scompenso cardiaco o patologie respiratorie gravi e, soprattutto nei pazienti allettati in presenza di fattori di rischio aggiuntivi

di TEV (pregresso TEV, sepsi, neoplasie, malattie neurologiche acute, malattie infiammatorie croniche intestinali).

Raccomandazioni di profilassi secondo le Linee Guida ACCP 2008 (VIII edizione).

Pazienti medici con patologie acute ammessi in ospedale con scompenso cardiaco congestizio o gravi disturbi respiratori, o che sono allettati e hanno uno o più fattori di rischio addizionali quali concomitante patologia neoplastica in fase attiva, patologie neurologiche acute, patologie infiammatorie dell'intestino, sepsi, precedenti episodi di TEV:

- EBPM o ENF (grado 1A) o Fundaparinux (grado 1A);

In presenza di controindicazioni all'impiego di EBPM per possibili complicanze emorragiche:

- Profilassi meccanica (GCS o CPI) fino alla riduzione del rischio emorragico (grado 1A).

Inoltre, nei pazienti con patologia neoplastica non è raccomandato l'impiego routinario di EBPM per prevenire la trombosi del CVC (grado 1B).

BIBLIOGRAFIA

- Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2004; 126: 338S-400S.
- Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F., et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
- Gangireddy C, Rectenwald JR, Upchurch GR, et al. Risk factors and clinical impact of postoperative symptomatic venous thromboembolism. *J Vasc Surg* 2007; 45: 335-41.
- Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based casecontrol study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1245-8.
- Seddighzadeh A, Shetty R, Goldhaber SZ. Venous thromboembolism in patients with active cancer. *Thromb Haemost* 2007; 98: 656-61.
- Stein PD, Beemath A, Meyers FA, et al. Pulmonary embolism and deep venous thrombosis in hospitalized adults with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 253-7.
- Van Stralen KJ, Rosendaal FR, Doggen CJ. Minor injuries as a risk factor for venous thrombosis. *Arch Intern Med* 2008; 168: 21-6.
- Wu O, Robertson L, Twaddle S, et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. The Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health Technology Assessment* 2006; 10: 1-110.
- Agno W, Prandoni P, Romualdi E, et al. The metabolic syndrome and the risk of venous thrombosis: a case control study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1914-8.
- Prandoni P. Acquired risk factors of venous thromboembolism in medical patients. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2006;35(1-2):128-32.
- Mann G, Hetsroni I, Mei-Dan O et al. Deep vein thrombosis and trombo-embolism in arthroscopic surgery. *Harefuah*. 2008 Oct; 147 (10) : 797-800,837.
- Svensson PJ, Benoni G, Fredin H et al. Female gender and resistance to activated protein C (FV:Q506) as potential risk factors for thrombosis after elective hip arthroplasty. *Thromb Haemost*. 1997 Sep;78(3):993-6.
- Ryan DH, Crowther MA, Ginsberg JS, Francis CW. Relation of factor V Leiden genotype to risk for acute deep venous thrombosis after joint replacement surgery. *Ann Intern Med*. 1998 Feb 15;128(4):270-6.
- Cattaneo M (1997) Hyperhomocysteinemia: a risk factor for arterial and venous thrombotic disease. *Int J Clin Lab Res* 27: 139-44.
- Pellegrini VD Jr, Clement D, Lush-Ehmann C, et al. The John Charnley Award. Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1996; 333: 27-40.
- Eikelboom JW, Quinlan DJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet*. 2001 Jul 7;358(9275):9-15.
- Douketis JD, Eikelboom JW, Quinlan DJ, Willan AR, Crowther MA. Short-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of prospective studies investigating symptomatic outcomes. *Arch Intern Med*. 2002 Jul 8;162(13):1465-71.
- Anderson DR, O'Brien BJ, Levine MN, Roberts R, Wells PS, Hirsh J. Efficacy and cost of low molecular weight heparin compared with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1105-12.
- Jorgensen PS, Warming T, Hansen K et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast. A venographic controlled study. *Thromb Res* 2002; 105: 477-480.
- Demers C, Marcoux S, Ginsberg GS et al. Incidence of venographically proven deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158: 47-50.
- Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Superiority of fondaparinux over enoxaparin in preventing venous thromboembolism in major orthopaedic surgery using different efficacy end points. *Chest* 2004;126:501-508.
- Lassen MR et al. for the European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postope-

- rative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359:1715-20.
23. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Dabigatran etexilate versus enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip replacement: randomized, double-blind, noninferiority trial. *Lancet* 2007a; 370: 949-56.
 24. Eriksson BI, Dahl OE, Rosencher N et al. Oral dabigatran etexilate versus subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement. The RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost* 2007b; 5: 2178-85.
 25. Turpie AG. Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1238-1247.
 26. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy- III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 308:235-46.
 27. Wells PS, Lensing AWA, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of post-operative venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67-72.
 28. Leizorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, Boissel JP. Prevention of postoperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicenter double-blind study comparing two doses of logiparin and standard heparin. *Br J Surg* 1991;78:412-6.
 29. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986;73:204-8.
 30. Clagett GP, Risch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227-40.
 31. Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, et al. Metaanalysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. *Thromb Haemost* 2003; 89: 590-1.
 32. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 975- 80.
 33. Rasmussen MS, Jorgensen LN, Wille-Jorgensen P, et al. Prolonged prophylaxis with dalteparin to prevent late thromboembolic complications in patients undergoing major abdominal surgery: a multicenter randomized open-label study. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2384-90.
 34. Rahme E, Dasgupta K, Burman M, et al. Postdischarge thromboprophylaxis and mortality risk after hip-or knee-replacement surgery. *CMAJ* 2008; 178: 1571-2.
 35. Kakkar AK, Williamson R CN. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Haemost* 1999;25:239- 43.
 36. Bergqvist D. Venous thromboembolism and cancer: prevention of VTE. *Thromb Res* 2001;102:V209-13.
 37. McLeod R S, Geerts WH, Sniderman KW et al. Canadian Colorectal Surgery DVT Prophylaxis Trial investigators. Subcutaneous heparin versus low molecular weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery; results of the Canadian Colorectal DVT Prophylaxis Trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001;233:438-44.
 38. Samama M, Bernard P, Bonnardot JP, Combe-Tamzali S, Lanson Y, Tissot E. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in the prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988;75:128-31.
 39. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br J Surg* 1997;84:1099-103.
 40. Rasmussen MS, Wille-Jorgensen P, Jorgensen L N. Extended outof- hospital low-molecular-weight heparin prophylaxis against venous thromboembolism in patients after cancer operations: a meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2005;3(Suppl.1):P2213.
 41. Lyman GH, Khorana AA, Falanga A, et al. American Society of Clinical Oncology guideline: recommendations for venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5490-505.
 42. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, et al. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2005; 92:1212- 20.
 43. Bergmann JF, Elkharrat D. Prevention of venous thromboembolic risk in non-surgical patients. *Haemostasis* 1996;26(Suppl.2):16- 23.
 44. Goldhaber SZ. Venous thromboembolism prophylaxis in medical patients. *Thromb Haemost* 1999;82:899-901.
 45. Ageno W, Becattini C, Brighton T, et al. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 2008; 117: 93-102.
 46. Piazza G, Seddighzadeh A, Goldhaber SZ. Heart failure with deep venous thrombosis *Am J Cardiol* 2008; 101: 1056-9.
 47. Shetty R, Seddighzadeh A, Piazza G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and deep vein thrombosis: a prevalent combination. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26: 35-40.
 48. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, Forbes CD, Prentice CR. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981;26:115-7.
 49. Cade JF. High-risk of the critically ill for VTE. *Crit Care Med* 1982;10:448-50.

50. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of VTE in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
51. Leizorovics A, Cohen AT, Darmon JY. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-9.
52. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1109-14.
53. Kupfer Y, Anwar J, Senenviratne C. Prophylaxis with subcutaneous heparin significantly reduces the incidence of deep venous thrombophlebitis in the critically ill [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(Suppl.):A519.
54. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-15.
55. Falanga A, Donati MB. Pathogenesis of thrombosis in patients with malignancy. *Int J of Hematol* 2001;73:137-44.
56. Rickles FR, Falanga A. Molecular basis for the relationship between thrombosis and cancer. *Thromb Res* 2001;102:V215-24.
57. Caine GJ, Stonelake PS, Rea D, Lip GYH. Coagulopathic complications in breast cancer. *Cancer* 2003;98:1578-86.
58. Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS et al. ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of Fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomized placebo controlled trial (ARTEMIS). *BMJ* 2006;332:325-9.

Di quanto va ridotta la pressione arteriosa nell'anziano?

How much does the arterial pressure need to be reduced in the elderly?

Francesco Legrottaglie
Medico di Famiglia, ASL BR - Ostuni

Correspondence to:
Francesco Legrottaglie, MD
frlegrot@libero.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved
IJPC 2011; 3, 3:56-59

ABSTRACT

The management of arterial hypertension in old age patients represents a complex problem linked to the physiological conditions of the cardiovascular system of elderly people and of the sickness-rate. Going ahead with age there is an increase of arterial hypertension and the grade of control is reduced. The scientific evidences prove that it's desirable to lowdown the arterial pressure in elderly people because an efficient treatment can reach a maintenance of the pressure aims recommended, there is a reduction of cardiovascular death and sickness-rate. Even in very old people (> 80 years old) the treatment of arterial hypertension produces undeniable benefits. Nevertheless the big trials don't concern most of elderly hypertensive people and the discussion is still open on the target of the right arterial pressure to reach to although there are good reasons to be able to lower down the arterial pressure values in elderly people, there are a lot of accumulating studies that indicate how the control of the excessive and inflexible pressure values don't have advantages with people who are hypertensive, particularly if there are coronary blood vessel problems and diabetes mellitus.

Key words:

hypertension; elderly people

RIASSUNTO

La gestione dell'ipertensione arteriosa nei pazienti anziani rappresenta un problema complesso legato alle condizioni fisiopatologiche dell'apparato cardiovascolare dell'anziano e delle comorbidità. Con l'età avanzata aumenta la prevalenza dell'ipertensione arteriosa e diminuisce il suo grado di controllo. Le evidenze scientifiche dimostrano che è auspicabile abbassare la pressione arteriosa del soggetto anziano perché un trattamento efficace, volto al raggiungimento e mantenimento degli obiettivi pressori raccomandati, si traduce in una riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare. Anche nei soggetti molto anziani (>80 anni) il trattamento dell'ipertensione arteriosa produce innegabili benefici. Tuttavia i grandi trials non riguardano la maggioranza degli anziani ipertesi e la discussione è ancora aperta sul target della pressione arteriosa da raggiungere poiché nonostante si abbiano buone ragioni per tendere ad abbassare i valori di pressione arteriosa negli anziani, vi sono un accumularsi di studi che indicano come un controllo dei valori pressori eccessivo e rigido non comporti vantaggi nei soggetti ipertesi, specie se coronaropatici ed affetti da diabete mellito.

Parole chiave:

ipertensione; anziani

L'IPERTENSIONE ARTERIOSA NEL SOGGETTO ANZIANO.

E' noto che la prevalenza dell'ipertensione arteriosa aumenta con l'età. Nella casistica degli studi epidemiologici nordamericani ed europei la prevalenza dell'ipertensione arteriosa nei soggetti in età inferiore a 30 anni è attestata a circa il 4% sale a circa il 65% nei soggetti di età maggiore di 70 anni. I

dati del "Progetto Cuore" dell'Istituto Superiore di Sanità aggiornati al luglio 2009 pongono in Italia la prevalenza dell'ipertensione arteriosa per i soggetti anziani al 55% circa (52% per gli uomini e 57% per le donne).¹

Il quadro clinico dell'ipertensione arteriosa nel soggetto anziano presenta caratteristiche in buona norma sovrapponibili

a quelle della popolazione adulta. Esistono, tuttavia, aspetti peculiari legati in parte ai processi d'invecchiamento dei vasi e degli organi in generale, che possono, nell'anziano, richiedere speciale attenzione o modificare in parte il tradizionale approccio diagnostico al paziente iperteso. La prima caratteristica è l'alterazione dell'elasticità dell'aorta e delle arterie di calibro maggiore che è causa negli anziani della cosiddetta pseudo ipertensione e dell'aumento della pressione arteriosa differenziale. La seconda caratteristica osservata nel 20-30% della popolazione anziana è l'ipertensione posturale e postprandiale che, generalmente, riflette una diminuzione progressiva della reattività barocettoriale con l'età.

Le altre caratteristiche della popolazione anziana sono legate alle modifiche dell'attività cardiaca (modifica della compliance ventricolare sinistra (VS), riduzione della portata cardiaca, aumento della massa VS), all'invecchiamento del rene, alle comorbilità.² Con il progredire dell'età, quindi, aumenta la prevalenza dell'ipertensione arteriosa specie della ipertensione arteriosa isolata, che dopo gli 80 anni rappresenta il 90% delle ipertensioni arteriose non trattate³ ed il suo controllo diviene più problematico.^{4,5}

LE EVIDENZE SCIENTIFICHE

Numerosi studi hanno evidenziato una stretta correlazione tra l'ipertensione arteriosa e lo sviluppo di infarto miocardico, ictus cerebrale, scompenso cardiaco congestizio, insufficienza renale cronica, nonché con la mortalità per cause cardiovascolari (CV) e mortalità per tutte le cause.⁶ D'altra parte un trattamento efficace dei pazienti ipertesi, volto al raggiungimento e mantenimento degli obiettivi pressori raccomandati, si traduce in una riduzione della mortalità e della morbilità CV e renale indipendentemente dall'età e dal sesso.^{7,8}

Numerosi ed importanti studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati, hanno evidenziato la rilevanza della riduzione della pressione arteriosa (PA) nei soggetti anziani. Lo studio SHEP (Systolic Hypertension in Elderly Program), lo studio SYST-EUR (Systolic Hypertension in Europe) e lo studio SYST-CHINA (Systolic Hypertension in China) sono studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo che hanno valutato gli effetti della riduzione farmacologica della pressione sistolica sulla prognosi cardiovascolare in anziani ipertesi. In questi studi^{9,10} l'incidenza dell'end-point primario (ictus mortale e non mortale nello studio SHEP, nello studio SYST-EUR e nello studio SYST-CHINA) è stata significativamente inferiore negli anziani ipertesi trattati con farmaci attivi e nei quali vi è stata una maggiore riduzione pressoria rispetto a quella dei pazienti che invece hanno assunto il placebo. Stesso risultato sull'end-point primario è stato raggiunto dallo studio STOP-H svedese.

Una recente analisi eseguita sulla popolazione dello studio

SHEP prima citato, ha valutato l'impatto della terapia antiipertensiva dopo 14 anni dall'inizio del trial. Il gruppo trattato con farmaco attivo nei 4 anni dello studio, ha mantenuto benefici in termini di morbilità cardiovascolare anche a 14 anni. In un sottogruppo di pazienti (corte di Pittsburgh) il rischio di morte ed eventi cardiovascolari nel braccio trattato con placebo era del 90% più elevato, segno che trattare il paziente è sicuramente vantaggioso. Se si suddivide poi la popolazione dello SHEP in due gruppi sulla base della presenza o assenza di malattia aterosclerotica di base, il vantaggio a breve termine era sovrapponibile nelle due popolazioni, mentre il vantaggio a lungo termine era evidente solo nei pazienti che di base non avevano alcuna manifestazione clinica, il che ci esorta ad iniziare il trattamento antiipertensivo tempestivamente e precocemente.¹¹

L'estensione del follow-up sui pazienti degli studi SYST-EUR e SHEP condotta da Staessen nel 2007 ha permesso inoltre di affermare che i soggetti con ipertensione arteriosa presentano più frequentemente un declino cognitivo o un più rapido peggioramento delle funzioni cognitive.¹² Lo studio HYVET ha posto la questione dell'utilità di trattare l'ipertensione nei pazienti molto anziani (>80 anni). Studi precedenti, infatti avevano evidenziato che nei soggetti ultraottantenni, il trattamento dell'ipertensione, pur determinando una riduzione di frequenza dell'ictus, era risultato associato ad un aumento della mortalità per altre cause¹³ era quindi sorto il problema dell'innocuità della riduzione della pressione arteriosa nei grandi anziani. Tale problematica è stata ripresa dal gruppo di studio HYVET in uno studio clinico randomizzato multinazionale. In questo studio 3845 pazienti di età ≥80anni, con pressione arteriosa sistolica persistentemente ≥160 mmHg, sono stati assegnati con criterio random a ricevere il diuretico e, secondo necessità, anche un ACE-inibitore (perindopril) oppure il placebo, mirando a raggiungere una pressione di 150/80 mmHg. Come end-point primario è stato considerato l'ictus (mortale o no) escludendo gli attacchi ischemici transitori (TIA); come end-point secondari sono stati considerati il decesso per qualunque causa, il decesso per cause cardiache (infarto miocardico mortale, insufficienza cardiaca mortale e morte improvvisa) ed il decesso per ictus. Gli autori hanno osservato che nei pazienti ultraottantenni studiati, il trattamento farmacologico riduce il rischio di ictus e, "inaspettatamente", anche il rischio di morte per qualsiasi causa anche se questo non avviene in maniera statisticamente significativa. Sebbene all'analisi intention-to-treat la diminuzione del rischio di ictus non abbia raggiunto una significatività nominale, lo studio è stato interrotto prematuramente per ragioni etiche dopo il parere di un Comitato indipendente di monitoraggio dei dati, a causa del significativo beneficio della terapia attiva sulla mortalità per qualsiasi causa.¹⁴

Malcolm R. Law e Nicholas Wald, hanno condotto una meta-analisi di 147 studi clinici randomizzati, comprendente 958.000 persone, dai 60 ai 69 anni, concludendo che dovrebbero essere somministrati farmaci antipertensivi a tutti, oltre una certa età, indipendentemente dal livello di pressione del sangue, a tutela contro la malattia coronarica e l'ictus.¹⁵

In conclusione, come afferma Borghi in un articolo pubblicato nel 2010, "una gran prova di evidenze supportano un trattamento aggressivo nei pazienti anziani, compresi quelli di età superiore ad 80 anni".¹⁶

A questo punto sorge spontanea una domanda: da che valori pressori iniziamo a trattare il paziente anziano e quali sono i valori pressori di target che dobbiamo prefiggerci? Vi sono evidenze di pericolo nell'abbassare esageratamente la PA? I LIMITI DEI GRANDI TRIALS.

La rivalutazione delle linee guida europee sulla gestione dell'ipertensione arteriosa pone anche per i pazienti anziani il limite di inizio del trattamento farmacologico a valori di pressione sistolica > 140 mmHg.¹⁷

Se guardiamo le evidenze scientifiche ci rendiamo conto che nei più grandi trials sui pazienti anziani, i valori di PA all'ingresso nei soggetti reclutati si collocavano al di sopra dei 160 mmHg di pressione sistolica, configurando quindi un'ipertensione arteriosa in stadio 2. Al contrario la maggior parte dei pazienti con ipertensione arteriosa sistolica (ISH) presenta valori di PA sistolica tra 140 e 159 mmHg. e quindi un'ipertensione arteriosa nello stadio 1; gran parte degli eventi CV prematuri si verificano in pazienti con PA in questo range. Gli studi attualmente disponibili non ci forniscono quindi informazioni sulla gestione dell'ISH nei pazienti in stadio 1; mancano quindi evidenze sulla maggior parte dei soggetti anziani ipertesi.¹⁸

Inoltre, sempre gli studi clinici, evidenziano una riduzione degli eventi CV a valori di PA sistolica > di 160 mmHg e quindi ben lontana dal target proposto dalla linee guida.¹⁹

IL PROBLEMA DELLA CURVA J

Già nel 1987 da Cruickshank fu suggerito un potenziale danno collegato ad un eccessivo abbassamento dei valori pressori al di sotto dei 130/80 mmHg nei pazienti con storia di malattia coronarica ed in particolare di infarto del miocardio. In questi soggetti, infatti, i livelli pressori più bassi erano associati ad un aumento del tasso di mortalità per cause cardiovascolari.²⁰

Anche i risultati dello SHEP9 e del SYST-EUR10 hanno messo in evidenza un incremento degli eventi cardiovascolari in caso di eccessiva riduzione della PA diastolica ma nel caso dello SHEP tale incremento si è manifestato solo per i soggetti coronaropatici.²¹ Anche lo studio pubblicato da Protogerou nel 2007 evidenziava un possibile incremento di mortalità CV in caso di riduzione della PA diastolica al di sotto

del 60 mmHg.²²

Tra i risultati di diversi studi clinici randomizzati e controllati che hanno riportato in discussione la validità del concetto della curva J, dimostrando un aumento del rischio di eventi coronarici (soprattutto infarto del miocardio), nei sottogruppi di pazienti ipertesi con valori pressori più bassi, ricordiamo soprattutto lo studio INVEST.²³ Il rischio aumentava maggiormente in presenza di comorbidità (diabete mellito, insufficienza renale) o precedente storia di ischemia miocardica. Ad analoghe conclusioni si giunge analizzando i dati dello studio VALUE,²⁴ ONTARGET,²⁵ e nel TNT.²⁶

Ci troviamo pertanto di fronte ad un dilemma: pur avendo, secondo le linee guida, motivi validi per abbassare i livelli pressori al di sotto dei 130/80 mmHg nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare specie se in presenza di diabete o malattia renale, abbiamo prove a sostegno del fatto, specie negli anziani, che un abbassamento eccessivo dei valori pressori, potrebbe non comportare ulteriori vantaggi ai nostri pazienti, specie se diabetici, anzi in alcuni casi potrebbe anche procurare degli svantaggi in termini di rischio coronarico.

Lo studio ACCORD disegnato per valutare questo aspetto ha dimostrato che il trattamento intensivo non forniva benefici ai pazienti sugli eventi cardiovascolari maggiori, né sulla mortalità CV e per ogni altra causa; ha inoltre evidenziato un peggioramento della funzionalità renale.²⁷

Anche i dati dello studio ROADMAP ed ORIENT hanno messo in luce come l'eccessivo abbassamento della PA, ottenuto con ARB, determini un aumento della mortalità CV. L'aumento si verifica solo in pazienti con pregressa coronaropatia ed è più frequente nei pazienti che raggiungono livelli pressori più bassi.^{28,29}

CONCLUSIONI

E' auspicabile che nelle prossime linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti anziani specie se a rischio elevato o molto elevato sia suggerita, prima di iniziare un trattamento antiipertensivo, un'accurata valutazione dell'eventuale malattia coronarica e delle comorbidità, un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare globale del paziente, ed una maggiore cautela nel porre come obiettivo di trattamento livelli pressori eccessivamente bassi definendo non solo i livelli massimi di pressione arteriosa alla quale iniziare la terapia, ma anche i livelli minimi da non oltrepassare. Sulla base delle evidenze scientifiche disponibili si può indicare, in accordo con le linee guida, come obiettivo da raggiungere, un valore di pressione arteriosa inferiore a 140/90 mmHg. Inoltre, in attesa di ulteriori studi, sarebbe auspicabile operare in modo da non abbassare la pressione al di sotto dei 120/80 mmHg con particolare attenzione ai valori diastolici inferiori a 70 mmHg.

BIBLIOGRAFIA

1. Progetto Cuore. Istituto Superiore di Sanità - www.cuore.iss.it
2. E.Braunwald "Malattie del cuore" Elsevier Masson 2007.
3. Franklin et al. Hypertension 2001;37: 869-874
4. ASH Position Paper – J Clin Hypertens 2009; 11 (7): 358-368
5. Campbell NR et al. – Can J Cardiol 2009; 25 (5): 271-7
6. Staessen JA et al. Essential Hypertension. Lancet 2003; 361:1629-41
7. F.Turnbull. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events: result of prospectively-designed overview of randomized trials. Lancet 2003; 362: 1527-35
8. F.Turnbull Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials BMJ 2008; 336 : 1121
9. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the systolic hypertension in the elderly program (SHEP). Jama 1991; 265: 3255-64.
10. Staessen JA, Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Lancet 1997; 350: 757-64.
11. Sutton-Tyrell K et al. – Arch Intern Med 2003; 163: 2728-31
12. Staessen JA et al. Hypertension 2007;49:389-400
13. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial (HVET). J Hypertension 2003; 21: 2409
14. Kostis JB, Treating hypertension in the very old. N Engl J Med 2008; 358: 1958
15. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies BMJ 2009; 338:b1665
16. Borghi C, Cicero AFG – Cardiology and Clinical Practice 2010; 2 (1): 25-40
17. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension 2009, 27:2121–2158
18. Chaudhry SI et al. JAMA 2004; 292: 1074-1080
19. Zanchetti A et Al., J Hypertens 2009
20. Cruickshank ed al Lancet 1987 Mar 14; 1(8533):581-4
21. Fagard RH et al. Arch Intern Med 2007
22. Protogerou AD, Safar ME, Iaria P, et al. Diastolic blood pressure and mortality in the elderly with cardiovascular disease. Hypertension. 2007;50:172–80
23. Messerli FH et al Ann Intern Med. 2006;144(12):884-93
24. Zanchetti et al. The VALUE trial J.Hypertens 2006; 24 (11):2163-8
25. ONTARGET study J.Hypertens 2009; 27(7):1360-69
26. The Treating to New Targets (TNT) Study. Diabetes Care 2006; 29: 1220-6
27. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus N.Engl J Med 2010; 362(17):1575-85
28. Preventing microalbuminuria in patients with diabetes: rationale and design of the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study. J Hypertens. 2006 Feb;24(2):403-8
29. Olmesartan reducing incidence of endstage renal disease in diabetic nephropathy trial (ORIENT): rationale and study design. Hypertens Res. 2006 Sep;29(9):703-9

Difetto Interventricolare Muscolare: diagnosi neonatale e follow up programmato ad 1 anno. Analisi della nostra esperienza.

Muscular Ventricular Septal Defect: neonatal diagnosis and planned follow up to 1 year. Analysis of our experience.

*Carmino D'antuono**, *Matteo Di Biase**, *Annamaria D'antuono***.

*Università degli studi di Foggia. SC di Cardiologia Universitaria OORR.

**Università Cattolica del Sacro Cuore (UCSC), Roma Policlinico Universitario "A. Gemelli", Cattedra di Neonatologia- Dipartimento Scienze Pediatriche.

Correspondence to:

Carmino D'antuono

cdantuono@ospedaliriunitifoggia.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved

IJPC 2011; 3, 3:60-62

ABSTRACT

Introduction: the muscular ventricular septal defect (VSD) is a mild congenital heart defect. **Materials and Methods:** we followed for one year, 30 newborns with muscular ventricular septal defect, to verify, during time, the possible closure. **Results:** at the end of the follow-up, 29 infants showed disappearance of heart murmur and simultaneous closure of the defect shown by color Doppler echocardiography. Only 1 infant still showed persistence of the defect on echocardiography and presence of cardiac murmur on auscultation. **Conclusions:** the muscular VSD is a benign congenital heart disease with a very high rate of closure. According to our experience, cardiac auscultation alone is sufficient to follow the infants with this disease, while performing imaging techniques to monitor this defect has no utility and can be used only to confirm the possible closure.

key words:

muscular ventricular septal defect, heart murmurs, color doppler ultrasonography.

RIASSUNTO

Introduzione: il difetto interventricolare muscolare è una cardiopatia congenita di grado lieve. **Materiali e metodi:** abbiamo seguito, con follow-up di un anno, 30 neonati affetti da difetto interventricolare muscolare, per verificarne, nel tempo, l'eventuale chiusura. **Risultati:** al termine del follow-up 29 neonati hanno evidenziato la scomparsa del soffio cardiaco e la contemporanea chiusura del difetto evidenziata con l'Ecocardiografia color Doppler. 1 solo neonato mostrava ancora la persistenza del difetto all'Ecocardiografia e la presenza del soffio all'auscultazione cardiaca. **Conclusioni:** il difetto interventricolare muscolare è una cardiopatia congenita benigna con una percentuale di chiusura estremamente alta. Seguire assiduamente con esami strumentali, questa patologia, non ha nessuna utilità. E' sufficiente l'auscultazione cardiaca, secondo la nostra esperienza, per seguire i neonati affetti da questa patologia e gli esami strumentali solo per confermarne l'avvenuta chiusura.

parole chiave:

difetto interventricolare muscolare, soffio cardiaco, ecocardiografia color Doppler.

INTRODUZIONE

Le cardiopatie congenite hanno una incidenza che varia, a seconda delle casistiche, tra il 5 ed il 10% nati vivi e comprendono una notevole varietà di malformazioni, alcune semplici e altre estremamente complesse.¹

Le cardiopatie congenite sembrano essere il risultato di un'in-

terazione tra multipli fattori, sia genetici che ambientali, che risulta troppo complessa per consentire l'individuazione di una causa specifica,² ma i progressi della ricerca scientifica suggeriscono che le cause genetiche sono molto più frequenti di quanto si pensasse in precedenza.³ L'infezione rubellica materna, l'ingestione di talidomide e isotretinoina in

età gestazionale precoce e l'alcolismo materno sono insulti ambientali noti per interferire con il normale sviluppo cardiaco nell'uomo.⁴

Dall'analisi dei dati della letteratura, con la suddivisione delle cardiopatie congenite a seconda della loro severità, si evince che quelle severe, determinanti cianosi o scompenso cardiaco, si attestano intorno al 2.5-3% dei nati vivi; quelle moderate, che richiedono un trattamento cardiologico non intensivo, intorno al 3%; quelle lievi, presenti in neonati asintomatici e che spesso si risolvono spontaneamente, sono il gruppo più numeroso, con frequenza variabile tra il 5 e il 13%.⁵

Il difetto interventricolare è la presenza di una comunicazione a livello del setto, tra le cavità ventricolari destra e sinistra e rientra tra le cardiopatie congenite di grado lieve.

Embriologicamente la completa separazione dei due ventricoli avviene in momenti diversi: prima si sviluppa la parte muscolare del setto interventricolare e, solo in un secondo tempo, con lo sviluppo della sua parte membranosa, si completa la separazione fra le due cavità ventricolari.

Il setto ventricolare si divide in quattro parti: il setto membranoso, la parte inlet, quella outlet ed il setto muscolare.

Generalmente il difetto s'inscrive in una o tra le seguenti componenti settali del ventricolo destro: la banda settale (trabecola setto-marginale o setto conale prossimale), il setto del canale atrioventricolare, il setto conale (setto infundibulare o banda parietale) e il setto muscolare.

Il difetto settale interventricolare tipo muscolare è quel difetto i cui bordi sono completamente muscolari; può essere localizzato in qualsiasi parte della porzione trabecolata del setto interventricolare, è di variabile grandezza e prende il nome dalla posizione che occupa nel setto: apicale, muscolare anteriore o mediomuscolare.

Quando il difetto è ampio, la presenza di grossolane trabecole muscolari che lo attraversano può dare l'impressione di più di un difetto muscolare.

Talvolta, se è inscritto nella parte più apicale del setto, è molto difficile localizzarlo poiché nascosto sia dalle trabecole muscolari, sia dalla banda settale che gli sta davanti.⁶ Nella diagnostica di questa cardiopatia congenita, sia l'ECG che la Radiografia del Torace non apportano nessun contributo. L'auscultazione cardiaca invece, con la presenza di un soffio aspro e rude in mesocardio, irradiato talvolta a destra, altre volte all'apice, farà sospettare la patologia che sarà poi confermata grazie all'Ecocardiografia color Doppler.⁷

CASISTICA E METODOLOGIA

Nell'anno 2009 sono nati agli Ospedali Riuniti di Foggia 2892 neonati. L'esame ecocardiografico neonatale è stato eseguito, su indicazione del Neonatologo degli OORR, per la presenza all'esame obiettivo di un soffio cardiaco o sintomi o

segni clinici sospetti per cardiopatia congenita o per anomalie elettrocardiografiche.

Sono state riconosciute anomalie cardiache congenite in 48 neonati (16.6%), di queste 12 (4.1%), sono cardiopatie congenite complesse, 4 cardiopatie congenite di grado moderato e 36 anomalie minori (32 difetti interventricolari muscolari associati o meno a piccoli difetti interatriali e/o forami ovali pervi, 4 difetti interatriali isolati).

I 32 difetti interventricolari erano localizzati: 20 in zona medio-ventricolare (3 erano multipli) e 12 a livello apicale; la media delle dimensioni del difetto era di 1.4 mm (range 0.8-2.7 mm). Al fine di verificarne la chiusura spontanea, sono stati seguiti con follow-up seriato, consistente in visita medica (auscultazione cardiaca) ed esame ecocardiografico, a un mese, a tre mesi, a sei mesi e a un anno.

Si è utilizzato allo scopo un Ecografo Sonos 7500 della Hewlett-Packard con sonda neonatale di 12 mHz.

RISULTATI

Il follow-up completo è stato portato a termine in 30 neonati, pari al 94% del totale. Al primo mese, tutti e 32 neonati si sono presentati a controllo e tutti i difetti interventricolari persistevano immutati, al controllo ecocardiografico. All'auscultazione cardiaca, in tutti i neonati, era presente un soffio sistolico in mesocardio. Al terzo mese si sono presentati al controllo 30 neonati. 8 difetti interventricolari non erano più evidenziabili al controllo ecocardiografico e, all'auscultazione cardiaca, non era più rilevabile il soffio cardiaco in questi 8 neonati.

Al sesto mese altri 13 difetti interventricolari non erano più evidenti al controllo ecocardiografico né auscultabile il soffio cardiaco in questi ultimi neonati. A un anno, ad ulteriori 8 neonati non si evidenziavano anomalie ecocardiografiche, così pure negativa risultava l'auscultazione cardiaca. Alla fine del follow-up di un anno, solo un neonato mostrava persistenza del difetto interventricolare in sede medio-ventricolare, anche se di dimensioni ridotte (da 2.7 mm alla nascita, a 1.1 mm alla fine del follow-up), in questo neonato il soffio cardiaco in mesocardio era ancora evidente.

CONCLUSIONI

Il difetto interventricolare muscolare è l'anomalia congenita cardiaca più frequente e, pur rappresentando un'anomalia minore che raramente è un problema clinico per il neonato, crea ansia e preoccupazioni per i genitori.

Il nostro studio ha confermato l'innocuità della patologia e l'assoluta benignità. La chiusura del difetto rientra nella storia clinica della malattia, infatti, solo un neonato a un anno di vita aveva ancora il difetto, anche se di dimensioni ridotte rispetto alla nascita.

L'esame obiettivo del neonato con l'auscultazione cardiaca

è un ottimo predittore della chiusura del difetto. Infatti, la scomparsa del soffio cardiaco, presente alla nascita e imputabile al difetto interventricolare, in assenza di altre malformazioni associate, nel nostro studio, ha evidenziato una sensibilità, una specificità, un valore predittivo positivo e negativo del 100%. Pertanto è possibile evitare disagi al neonato e ai genitori nel programmare esami strumentali che possono essere utilizzati, una tantum e solo in seconda battuta, per confermare l'avvenuta chiusura del difetto, dopo aver evidenziato la scomparsa del soffio cardiaco.

BIBLIOGRAFIA

1. Wren C, Richmond S et al: Temporal variability in birth prevalence of cardiovascular malformations. *Heart* 2000; 83: 414-19
2. Clark EB, Gibson WT: Congenital cardiovascular malformations: an intersection of human genetics and developmental biology. *Prog Pediatr Cardiol* 9; 199, 1999.
3. Golmuntz E, Clark BJ et al: Frequency of 22q11 deletions in patients with conotruncal defects. *J Am Coll Cardiol* 32: 492, 1998.
4. Greenwood RD: Cardiovascular malformations associated with extracardiac anomalies and malformation syndrome. *Clin Pediatr* 23: 145, 1985.
5. Hoffman J, Kaplan S: The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2002 Jun 19; 39: 1890-1900.
6. Hoffman JIE: Congenital heart disease. *Pediatr Clin North Am* 37: 45, 1990.
7. Braunwald E, Zipes DP, Libby P: Malattie del cuore. Trattato di medicina cardiovascolare. 6° edizione. Pag 1593-97.

L'aumento di peso corporeo da farmaci

The weight gain with drugs

Giuseppe Rossi¹, Emanuele Altomare¹

111 Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Generale - Azienda "Ospedali Riuniti" - Università degli Studi di Foggia

Correspondence to:

Giuseppe Rossi, MD
email.grossi23@alice.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved
IJPC 2011; 3, 3:63-69

ABSTRACT

In the last 15 years a constant increase in the consumption of drugs is recorded in Italy both lavished by the SSN and purchased by the private citizens. The use of many drugs is correlated to a weight gain: glitazones, insulin, sulfonylurea, cortisones, beta blockers, first generation of antihistaminic, antipsychotic, antidepressants, antiepileptic, lithium, IMAO, oral contraceptives. The Authors show the principal scientific evidences from literature related to these drugs.

Key words:

weight gain, antipsychotic, antidepressant, hypoglycaemic, beta blockers, cortisones

RIASSUNTO

Negli ultimi 15 anni si è registrato in Italia un costante incremento nel consumo di farmaci sia elargiti dal SSN che acquistati dai privati cittadini. L'uso di molti farmaci è correlato ad aumento di peso corporeo: glitazonici, insulina, sulfaniluree, cortisonici, beta bloccanti, antistaminici di prima generazione, antipsicotici, antidepressivi, antiepilettici, litio, IMAO, contraccettivi orali. Gli Autori riportano le principali evidenze scientifiche di questi farmaci riportate in letteratura.

Parole chiave:

aumento di peso, antipsicotici, antidepressivi, ipoglicemizzanti, beta bloccanti, cortisonici

INTRODUZIONE

Negli ultimi 15 anni in Italia si è registrato un costante incremento nel consumo di farmaci sia di classe A-SSN che di quelli a carico del privato cittadino.¹ Nei primi nove mesi del 2008, il rapporto Osmed dell'AIFA (pubblicato nel luglio 2009) registra 924 Dosi Definite Die (DDD)/1000 abitanti (cioè, ogni 1000 abitanti 924 hanno assunto una dose di farmaco al giorno) rispetto alle 580 DDD del 2000. Inoltre, lo stesso rapporto rivela che nei primi 9 mesi del 2008, attraverso le farmacie pubbliche e private, sono stati acquistati 1.765 milioni di confezioni di farmaci (circa 30 confezioni di farmaco per abitante!) rispetto ai 1.529 milioni di confezioni del 2000.

Alla luce di questo consolidato consumo di farmaci e del parallelo incremento della prevalenza di sovrappeso ed obesità registrato

in questi ultimi anni, è legittimo chiederci se i farmaci possano contribuire all'aumento di peso e con quali meccanismi. Tra i farmaci associati al weight gain, ricordiamo i glitazonici, l'insulina, le sulfaniluree, i cortisonici, i beta bloccanti, gli antistaminici di prima generazione, gli antipsicotici, gli antidepressivi, gli antiepilettici, il litio, gli IMAO, i contraccettivi orali.^{2,3} Passeremo in rassegna le principali evidenze della letteratura relative a queste classi di farmaci, delineandone anche i meccanismi che portano al weight gain.

ANTIDIABETICI E WEIGHT GAIN

Kahn, in uno studio a 5 anni, documenta un incremento ponderale causato dal rosiglitazone di 6.9 kg maggiore della metformina e 2.5 kg della gliburide.⁴ Per il pioglitazone la

letteratura riporta incrementi ponderali più contenuti: da 0.7 kg a 1.9 kg in follow up a 52 settimane.⁵⁻⁸

Lo studio UKPDS (3867 pazienti seguiti per 10 anni) dimostrava, con la terapia insulinica, incrementi ponderali di circa 6.5 kg^{6,7} confermati anche in studi più brevi per durata e casistica.⁹

L'UKPDS aveva osservato anche incrementi ponderali di 5,0 kg con la clorpropamide e 4.0 kg con la glibenclamide.⁷

Tan nel 2004, documenta incrementi ponderali minimi con la glicipiride (0.8 kg in 244 diabetici seguiti per 244 settimane),⁸ Marbury nel 1999 dimostra incrementi di 3.6 kg in 576 diabetici seguiti per 52 settimane con gliburide.¹⁰

L'insulina basale glargine è associata a minor incremento ponderale rispetto alle insuline NPH 70/30.¹¹⁻¹³ Vari studi riportano con l'insulina basale determina riduzioni ponderali da 0.5 kg fino a circa un kg.^{14,15}

I meccanismi del weight gain da insulina sarebbero legati all'aumentato deposito di carboidrati (aumentata glicogenosintesi epatica, ↑ assunzione di glucosio da parte degli adipociti e cellule muscolari, ↓ glicogenolisi) e lipidi (↑ sintesi acidi grassi dall'acetil-coA, ↑ trasformazione acidi grassi in trigliceridi, inibizione delle lipasi). Il minor weight gain con le insuline basali sembra correlato alla riduzione delle ipoglicemie, rispetto alle insuline intermedie, ed alla ridotta alimentazione reattiva dei soggetti per difendersi dalle crisi ipoglicemiche. Le sulfoniluree causano weight gain perché determinano aumento del rilascio di insulina da parte della beta cellula pancreatica. Il weight gain da glitazonici è correlato ad incremento dell'adipe sottocutaneo cui si associano, però, meccanismi favorevoli quali un'aumentata sensibilità insulinica muscolare ed epatica. Molto promettenti, nella terapia del diabete mellito tipo 2, le incretine (GLP-1R agonisti e DPP-4 inibitori), hanno eccellenti comportamenti sul versante del peso. Infatti, l'exenatide (capostipite dei GLP-1R agonisti) promuove la sazietà, riduce l'appetito, ritarda lo svuotamento gastrico e si accompagna a perdite di peso di circa 5.6 kg in 156 settimane di terapia, mentre il sitagliptin (DPP-4 Inhibitor) ha un effetto neutrale sul peso corporeo.¹⁶

BETA BLOCCANTI E WEIGHT GAIN

Sharma, nel 2001, in una review, documentava incrementi ponderali intorno a 1-3 kg con i beta bloccanti rispetto al controllo, in vari studi della durata da 12 a 102 mesi di terapia.¹⁷ Rossner, nel 1990, aveva dimostrato incrementi ponderali di 2.3 kg in 3837 pazienti in post infarto in uno studio a 52 settimane.¹⁸

Wilhelmson, nel 1987, aveva riscontrato in 6569 ipertesi seguiti per 45 mesi, in terapia con atenololo, incrementi ponderali di 1.1 kg. Anche Houston,¹⁹ nel 1991, aveva dimostrato incrementi di circa 1 kg in 49 ipertesi in terapia con atenololo, seguiti per 13 settimane. Lo studio UKPDS, su 758 diabetici tipo 2 ipertesi in terapia con atenololo, aveva sottolineato un incremento ponderale di 3.4 kg in un periodo di 4 anni.^{20,21}

Wilkstrand²¹ nel 1988 seguiva 3234 ipertesi in terapia con meto-

prololo per 208 settimane documentando un incremento ponderale di 1.5 kg. Messerli,² nel 2007, seguiva 1106 ipertesi diabetici in terapia con metoprololo vs carvedilolo, registrando, in 5 mesi di terapia, incrementi ponderali di 1.19 ± 0.16 kg nel gruppo metoprololo e di 1.02 ± 0.21 kg in quello carvedilolo.

Gress²² riporta, in uno studio a 6 anni, 30 nuovi casi di DM tipo 2 / 1000 persone/anno in 3800 ipertesi in terapia con beta bloccanti. Jacob²³ sottolinea le differenze nella insulino-sensibilità, in una selezione di studi di durata superiore ai 2 mesi, tra i beta bloccanti di prima generazione (atenololo, propranololo, metoprololo, pindololo) peggioranti l'insulino-sensibilità e le nuove molecole (nebivololo, carvedilolo, celiprololo) che, invece, la migliorano. I meccanismi del weight gain da beta bloccanti andrebbero riportati alla riduzione della spesa energetica a riposo (4-9%), alla riduzione dell'effetto termico del cibo (25%), all'inibizione della lipolisi, all'esacerbazione dell'insulino-resistenza.¹⁷

CORTISONICI E WEIGHT GAIN

Prummel nel 1993 documentava in 56 soggetti, affetti da oftalmopatia di Graves, in terapia con deltacortene, un incremento ponderale di 2 kg in 24 settimane.²⁴ Pochi anni prima, Burlison, in 65 trapiantati di rene, aveva registrato incrementi ponderali di 3.8 kg nel gruppo in terapia con prednisone e 2.3 kg in quello con metilprednisolone in uno studio di 15 settimane.²⁵ Broyer²⁶ documenta in 40 soggetti con sindrome nefrosica idiopatica, incremento ponderale di $3.9 \text{ kg} \pm 4.1$ kg nel gruppo in terapia con prednisone vs 1.7 ± 2.8 kg in quello in terapia con deflazacort. Dasgupta²⁷ in 60 pazienti con polimialgia reumatica evidenziava incrementi ponderali di 3.42 kg nel gruppo prednisone 15 mg die vs 0.82 kg in quello in terapia con metilprednisolone 120 mg i.m./3 settimane. Woodle, in 195 trapiantati di rene, in terapia con prednisone 5 mg die, documenta in 5 anni un incremento di 7.7 kg di peso corporeo.²⁸

I meccanismi del weight gain da cortisonici sono legati all'aumento della fame, alla ritenzione idrica, all'aumento della massa grassa soprattutto in alcune zone (cervico-dorsale, sopraclaveare-gibbo di bufalo-, addome con riduzione dell'adipe alle estremità).

CONTRACCETTIVI ORALI E WEIGHT GAIN

Comunemente ritenuti responsabili di weight gain. I meccanismi ipotizzati del loro weight gain sono riconducibili al ridotto dispendio energetico, alle interferenze con l'azione insulinica, all'aumento del grasso viscerale. I progestinici sarebbero responsabili di aumento dell'appetito, gli estrogeni di ritenzione idrica. Però, non esistono evidenze certe tra il loro uso e l'aumento di peso su Cochrane Database (che ha analizzato i lavori esistenti su Medline, Popline, Embase, Liliacs, Central).²⁹

ANTISTAMINICI DI PRIMA GENERAZIONE E WEIGHT GAIN

Agiscono con un meccanismo competitivo con i recettori per l'istamina. Sono lipofili, superano la barriera emato-encefalica

dando sedazione ed aumento dell'appetito.³⁰ I meccanismi del weight gain, per la ciproeptadina ed il ketotifene sono riconducibili all'aumento della fame e del food intake.³¹

F) ANTIPSIKOTICI ATIPICI E PESO CORPOREO

La letteratura riporta per la clozapina incrementi ponderali fra 4.2 kg (Czobor, 2002)³² e 9.9 kg (Lindenmayer, 2003).³³ L'olanzapina si associa ad incrementi di peso tra 4.2 kg (McQuade, 2004). Con il risperidone, Sechter riscontra un incremento ponderale contenuto a 2.1 kg in 24 settimane in 309 pazienti schizofrenici.³⁵ Con lo ziprasidone Arato riporta calo ponderale di 2.7 kg in 294 soggetti schizofrenici seguiti per 52 settimane.³⁶ Newcomer documenta un calo di 1.8 kg con l'aripiprazolo in 88 soggetti con disturbo bipolare seguiti per 16 settimane.³⁷ Con gli antipsicotici atipici il weight gain si registra nel 50% dei pazienti,³⁸ con l'olanzapina nel 94% dei soggetti,³⁹ con il risperidone nel 26-38% degli stessi.⁴⁰ L'olanzapina si associa ad incrementi di peso tra 4.2 kg (McQuade, 2004)³⁴ e 7.1 kg (Basson, 2001).⁴¹ Il massimo weight gain si verifica nei primi nove mesi di terapia anche se, pure dopo tre anni di terapia, il paziente continua ad aumentare di peso.^{41,42} I meccanismi del weight gain da antipsicotici sono legati all'aumento dell'appetito e dell'intake calorico (probabile azione sui recettori H1-5HT- 5HT2C-5HT1B),^{43,44} ad alterata regolazione della sazietà,⁴⁵ ad aumentato deposito del grasso viscerale con ridotta sensibilità insulinica ed aumentato rischio di IGT e DM2.⁴⁶ Ulteriori meccanismi di weight gain sono legati al polimorfismo dei recettori 5HT2C ed al polimorfismo del gene leptina.⁴⁷ Inoltre, sembra che gli antipsicotici attivano i fattori di trascrizione Sterol Regulatory Element Binding Proteins che regolano la trascrizione dei geni per la sintesi di acidi grassi e colesterolo nel fegato umano.⁴⁸ L'aripiprazolo si associa a minor rischio metabolico e di DM2 e migliora i disturbi metabolici.⁴⁹ Lo ziprasidone non modifica il peso corporeo e si associa a minimo rischio metabolico.⁵⁰

ANTIDEPRESSIVI DI PRIMA GENERAZIONE: TRICICLICI E WEIGHT GAIN

I triciclici sono responsabili di incrementi notevoli di peso corporeo: anche di 1-3 kg al mese nel primo anno di terapia.⁵³⁻⁵⁴ Amitriptilina, imipramina, trimipramina, clomipramina si associano a weight gain con oltre sei kg di peso;⁵¹ la nortriptilina ad incremento di 3.7 kg in 12 settimane.⁵² I meccanismi del weight gain ipotizzati sono il craving per i dolci,⁵⁴ l'aumento dell'appetito, la probabile inibizione noradrenergica, serotoninergica, antistaminica con inibizione della sazietà e riduzione del metabolismo basale.^{54,55}

ANTIDEPRESSIVI DI PRIMA GENERAZIONE: IMAO E WEIGHT GAIN

Responsabili di incrementi ponderali più contenuti rispetto ai triciclici. La fenelzina dà più weight gain della tranilcipromina. I me-

canismi del weight gain ipotizzati sono il craving per i carboidrati, l'aumento dell'appetito, l'edema.⁵⁵

ANTIDEPRESSIVI DI 2^ GENERAZIONE E WEIGHT GAIN

Comportamento estremamente diversificato con le varie molecole. La mirtazapina (+2.8 kg) e la paroxetina (+1.5 kg) sembrano quelle con maggior weight gain, mentre sertralina e citalopram causano incrementi contenuti del peso corporeo.⁵⁶

La fluvoxamina, la venlafaxina, la duloxetina sono associate a lieve perdita di peso, mentre la fluoxetina si accompagna a calo maggiore (- 1.3 kg).⁵⁷⁻⁵⁹

L'aumento del peso con gli antidepressivi di seconda generazione interessa dal 4 al 50% dei pazienti.⁵⁸

Il weight gain è un comune effetto collaterale nella terapia a lungo termine con SSRI anche se all'inizio della terapia c'è riduzione dell'appetito e calo ponderale (ripreso nei 6 mesi successivi).⁵⁹ La mirtazapina determina incrementi ponderali di 2 kg in 6 settimane di terapia.⁶⁰

Con il bupropione è documentata una riduzione di $6.2 \pm 1.25\%$ del peso iniziale con 300 mg die e $7.2 \pm 1.5\%$ con 400 mg die in 48 settimane di terapia.⁶¹

SSRIs e weight gain

La paroxetina dà il massimo weight gain.^{64,65} Bouwer, in oltre 1000 pazienti in terapia con citalopram, documenta riduzione di - 0.5 kg vs + 0.2 kg gruppo placebo.⁶⁶ Goldstein segue 522 pazienti in terapia con fluoxetina vs 504 placebo, per 6 mesi registrando un calo ponderale di - 2.2 kg vs - 1.8 kg del gruppo placebo; dopo un anno - 4.8 kg vs - 2.4 kg.⁶⁷

Kupfer documenta con la sertralina, in sei mesi di terapia, un maggior calo ponderale rispetto al placebo.⁶⁸

SSRIs meccanismi del weight gain

L'aumento dell'appetito e del piacere di mangiare al diminuire della depressione è stato riportato da Brady e Singh.^{62,63} Tale incremento dell'appetito sarebbe legato ad azione sui recettori H1, 5-HT1A, 5HT1B, 5HT2C.⁶⁹ Inoltre, tra i meccanismi del weight gain interverrebbero anche modificazioni della sensibilità tissutali all'insulina.⁷⁰ Comunque, i meccanismi sarebbero diversificati secondo le varie molecole: la fluoxetina avrebbe un'azione specifica sui recettori 5HT2C con ridotto intake alimentare, riduzione della fame e del peso corporeo.⁷¹ La sertralina e la fluvoxamina ridurrebbero l'appetito. La fluvoxamina aumenterebbe anche la spesa energetica a riposo con minor weight gain.⁷²

LITIO E WEIGHT GAIN

Il litio è associato a notevole weight gain riportato in letteratura dai 4 kg in 52 settimane da Coxhead,⁷³ (in 32 soggetti con disturbo bipolare), ai 10 kg in 2 anni segnalati da Vendsborg (in 70 soggetti affetti da melanconia).⁷⁴

I meccanismi del weight gain da litio sono riportabili ad aumento

della sete e dell'intake di liquidi calorici, alla ritenzione di sodio.^{74,75} Infine, il litio determinerebbe un'azione like insulin con aumento del deposito di lipidi e carboidrati. Un altro meccanismo di weight gain molto frequente col litio è l'ipotiroidismo da esso determinato.

Lindstedt, nel 1977, segnalava in 53 pazienti in terapia continuativa con litio per oltre 2 anni, la comparsa di ipotiroidismo nel 20% degli stessi;⁷⁶ Piziak, in una review del 1978 su 2590 pazienti in terapia con litio riportava gozzo nello 0.3% ed ipotiroidismo nell'1-2% dei pazienti.⁷⁷

Il litio viene concentrato dalla tiroide ove inibisce l'uptake di iodio, l'accoppiamento della iodotirosina, altera la struttura della tiroglobulina, inibisce la secrezione degli ormoni tiroidei.⁷⁸

ANTIEPILETTICI E WEIGHT GAIN

Hanno un comportamento differenziato secondo le varie molecole, da quelle che incrementano il peso corporeo (gabapentin, carbamazepina, valproato, pregabalin), a quelle con effetto neutrale sul peso (lamotrigine, levetiracetam, fenitoina), a molecole recenti che, invece, determinano un vistoso calo ponderale (topiramate, zonisamide).⁷⁹ Con il valproato sono riportati incrementi ponderali di 4 kg in 54 settimane da Dinesen e Corman^{80,81} e di 5.8 kg in 32 settimane da Biton.⁸²

Lampl nel 1991 riportava incrementi di 7-15 kg di peso in un gruppo di pazienti in terapia con carbamazepina per eccessivo appetito ed intake alimentare.⁸³

Il weight gain da valproato sarebbe dovuto a riduzione del metabolismo basale e della spesa energetica con aumentato intake.^{84,85}

La carbamazepina migliora il tono dell'umore, determina incremento del food intake e dell'appetito.⁸⁶

Il topiramato riduce di 3-8 kg il peso corporeo,⁸⁹ però aumentando la posologia da 200 a 300 mg, il calo ponderale raggiunge i 7-11 kg.⁸⁸ Il topiramato agisce sull'acido gamma-amino-butyrico (GABA) nell'ipotalamo riducendo l'appetito e causando alterazioni del gusto.⁹⁰

Gadde, trattando 60 obesi con dosi crescenti di zonisamide vs placebo con posologia crescente da 100 a 600 mg, dopo 16 settimane documentava riduzione del peso iniziale - 6.6% vs -1% gruppo placebo e, dopo 32 settimane - 9.6% vs -1.6%. Sono sconosciuti, al momento, i meccanismi della perdita di peso della zonisamide.^{91,92}

CONCLUSIONI

Molte molecole di uso comune hanno effetti diretti od indiretti sul peso corporeo, alcune determinanti calo altre aumento di peso.³

Il farmaco è come un vestito che va confezionato secondo le "misure" del paziente, peculiare nelle sue caratteristiche cliniche, umane, culturali e di compliance terapeutica. In quest'ottica vorremmo chiudere questa nostra breve rassegna sul weight gain da

farmaci con un decalogo di consigli per la prevenzione e la gestione clinica dello stesso:

1. Scegliere, compatibilmente alle caratteristiche del paziente ed alle esigenze cliniche, le molecole con minor weight gain;
2. se possibile, sostituire, nell'ambito della stessa classe terapeutica, le molecole con maggiore weight gain con molecole neutrali sul peso corporeo;
3. avvertire sempre il paziente del rischio weight gain correlato ai farmaci che gli prescriviamo;
4. consigliare regolare attività fisica quotidiana ed adozione di uno stile di vita attivo (scale a piedi, riduzione graduale dell'utilizzo dell'automobile, dei telecomandi, etc.);
5. limitare l'assunzione di bevande caloriche, di cibi grassi e zuccheri semplici;
6. incrementare il consumo di frutta, verdure, fibre;
7. consigliare una dieta moderatamente ipocalorica;
8. monitorare il peso corporeo;
9. eventuale ricorso a terapia farmacologica dell'obesità (sibutramina, orlistat);
10. se ancora il weight gain resta un problema per il vostro paziente, inviarlo ad un centro specializzato nella gestione dell'obesità/sovrappeso ...

BIBLIOGRAFIA

1. Rapporto Osmed 2008, www.epicentro.iss.it/farmaci
2. Messerli FH, Bell DS, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Phillips RA, et al. GEMINI Investigators. Am J Med. 2007 Jul;120(7):610-5
3. Leslie WS, Hankey CR, Lean ME. Weight gain as an adverse effect of some commonly prescribed drugs: a systematic review. QJM. 2007 Jul;100(7):395-404.
4. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355: 2427-43
5. Schernthaner G, Matthews DR, Charbonnel B, Hanefeld M, Brunetti P; Quartet [corrected] Study Group. Efficacy and safety of pioglitazone versus metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a double-blind, randomized trial. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Dec;89(12):6068-76.
6. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
7. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
8. Tan M, Johns D, González Gálvez G, Antúnez O, Fabián G, Flores-Lozano F et al. Effects of pioglitazone and glimepiride on glycemic control and insulin sensitivity in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus: A multicenter, randomized,

- double-blind, parallel-group trial. *Clin Ther.* 2004 May;26(5):680-93.
9. Nathan DM., Some answers, more controversy, from UKPDS. United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):832-3
 10. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 1999 Mar;43(3):155-66.
 11. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26(11):3080-6.
 12. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. INITIATE
 13. Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005 Feb;28(2):260-5.
 14. Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2005 Jan;7(1):56-64.
 15. Raslová K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hâncu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004 Nov;66(2):193-201.
 16. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jan;24(1):275-86.
 17. Pischon T, Sharma AM. Use of beta-blockers in obesity hypertension: potential role of weight gain. *Obes Rev.* 2001 Nov;2(4):275-80. Review.
 18. Rössner S, Taylor CL, Byington RP, Furberg CD. Long term propranolol treatment and changes in body weight after myocardial infarction. *BMJ.* 1990 Apr 7;300(6729):902-3.
 19. Houston MC, Davis BR, Oberman A, Blaufox MD, Wassertheil-Smoller S, et al. Effect of antihypertensive therapy on weight loss. The Trial of Antihypertensive Interventions and Management Research Group. *Hypertension.* 1992 Apr;19(4):393-9.
 20. Gray A, Clarke P, Raikou M, Adler A, Stevens R, Neil A, et al. UKPDS Group. An economic evaluation of atenolol vs. captopril in patients with Type 2 diabetes (UKPDS 54). *Diabet Med.* 2001 Jun;18(6):438-44.
 21. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA.* 1988 Apr 1;259(13):1976-82.
 22. Gress TW, Nieto FJ, Shaha E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med.* 2000 Mar 30;342(13):905-12.
 23. Jacob S, Rett K, Henriksen EJ. Antihypertensive therapy and insulin sensitivity: do we have to redefine the role of beta-blocking agents? *Am J Hypertens.* 1998 Oct;11(10):1258-65. Review.
 24. Prummel MF, Mourits MP, Blank L, Berghout A, Koornneef L, Wiersinga WM. Randomized double-blind trial of prednisone versus radiotherapy in Graves' ophthalmopathy. *Lancet.* 1993 Oct 16;342(8877):949-54.
 25. Burleson RL, Marbarger PD, Jermanovich N, Brennan AM, Scruggs BF. A prospective study of methylprednisolone and prednisone as immunosuppressive agents in clinical renal transplantation. *Transplant Proc.* 1981 Mar;13(1 Pt 1):339-43.
 26. Broyer M, Terzi F, Lehnert A, Gagnadoux MF, Guest G, Niaudet P. A controlled study of deflazacort in the treatment of idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 1997 Aug;11(4):418-22.
 27. Dasgupta B, Dolan AL, Panayi GS, Fernandes L. An initially double-blind controlled 96 week trial of depot methylprednisolone against oral prednisolone in the treatment of polymyalgia rheumatica. *Br J Rheumatol.* 1998 Feb;37(2):189-95.
 28. Woodle ES, First MR, Pirsch J, Shihab F, Gaber AO, Van Veldhuisen P; Astellas Corticosteroid Withdrawal Study Group. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial comparing early (7 day) corticosteroid cessation versus long-term, low-dose corticosteroid therapy. *Ann Surg.* 2008 Oct;248(4):564-77.
 29. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Oct 8;(4):CD003987. Review.
 30. Meltzer EO, Orgel HA, Biondi R, Georgitis J, Milgrom H, Munk Z, et al. Ipratropium nasal spray in children with perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1997 May;78(5):485-91.
 31. Malone R, LaForce C, Nimmagadda S, Schoaf L, House K, Elsworth A, et al. The safety of twice-daily treatment with fluticasone propionate and salmeterol in pediatric patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005 Jul;95(1):66-71.
 32. Czobor P, Volavka J, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEvoy J, et al. Antipsychotic-induced weight gain and therapeutic response: a differential association. *J Clin Psychopharmacol.* 2002 Jun;22(3):244-51.
 33. Lindenmayer JP, Czobor P, Volavka J, Citrome L, Sheitman B, McEvoy JP, et al. Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am J Psychiatry.* 2003 Feb;160(2):290-6.

34. McQuade RD, Stock E, Marcus R, Jody D, Gharbia NA, Vanveggel S, et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. *J Clin Psychiatry*. 2004;65 Suppl 18:47-56.
35. Sechter D, Peuskens J, Fleurot O, Rein W, Lecrubier Y; Amisulpride Study Group. Amisulpride vs. risperidone in chronic schizophrenia: results of a 6-month double-blind study. *Neuropsychopharmacology*. 2002 Dec;27(6):1071-81.
36. Arato M, O'Connor R, Meltzer HY; ZEUS Study Group. 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Sep;17(5):207-15.
37. Newcomer JW, Campos JA, Marcus RN, Breder C, Berman RM, Kerselaers W, et al. A multicenter, randomized, double-blind study of the effects of aripiprazole in overweight subjects with schizophrenia or schizoaffective disorder switched from olanzapine. *J Clin Psychiatry*. 2008 Jul;69(7):1046-56.
38. Baptista T, Kin NM, Beaulieu S, de Baptista EA. Obesity and related metabolic abnormalities during antipsychotic drug administration: mechanisms, management and research perspectives. *Pharmacopsychiatry*. 2002 Nov;35(6):205-19. Review.
39. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol*. 1997 Oct;17(5):407-18.
40. Bech P, Peuskens JC, Marder SR, Chouinard G, Høyberg OJ, Huttunen MO, et al. Meta-analytic study of the benefits and risks of treating chronic schizophrenia with risperidone or conventional neuroleptics. *Eur Psychiatry*. 1998 Sep;13(6):310-4.
41. Basson BR, Kinon BJ, Taylor CC, Szymanski KA, Gilmore JA, Tollefson GD. Factors influencing acute weight change in patients with schizophrenia treated with olanzapine, haloperidol, or risperidone. *J Clin Psychiatry*. 2001 Apr;62(4):231-8.
42. Umbricht D, Kane JM. Medical complications of new antipsychotic drugs. *Schizophr Bull*. 1996;22(3):475-83. Review.
43. Theisen FM, Hinney A, Brömel T, Heinzl-Gutenbrunner M, Martin M, Krieg JC, et al. Lack of association between the -759C/T polymorphism of the 5-HT_{2C} receptor gene and clozapine-induced weight gain among German schizophrenic individuals. *Psychiatr Genet*. 2004 Sep;14(3):139-42.
44. Baptista T. Body weight gain induced by antipsychotic drugs: mechanisms and management. *Acta Psychiatr Scand*. 1999 Jul;100(1):3-16. Review.
45. Leadbetter R, Shutty M, Pavalonis D, Vieweg V, Higgins P, Downs M. Clozapine-induced weight gain: prevalence and clinical relevance. *Am J Psychiatry*. 1992 Jan;149(1):68-72.
46. Allison DB, Mentore JL, Heo M, Chandler LP, Cappelleri JC, Infante MC et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. 1999 Nov;156(11):1686-96. Review.
47. Templeman LA, Reynolds GP, Arranz B, San L. Polymorphisms of the 5-HT_{2C} receptor and leptin genes are associated with antipsychotic drug-induced weight gain in Caucasian subjects with a first-episode psychosis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Apr;15(4):195-200.
48. Raeder MB, Fernø J, Vik-Mo AO, Steen VM. SREBP activation by antipsychotic- and antidepressant-drugs in cultured human liver cells: relevance for metabolic side-effects? *Mol Cell Biochem*. 2006 Sep;289(1-2):167-73.
49. Kane JM, Barrett EJ, Casey DE, Correll CU, Gelenberg AJ, Newcomer JW. Metabolic effects of treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2004 Nov;65(11):1447-55.
50. Kane JM, Barrett EJ, Casey DE, Correll CU, Gelenberg AJ, Newcomer JW. Metabolic effects of treatment with atypical antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 2004 Nov;65(11):1447-55.
51. Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther*. 2003 Aug;25(8):2289-304. Review.
52. Weber E, Stack J, Pollock BG, Mulsant B, Begley A, Mazumdar S, et al. Weight change in older depressed patients during acute pharmacotherapy with paroxetine and nortriptyline: a double-blind randomized trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2000 Summer;8(3):245-50.
53. Fava M. Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2000;61 Suppl 11:37-41. Review.
54. Berken GH, Weinstein DO, Stern WC. Weight gain. A side-effect of tricyclic antidepressants. *J Affect Disord*. 1984 Oct;7(2):133-8.
55. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol*. 1988 Oct;8(5):323-30.
56. Maina G, Albert U, Salvi V, Bogetto F. Weight gain during long-term treatment of obsessive-compulsive disorder: a prospective comparison between serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*. 2004 Oct;65(10):1365-71.
57. Wise TN, Perahia DG, Pangallo BA, Losin WG, Wiltse CG. Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analyses of 10 clinical studies. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2006;8(5):269-78.
58. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2001 Apr;62(4):256-60.
59. Fava M, Judge R, Hoog SL, Nilsson ME, Koke SC. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry*. 2000 Nov;61(11):863-7.
60. Gorman JM. Mirtazapine: clinical overview. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 17:9-13

61. Anderson JW, Greenway FL, Fujioka K, Gadde KM, Mckenney J, O'Neil PM. Bupropion SR enhances weight loss: a 48-week double-blind, placebo- controlled trial. *Obes Res.* 2002 Jul;10(7):633-41.
62. Brady KT. Weight gain associated with psychotropic drugs. *South Med J.* 1989 May;82(5):611-7. Review.
63. Singh MM, De Dios LV, Kline NS. Weight as a correlate of clinical response to psychotropic drugs. *Psychosomatics.* 1970 Nov-Dec;11(6):562-70.
64. Ferguson JM. SSRI Antidepressant Medications: Adverse Effects and Tolerability. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2001 Feb;3(1):22-27.
65. Fava Maurizio, Judge Rajinder, Hoog Sharon, Nilsson Mary, oke Stephanie . Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder : Changes in weight with long-term treatment. *The Journal of clinical psychiatry* 2000, vol. 61, no11, pp. 863-867
66. Bouwer CD, Harvey BH. Phasic craving for carbohydrate observed with citalopram. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996 Dec;11(4):273-8.
67. Goldstein DJ, Rampey AH Jr, Roback PJ, Wilson MG, Hamilton SH, Saylor ME, et al. Efficacy and safety of long-term fluoxetine treatment of obesity--maximizing success. *Obes Res.* 1995 Nov;3 Suppl 4:481S-490S.
68. Kupfer DJ. Management of recurrent depression. *J Clin Psychiatry.* 1993 Feb;54 Suppl:29-33
69. Taylor DM, McAskill R. Atypical antipsychotics and weight gain--a systematic review. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 Jun;101(6):416-32. Review.
70. Ackerman DL, Greenland S, Bystritsky A. Clinical characteristics of response to fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 1998 Jun;18(3):185-92.
71. Jackson HC, Needham AM, Hutchins LJ, Mazurkiewicz SE, Heal DJ. Comparison of the effects of sibutramine and other monoamine reuptake inhibitors on food intake in the rat. *Br J Pharmacol.* 1997 Aug;121(8):1758-62.
72. Delgado PL, Charney DS, Price LH, Aghajanian GK, Landis H, Heninger GR. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry.* 1990 May;47(5):411-8.
73. Coxhead N, Silverstone T, Cookson J. Carbamazepine versus lithium in the prophylaxis of bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1992 Feb;85(2):114-8.
74. Vendsborg PB, Bech P, Rafaelsen OJ. Lithium treatment and weight gain. *Acta psych Scandinav,* 2007, 53:139-147
75. Garland EJ, Remick RA, Zis AP. Weight gain with antidepressants and lithium. *J Clin Psychopharmacol.* 1988 Oct;8(5):323-30.
76. Lindstedt G, Nilsson LA, Wålinder J, Skott A, Ohman R. On the prevalence, diagnosis and management of lithium-induced hypothyroidism in psychiatric patients. *Br J Psychiatry.* 1977 May;130:452-8.
77. Piziak VK, Sellman JE, Othmer E. Lithium and hypothyroidism. *J Clin Psychiatry.* 1978 Sep;39(9):709-11.
78. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Dec;23(6):723-33.
79. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy--a review. *Epilepsia.* 2007;48 Suppl 9:42-5. Review.
80. Dinesen H, Gram L, Andersen T, Dam M. Weight gain during treatment with valproate. *Acta Neurol Scand.* 1984 Aug;70(2):65-9.
81. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *Can J Neurol Sci.* 1997 Aug;24(3):240-4.
82. Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. *Neurology.* 2001 Jan 23;56(2):172-7.
83. Lampl Y, Eshel Y, Rapaport A, Sarova-Pinhas I. Weight gain, increased appetite, and excessive food intake induced by carbamazepine. *Clin Neuropharmacol.* 1991 Jun;14(3):251-5.
84. Davis JM, Matalon L, Watanabe MD, Blake L, Metalon L [corrected to Matalon L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs.* 1994 May;47(5):741-73. Review.
85. Sussman N, Ginsberg DL, Bikoff J. Effects of nefazodone on body weight: a pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitor- and imipramine-controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2001 Apr;62(4):256-60.
86. Post RM, Uhde TW, Roy-Byrne PP, Joffe RT. Antidepressant effects of carbamazepine. *Am J Psychiatry.* 1986 Jan;143(1):29-34.
87. Joffe RT, Post RM, Uhde TW. Effect of carbamazepine on body weight in affectively ill patients. *Clin Psychiatry.* 1986 Jun;47(6):313-4.
88. Bray GA, Greenway FL. Pharmacological treatment of the overweight patient. *Pharmacol Rev.* 2007 Jun;59(2):151-84. Review.
89. Rosenfeld WE, Liao S, Kramer LD, Anderson G, Palmer M, Levy RH, et al. Comparison of the steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia.* 1997 Mar;38(3):324-33.
90. Gordon A, Price LH. Mood stabilization and weight loss with topiramate. *Am J Psychiatry.* 1999 Jun;156(6):968-9.
91. Ketter TA, Post RM, Theodore WH. Positive and negative psychiatric effects of antiepileptic drugs in patients with seizure disorders. *Neurology.* 1999;53(5 Suppl 2):S53-67. Review.
92. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Apr 9;289(14):1820-5.

Olio di oliva, noci, cioccolato, vino e caffè: effetti sul rischio di diabete, malattie cardiovascolari e cancro

Olive oil, nuts, chocolate, wine and coffee: effects on risk of diabetes, cardiovascular disease and cancer

Giovanni De Pergola, Serena Bavaro, Antonella Gesuita, Domenico Caccavo, Franco Silvestris
Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana (D.I.M.O.), Sezione di Medicina Interna e Oncologia Clinica - Università degli Studi di Bari

Correspondence to:

Giovanni De Pergola, MD
g.depergola@lilbero.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved
IJPC 2011; 3, 3:70-78

ABSTRACT

Olive oil is a typical component of mediterranean diet, that is characterised by higher intake of walnuts and wine in some geographic areas with lower prevalence of cancer, and metabolic and cardiovascular diseases. Recently, several papers have been published on the healthy effects of cocoa and coffee.

Olive oil reduces the risk of cardiovascular diseases, type 2 diabetes and cancer by acting on lipid plasma concentrations, LDL oxidation, blood pressure levels, endothelium and platelet activities, low-grade inflammation, haemostatic factors, MMP-1 expression in the arterial wall, and insulin sensitivity. This oil has also a favorable effect on body weight and prevents Alzheimer disease.

Walnuts induce a lower risk to develop cardiovascular diseases, type 2 diabetes and cancer, by acting on lipid plasma levels, endothelium function, inflammatory parameters, and insulin sensitivity. They have also a preventive effect on weight gain.

Chocolate per se, without milk and sugar, has several favorable effects. Higher insulin sensitivity, endothelium-dependent vasodilation and HDL-cholesterol, as well as lower plasma triglyceride concentrations, oxidative stress, LDL susceptibility to oxidation, low-grade inflammation and platelet adhesion are well demonstrated cocoa effects.

Coffee has several mechanisms facilitating body weight loss. Even though not all the studies show a favorable effect of coffee on cardiovascular risk, most of them show a protective effect on coronary heart disease, by decreasing plasma levels of some proinflammatory parameters and LDL oxidation, and increasing circulating levels of adiponectin and HDL-cholesterol. Most studies show also that coffee reduces the risk to develop type 2 diabetes and gout. Alcohol may have opposite effects on the basis of the amount and the type of drink. When alcohol intake is > 30 g/day there is a higher risk to develop metabolic syndrome and its components (abdominal obesity, impaired glucose tolerance, dyslipidemia and hypertension), and atrial fibrillation, ischaemic heart disease and cancer. It has been shown that a light or moderate intake of alcohol, in particular whether alcohol is taken as red wine, gives a lower risk of obesity, type 2 diabetes, heart infarction, and mortality for cardiovascular diseases. These phenomena are mediated by an increase of insulin sensitivity, adiponectin and HDL-cholesterol, a decrease of triglycerides, LDL-cholesterol and prothrombotic factors, higher endothelium function and lower low-grade inflammation.

Key words:

Olive oil; nuts; chocolate; wine; coffee; diabetes; cardiovascular disease; cancer;

RIASSUNTO

L'olio di oliva è una componente tipica della dieta mediterranea, che prevede un maggiore consumo di noci e vino in alcune aree geografiche caratterizzate da una minore percentuale di cancro, malattie metaboliche e cardiovascolari. Recentemente sono stati pubblicati numerosi lavori che dimostrano un effetto salutare anche del cacao e del caffè.

L'olio di oliva riduce il rischio cardiovascolare, di diabete tipo 2 e cancro, agendo sulle concentrazioni plasmatiche dei lipidi e sulla ossidazione del colesterolo LDL, sulla pressione arteriosa, sulla funzione dell'endotelio e delle piastrine, sullo stato infiammatorio generalizzato, sui livelli circolanti dei fattori emostatici e sulla sensibilità all'insulina. L'olio di oliva ha anche effetti favorevoli sul peso corporeo e previene la malattia di Alzheimer.

Le noci riducono il rischio cardiovascolare e il rischio di diabete tipo 2 e cancro, agendo su lipidi circolanti, funzione endoteliale, stato infiammatorio generalizzato e sensibilità insulinica. Le noci hanno anche un effetto favorevole sul peso corporeo.

Alla cioccolata fondente sono attribuiti molti effetti protettivi. Quelli che hanno maggiore conferma dai dati sperimentali sono l'aumento della sensibilità insulinica, la vasodilatazione endotelio-dipendente, la riduzione dei trigliceridi e l'aumento del colesterolo HDL, la riduzione dello stress ossidativo e della suscettibilità delle LDL alla ossidazione, il decremento dello stato proinfiammatorio e la minore adesività piastrinica.

Il caffè favorisce il calo ponderale con vari meccanismi. Sebbene alcuni studi non attribuiscano un effetto favorevole cardiovascolare a questa bevanda, la gran parte dei lavori dimostra una riduzione del rischio cardiovascolare, mediato da un decremento dei livelli circolanti di alcune molecole proinfiammatorie e della ossidazione del colesterolo LDL ed un incremento delle concentrazioni di adiponectina e colesterolo HDL. Al caffè viene attribuita anche la proprietà di ridurre il rischio di diabete mellito e di gotta.

L'alcool esercita effetti differenti secondo la quantità che viene assunta e la fonte. Un consumo elevato di alcool (> 30 g/die) aumenta il rischio di sindrome metabolica e delle sue componenti (obesità addominale, alterazione del metabolismo glucidico, dislipidemia e ipertensione), fibrillazione atriale, ictus ischemico e cancro. Esiste invece evidenza che un consumo di alcool leggero o moderato, soprattutto se la fonte è il vino rosso, riduce il rischio di obesità, diabete mellito, infarto del miocardio e mortalità per malattie cardiovascolari. Tali fenomeni sono mediati da un aumento della sensibilità all'insulina e dei livelli di adiponectina e colesterolo HDL, riduzione delle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi, colesterolo LDL e fattori protrombotici, decremento dello stato infiammatorio generalizzato e stimolazione della funzione dell'endotelio.

Parole chiave:

Olio di oliva; noci; cioccolato; vino; caffè; diabete; malattie cardiovascolari; cancro;

OLIO DI OLIVA

L'olio di oliva è l'alimento più rappresentativo della dieta mediterranea tradizionale. È composto per la quasi totalità da trigliceridi (98-99%) e gli acidi grassi in essi rappresentati sono prevalentemente l'acido oleico (65-80%), il linoleico (< 13%) ed il palmitico (7-15%). L'olio di oliva contiene anche numerose vitamine (in particolare beta-carotene, vitamina E e vitamina D) ed una serie di sostanze antiossidanti (flavonoidi, ossia composti polifenolici, etc) che antagonizzano l'azione dei radicali liberi.

Un recente studio ha dimostrato che la sostituzione isoenergetica dei carboidrati (contenuti in pane, pasta, ecc) con acidi grassi monoinsaturi (MUFA), quali quelli dell'olio di oliva, induce dopo 6 settimane riduzione dei trigliceridi plasmatici ed aumento del colesterolo HDL, pur in assenza di variazioni del colesterolo LDL e del peso corporeo.¹ Una dieta ricca in olio di oliva induce una specifica resistenza alla ossidazione del colesterolo LDL² e questo fenomeno è più evidente con l'olio di oliva vergine che con quello raffinato, grazie al maggiore contenuto di polifenoli.³

Uno studio condotto in Grecia ha dimostrato che l'aumento del consumo di olio di oliva si associa a decremento dei valori della pressione arteriosa⁴ ed il KANWU study, condotto in soggetti normali, che la sostituzione isoenergetica di grassi saturi con acidi grassi monoinsaturi riduce specificatamente la pressione diastolica.⁵ Una recente metanalisi ha dimostrato che la sostituzione isoenergetica dei carboidrati con MUFA induce una significativa riduzione della pressione sistolica e diastolica, senza variazioni del peso corporeo.⁶ L'effetto della sostituzione dei carboidrati con i MUFA sulla pressione arteriosa è stato confermato nei pazienti affetti da diabete tipo 2.⁷ Sempre in tema di rischio cardiovascolare, i polifenoli dell'olio di oliva amplificano le funzioni antiaterogene

dell'endotelio.^{8,9}

Per quanto concerne l'emostasi, i polifenoli dell'olio di oliva limitano l'attivazione delle piastrine in maniera dose-dipendente¹⁰ e la sostituzione dell'acido palmitico (acido grasso saturo) con acido oleico (olio di oliva) influenza favorevolmente le concentrazioni plasmatiche dei fattori trombotici e fibrinolitici.¹¹ Le metalloproteasi-1 (MMP-1) sono enzimi dotati di attività proteolitica sulla matrice della parete vascolare e che pertanto riducono la stabilità della placca. La incubazione delle cellule endoteliali con quercetina, un flavonoide contenuto nell'olio vergine di oliva, inibisce la espressione delle MMP-1,¹² conferendo all'olio di oliva la proprietà di aumentare la stabilità della placca. Merita di essere ricordato che la frittura riduce il contenuto di vitamina E dell'olio, ma tale effetto è meno evidente nel caso dell'olio di oliva rispetto ad altri tipi di olii vegetali.¹³ Ancora, l'olio di oliva limita, più di altri tipi di olii, la formazione di idroperossidi nelle membrane mitocondriali a seguito di un eccessivo esercizio fisico.¹³

Lo studio KANWU ha dimostrato che il decremento dei MUFA ed il corrispettivo aumento dell'introito di grassi saturi nella dieta riduce del 10% la sensibilità insulinica, senza influenzare la secrezione dell'ormone, ma tale effetto è presente soltanto se la percentuale dei grassi della dieta è inferiore al 37% delle calorie totali.¹⁴ L'azione sulla sensibilità insulinica e l'effetto antinfiammatorio spiega il ruolo protettivo della dieta mediterranea supplementata con olio di oliva (1 litro a settimana) sul rischio di sviluppare il diabete tipo 2 nell'arco di 4 anni, pur in assenza di variazioni del peso corporeo e del livello di attività fisica.¹⁵

Tutte le informazioni sinora riportate sono in linea con i risultati dell'Epicor Study, uno studio italiano che ha dimostrato nelle donne un minore rischio di cardiopatia ischemica con l'aumento

del consumo combinato di olio di oliva, frutta e verdura.¹⁶ Il potere antiossidante dell'olio di oliva esercita un effetto favorevole anche sui fenomeni associati all'invecchiamento e sul rischio di tumori. Nelle nazioni in cui la popolazione aderisce al modello di dieta mediterranea, come la Spagna, la Grecia e l'Italia, dove l'olio di oliva è la principale fonte di grassi, la incidenza del cancro è più bassa che nel Nord Europa.¹⁷ La gran parte degli studi caso-controllo e di coorte ha dimostrato che, a differenza delle diete ricche in grassi saturi o in acido linoleico, il consumo di olio di oliva è associato ad una riduzione del rischio di cancro, soprattutto a carico della mammella, del colon-retto e della prostata.¹⁷ Pertanto, in accordo alla piramide della dieta mediterranea,¹⁸ quella finalizzata alla prevenzione dei tumori propone l'olio di oliva quale alimento da consumare giornalmente. Una recente metanalisi ha chiarito che, nel caso del cancro della mammella, l'effetto protettivo dell'olio di oliva è da attribuire agli antiossidanti più che ai MUFA.¹⁹ Vi sono dati interessanti per quanto attiene alla relazione tra olio di oliva e peso corporeo. Studi condotti in paesi dove è comune il modello di dieta mediterranea, con un significativo uso di olio di oliva, dimostrano una minore prevalenza di obesità.^{20,21} L'EPIC study ha dimostrato che l'aderenza alla dieta mediterranea correla inversamente con la obesità addominale, ma non con il BMI.²² Un altro studio prospettico (SUN Study) ha dimostrato che l'uso di olio di oliva limita lo spontaneo aumento del peso corporeo che si verifica con l'avanzare della età.²³ Studi condotti nei pazienti obesi hanno dimostrato che le diete ipocaloriche con un maggiore contenuto di grassi ed una buona presenza di olio di oliva hanno la stessa efficacia delle diete ipocaloriche con meno grassi nel favorire la perdita di peso ed il mantenimento del peso perso, pur presentando una maggiore palatabilità.²⁴ Studi a breve termine, come il PREDIMED study, non hanno mostrato un aumento di peso nei 3 mesi di una dieta ricca in MUFA.²⁵ Per spiegare tali effetti della dieta ricca in olio di oliva è stato ipotizzato un effetto saziante di tale modello dietetico. Inoltre, è stato dimostrato che, a parità di calorie introdotte come grassi, i MUFA derivanti da olio di oliva sono più efficaci nello stimolare la ossidazione lipidica rispetto agli acidi grassi saturi derivanti dalla panna.²⁶ Il consumo di una dieta ricca in MUFA riduce l'ambiente proinfiammatorio che caratterizza il tessuto adiposo dei pazienti obesi, con minore produzione di citochine ed adipochine sfavorevoli e minore rischio di sindrome metabolica.²⁷ Ancora, l'olio di oliva extravergine ha un effetto protettivo sul declino cognitivo correlato alla età e sulla malattia di Alzheimer^{28,29} ed influenza positivamente l'azione disintossicante del fegato.

NOCI

Le noci sono ricche di antiossidanti (vitamina E etc) e acido α -linolenico (acido grasso ω -3), che inducono riduzione dei livelli circolanti di colesterolo totale ed LDL.^{30,31} Tutti i componenti della frutta secca (noci, mandorle, nocelle, etc) hanno la proprietà di ri-

durire anche i trigliceridi plasmatici nei pazienti ipertriglicemici, ma non nei soggetti con trigliceridi plasmatici <150 mg/dL.³² Le noci sono anche ricche in arginina, un aminoacido precursore dell'ossido nitrico, un gas prodotto dall'endotelio, dotato di azione vasodilatante ed antiaterogena. Le noci contengono anche acidi grassi ω -6, proteine, vitamine del gruppo B (B1, B2, B6), fosforo, magnesio e potassio, che contribuiscono a ridurre il rischio cardiovascolare.

Un studio di Ros et al ha dimostrato in soggetti ipercolesterolemici che la sostituzione del 32% delle calorie derivanti da MUFA con 28 g di noci (quantitativo corrispondente a circa 8 noci) all'interno di una dieta mediterranea induceva dopo 4 settimane un aumento della vasodilatazione endotelio-dipendente ed una riduzione dei livelli circolanti di VCAM-1.³³ Gli effetti sull'endotelio sono stati confermati nei soggetti con diabete tipo 2.³⁴ Le noci hanno anche potenziali effetti favorevoli sullo stress ossidativo e sui marker infiammatori.³⁰

Nonostante gli effetti favorevoli sul rischio cardiovascolare, esiste evidenza che soltanto il maggiore consumo di pesce o l'olio di pesce riduce la mortalità per malattie cardiovascolari, mentre il maggiore consumo di acido α -linolenico per se, di cui sono ricche le noci, non assicura la riduzione della mortalità totale o per malattie cardiovascolari.³⁵

Sia il PREDIMED Study,¹⁵ che ha proposto una dieta mediterranea arricchita con frutta secca (noci, ecc), sia il Nurses' Health Study,³⁶ che ha utilizzato burro di noci o arachidi, hanno dimostrato che il maggiore consumo di noci si associa ad un ridotto rischio di sviluppare il diabete tipo 2, rispettivamente nell'arco di 4 e 16 anni.^{15,36}

È interessante notare che il consumo di noci per 4 giorni consecutivi ha dimostrato di aumentare la sensibilità all'insulina ed il senso di sazietà, senza modificare il peso corporeo, e di migliorare parametri metabolici quali glicemia ed i lipidi plasmatici.³⁷ Lo studio SUN ha dimostrato che il frequente consumo di frutta secca, e di noci in particolare, si associa ad un minore rischio di aumentare di peso (> 5 Kg) dopo 28 mesi di osservazione.³⁸

CIOCCOLATA E CACAO

La somministrazione a breve termine (15 giorni) di cioccolato fondente (100 g) è seguito da un significativo incremento della sensibilità insulinica e della pressione arteriosa³⁹ e della vasodilatazione endotelio-dipendente.^{40,41}

Questi effetti sono probabilmente dovuti ai polifenoli contenuti nel cacao e sono mediati da una maggiore produzione di ossido nitrico; essi non si verificano se viene assunta cioccolato al latte, che non contiene polifenoli.^{39,40}

Peraltro, una recente review ha osservato che la gran parte degli studi pubblicati sull'effetto del cioccolato sulla pressione arteriosa include un piccolo numero di soggetti e fornisce risultati non univoci.⁴² Pertanto, i dati disponibili sulla relazione tra consumo di cioccolato e pressione arteriosa non possono essere giudicati

come conclusivi.

In tema di rischio cardiovascolare, merita ancora di essere ricordato che studi a breve termine hanno dimostrato un debole effetto del cacao di riduzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL, sebbene tali effetti siano presenti soltanto nei pazienti con aumento del rischio cardiovascolare e non nei soggetti normali.⁴³ Più che un effetto sulle concentrazioni del colesterolo totale e della frazione LDL, i composti polifenolici del cacao aumentano le concentrazioni delle HDL e riducono la suscettibilità alla ossidazione delle LDL.⁴⁴

Infine, il cioccolato fondente ha dimostrato di indurre vasodilatazione coronarica, migliorare la funzione vascolare coronarica e ridurre l'adesività piastrinica 2 ore dopo il suo consumo.⁴⁵ Questi effetti correlano con le concentrazioni sieriche di epicatechina e si associano ad una significativa riduzione dello stress ossidativo.⁴⁵ L'assorbimento dei flavonoidi del cacao ha sede nel piccolo intestino, ma la maggior parte di essi raggiunge il colon, dove sono metabolizzati ad opera dei batteri presenti. È stato dimostrato che l'assunzione giornaliera per 4 settimane di bevande ricche in flavonoidi del cacao induce la crescita selettiva di alcuni batteri, quali i bifidobatteri e i lattobacilli, dimostrando un effetto prebiotico del cacao. Questi effetti si associano ad una riduzione dei trigliceridi plasmatici e della proteina c-reattiva.⁴⁶ Altri studi dimostrano che il consumo di polvere di cacao si associa ad una riduzione dei parametri infiammatori.⁴⁷

A fronte di tutti gli effetti positivi descritti, merita di essere segnalato che un maggiore consumo di cioccolato si associa ad una minore densità dell'osso e ad un maggiore rischio di osteoporosi e fratture nelle donne anziane.⁴⁸ Inoltre, un recente studio condotto in circa 1000 adulti ha dimostrato una relazione positiva tra score di depressione e consumo di cioccolata, ma non è chiaro se il maggiore consumo di cioccolata sia causa o effetto del tono depresso.⁴⁹ Tale studio è stato condotto in soggetti apparentemente sani, che non utilizzavano antidepressivi e non erano affetti da diabete o cardiopatia ischemica.

CAFFÈ

Il caffè è abitualmente considerato una bevanda potenzialmente pericolosa, poiché si fa riferimento alla sua azione vasocostrittiva o tachicardizzante. In realtà, questi effetti sono temporanei e sono rilevanti solo se si assumono più tazzine di caffè in un breve lasso di tempo o se il consumatore è un grave paziente cardiopatico. Non esiste invece dimostrazione di una relazione diretta tra assunzione abituale di caffè ed incidenza di ipertensione arteriosa⁵⁰ o fibrillazione atriale.⁵¹ Non va inoltre dimenticato che il caffè allevia la cefalea, proprio grazie al suo potere vasocostrittore.

A fronte dell'apporto di solo due calorie con una tazzina di caffè, questa bevanda e/o la somministrazione di caffeina aumenta il metabolismo basale del 3-4%, la ossidazione lipidica e la termogenesi.⁵² Questi effetti si verificano anche con 100 mg di sostanza, ossia meno della quantità di caffeina contenuta in una tazza di

caffè.⁵² Se gli effetti citati sono certamente mediati da una maggiore attività del sistema simpato-adrenergico, la caffeina amplifica l'azione β -stimolante delle catecolamine.⁵³ Vi sono anche dimostrazioni che la caffeina riduce l'appetito⁵⁴ e/o stimola il senso di sazietà.⁵⁵ Tutti questi dati spiegano i risultati di uno studio prospettico, che ha dimostrato come il maggiore consumo di caffeina limiti lo spontaneo aumento di peso che si verifica nel corso di 12 anni.⁵⁶

Un recente studio ha dimostrato che il consumo di caffè riduce il rischio di calcificazione coronarica, particolarmente nelle donne,⁵⁷ e si associa ad una riduzione del rischio di mortalità totale e per malattie cardiovascolari, sia in soggetti non diabetici^{58,59} sia in pazienti con diabete tipo 2.⁶⁰

Per quanto attiene ai meccanismi del minore rischio cardiovascolare, il caffè esercita un effetto favorevole sui livelli circolanti di alcuni lipidi e parametri infiammatori. Un interessante studio di Kempf et al, condotto in 47 abituali consumatori di caffè che non hanno mai bevuto caffè nel primo mese, hanno assunto 4 tazze di caffè filtrato al giorno (150 ml per tazza) nel secondo mese e hanno bevuto 8 tazze di caffè filtrato al giorno nel terzo mese ha dimostrato una significativa riduzione delle concentrazioni di molecole infiammatorie e diabetogene quali la interleukina-18 e il 8-isoprostano ed un aumento dei livelli circolanti di adiponectina, colesterolo HDL ed apoproteina A1.⁶¹

Anche un recente studio prospettico ha dimostrato che il consumo di caffè si associa ad un aumento dei livelli circolanti di adiponectina, sia nei soggetti con normale tolleranza glucidica sia nei pazienti diabetici.⁶² Ancora, il caffè riduce lo stress ossidativo⁵⁹ e la presenza di acidi fenolici nella bevanda e la loro incorporazione nelle molecole di colesterolo LDL rende queste molecole resistenti alla ossidazione.⁶³

Peraltro, a fronte dei dati che dimostrano un chiaro effetto protettivo del caffè, alcuni studi prospettici non hanno confermato l'effetto protettivo del caffè sulla incidenza di cardiopatia ischemica,⁶⁴ mentre altri hanno addirittura dimostrato un effetto sfavorevole. In particolare, uno studio ha dimostrato che il consumo cronico di caffè riduce la distensibilità aortica⁶⁵ ed un altro che il consumo di caffè filtrato si associa ad un aumento del rischio di primo evento di infarto acuto del miocardio.⁶⁶

Per quanto concerne il rapporto tra il caffè ed il metabolismo glucidico, deve essere subito chiarito che la gran parte degli studi prospettici hanno dimostrato un minore rischio di diabete in soggetti europei che bevono almeno tre tazze di caffè al giorno^{67,68} o in africano-americani che bevono moderate quantità giornaliere di caffè.⁶⁹ In linea con questi dati epidemiologici, alcuni studi dimostrano che la caffeina aumenta la sensibilità insulinica e l'acido clorogenico (acido fenolico presente nel caffè) inibisce l'attività dell' α -glucosidasi e, quindi, l'assorbimento del glucosio.⁶⁰

Peraltro, lo studio di Kempf et al non ha mostrato effetti significativi del maggiore consumo di caffè sulle glicemie in corso di curva da carico orale con glucosio.⁵⁷ Inoltre, sebbene l'effetto protettivo

del consumo di caffè sul rischio di diabete sia molto chiaro, uno studio ha suggerito che il caffè esercita un effetto inibitorio sulla secrezione insulinica nelle donne,⁷⁰ mentre altri due studi hanno dimostrato che il caffè riduce acutamente la sensibilità insulinica.^{71,72}

Un recente studio prospettico, con 26 anni di follow-up, ha dimostrato che l'aumento del consumo di caffè riduce il rischio della gotta, indipendentemente dalla età, dal BMI, dall'introito calorico, dalla menopausa, dalla terapia sostitutiva, dall'uso dei diuretici, dalla storia di ipertensione e dalla assunzione di specifici alimenti.⁷³

Il caffè aumenta la soglia di attenzione, migliora la memoria, l'apprendimento, la concentrazione e ha un effetto preventivo sul declino cognitivo, soprattutto nelle donne. Studi recenti avrebbero dimostrato un ruolo preventivo del caffè persino sul morbo di Parkinson e sul glioma cerebrale.⁷⁴

Il caffè stimola la peristalsi intestinale e la secrezione acida dello stomaco, favorendo la digestione; a tale azione contribuiscono i diterpeni contenuti nel caffè, che favoriscono l'azione coleretica del fegato. Alcuni studi suggeriscono anche che il caffè contiene sostanze che proteggono dal rischio di cirrosi epatica.⁷⁵

Infine, per quanto concerne l'apparato respiratorio, la caffeina ha un effetto broncodilatatore e, pertanto, il caffè può essere di ausilio nei pazienti asmatici.

A fronte dei numerosi effetti positivi descritti, merita di essere segnalato che un elevato consumo di caffè induce nelle donne gravide un deficit dello sviluppo dello scheletro fetale⁷⁶ e, nelle donne anziane, un maggiore rischio di osteoporosi e fratture.⁷⁷

Per quanto attiene al tipo di caffè, l'espresso contiene dosi di caffeina più basse rispetto al caffè preparato con la moka e mantiene più stabili i suoi componenti e le loro proprietà protettive. Il caffè decaffeinato non contiene caffeina e perde quindi i pregi dovuti a tale sostanza, mentre rimangono immutati gli effetti positivi indotti dai tannini e dagli altri antiossidanti.

ALCOOL

Un recente studio pubblicato da David Nutt, ex consigliere del governo laburista in materia di lotta alla droga, ha dimostrato che l'alcool ha un effetto dannoso peggiore di eroina, crack, cannabis, marijuana ed ecstasy,⁷⁸ misurando gli effetti negativi di ogni tipo di droga sia nei confronti del diretto consumatore sia nei confronti della famiglia e della comunità in generale.⁷⁸

Effettivamente, un consumo elevato di alcool (> 30 g/die), ed in particolare l'assunzione di liquori,⁷⁹ aumenta il rischio di sindrome metabolica e delle sue componenti (aumento della glicemia, ipertriliceridemia ed ipertensione arteriosa).⁷⁹ Ancora, induce aumento dei valori pressori al mattino (morning surge),⁸⁰ fibrillazione atriale,⁸¹ ictus ischemico⁸² e cancro della mammella⁸³ e del polmone.⁸⁴

Per quanto attiene al peso corporeo, studi prospettici hanno dimostrato che il consumo di oltre 30 g di alcool/die induce un si-

gnificativo aumento del BMI⁸⁵ e specifico accumulo di grasso in sede addominale.⁷⁹ L'effetto sulla distribuzione del grasso corporeo risulta essere significativo nei maschi, ma non nelle donne.⁸⁶ L'eccesso di alcool induce un significativo aumento del rischio di gotta ed iperuricemia se è introdotto come birra, ma non come vino.⁸⁷

Infine, è interessante osservare che il maggiore consumo di alcool (> 40 g/die nei maschi e > 20 g/die nelle donne) si associa ad un aumento del volume della tiroide e alla riduzione dei livelli circolanti di FT4, indipendentemente dai livelli circolanti di TSH.⁸⁸

Esiste invece evidenza che un consumo di alcool leggero o moderato (< 30 g/die) riduce il rischio di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari.^{89,90} Uno studio condotto in maschi ipertesi, ha dimostrato che il consumo moderato di alcool ha ridotto il rischio di infarto del miocardio fatale e non fatale.^{91,92} Tali dimostrazioni sono presenti anche nei pazienti con tipo 2.⁹³

Un recente studio prospettico ha dimostrato che il consumo leggero o moderato di alcool riduce il rischio di sviluppare sovrappeso od obesità nell'arco di 12 anni in donne normopeso di età media od anziane, indipendentemente dal fumo, dalla età e dal livello di attività fisica.⁹⁴ Il consumo per 6 settimane di 25 g di alcool al giorno, come vino bianco, ha indotto aumento della sensibilità all'insulina e dei livelli di adiponectina e colesterolo HDL e riduzione delle concentrazioni plasmatiche di trigliceridi e colesterolo LDL nelle donne in menopausa.⁹⁵

Un altro studio, condotto in soggetti normali, ha confermato che il consumo moderato di alcool induce un aumento dei livelli circolanti di adiponectina,⁹⁶ anche se in questo studio l'effetto è associato al consumo di vino rosso nelle donne e a quello di birra nei maschi.⁹⁶ Per quanto attiene alla influenza dell'alcool sulle modificazioni della glicemia e della insulinemia dopo un pasto, il vino ed il gin riducono i livelli postprandiali di questi parametri metabolici nei soggetti giovani e sani, per un aumento del metabolismo del glucosio.⁹⁷ Gli effetti del consumo moderato di alcool su glicemia, insulinemia, adiponectina e peso corporeo spiegano il minore rischio di diabete tipo 2 nel sesso femminile.⁹⁸

Più complessa è la relazione tra quantità di alcool, sesso e rischio di ipertensione. Il consumo moderato di alcool riduce il rischio di ipertensione nella donna, mentre basta assumere oltre 1 drink al giorno per aumentare il rischio di ipertensione nell'uomo.⁹⁹

Il vino rosso ha effetti favorevoli additivi rispetto alle altre fonti di alcool per il suo abbondante contenuto di antiossidanti (resveratrolo, etc). Sebbene gli studi sugli effetti del vino rosso sull'endotelio siano controversi,¹⁰⁰ quelli favorevoli attribuiscono l'effetto protettivo alla maggiore produzione di ossido nitrico (NO) rilasciato dall'endotelio.^{100,101}

Il consumo di vino rosso ha dimostrato inoltre di aumentare le concentrazioni plasmatiche delle cellule progenitrici delle cellule endoteliali (EPC), che originano dal midollo osseo e accelerano la re-endotelizzazione della parete vascolare danneggiata, proteggendo quindi dall'esordio e dalla progressione dell'ateroscle-

rosi.¹⁰² Probabilmente grazie al contenuto di polifenoli, il vino rosso ha proprietà antinfiammatorie superiori a quelle del vino bianco, riducendo le concentrazioni plasmatiche delle molecole di adesione e di molecole proinfiammatorie.¹⁰³

Al vino è stato attribuito un effetto favorevole anche su numerosi parametri emostatici.¹⁰⁴ Il resveratrolo esercita anche effetti antinfiammatori sul tessuto adiposo, influenzando la espressione e la secrezione di adipochine da parte del tessuto adiposo umano, migliorando quindi il profilo metabolico nella obesità umana.¹⁰⁵

A conclusione di questa presentazione merita di essere ricordato che i soggetti che bevono abitualmente e moderatamente vino acquistano più frequentemente alimenti sani (olive, frutta, verdura, formaggi magri, olio, latte scremato, pollo, carne magra, salsa di pomodoro, patate, vitello, pasta) rispetto a quelli che prediligono la birra.¹⁰⁶

BIBLIOGRAFIA

1. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, et al, for the OmniHeart Collaborative Research Group. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids. Results of the OmniHeart Randomized Trial. *JAMA*, 294: 2455-2464, 2005
2. Matthan NR, Jalbert SM, Ausman LM, Kuvin JT, Karas RH, Lichtenstein AH et al, Effect of a traditional Mediterranean diet on lipoprotein oxidation. A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*, 85: 960-966, 2007
3. Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, and EUROLIVE Study Group. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors. A randomized trial. *Ann Intern Med*, 145: 333-341, 2006
4. Psaltopoulou M, Adams-Huet B, Garg A Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr*, 80: 1012-8, 2004
5. Rasmussen BM, Vesby B, Uusitupa M et al. Effects of dietary saturated, monounsaturated, and n-3 fatty acids on blood pressure in healthy subjects. *Am J Clin Nutr*, 83: 221-226, 2006
6. Shah M, Adams-Huet B, Garg A Effect of high carbohydrate or high-cis-monounsaturated fat diets on blood pressure: a meta-analysis of intervention trials. *Am J Clin Nutr*, 85: 1251-6, 2007
7. Shah M, Adams-Huet B, Bantle JP. Effect of high carbohydrate versus a high-cis-monounsaturated fat diet on blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 28: 2607-12, 2005
8. Ruano J, Lopez-Miranda J, Fuentes F, Moreno JA, Bellido C, Perez-Martinez P, et al. Phenolic content of virgin olive oil improves ischemic reactive hyperemia in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol*, 46: 1864-8, 2005
9. Fuentes F, Lopez-Miranda J, Perez-Martinez P, Jimenez Y, Marin C, Gomez P, et al. Chronic effects of a high-fat diet enriched with virgin olive oil and a low-fat diet enriched with alpha-linolenic acid on postprandial endothelial function in healthy men. *Br J Nutr*, 100: 159-65, 2008
10. Singh I, Mok M, Christensen AM, Turner AH, Hawley JA The effects of polyphenols in olive leaves on platelet function. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 18: 127-132, 2008
11. Pacheco YM, Bermudez B, Lopez S, Abia R, Villar J, Muriana FJG. Ratio of oleic to palmitic acid is a dietary determinant of thrombogenic and fibrinolytic factors during the postprandial state in men. *Am J Clin Nutr*, 84: 342-349, 2006
12. Song L, Xu M, Lopes-Virella MF, Huang Y Quercetin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells through extracellular signal-regulated kinase. *Arch Biochem Biophys*, 391: 72-78, 2001
13. Mataix J, Battino M, Ramirez-Tortosa MC, Bertoli E, Quiles JL. Virgin olive oil: a key healthy component of the Mediterranean diet. *Mediterr J Nutr Metab*, 1: 69-75, 2008
14. Vessby B, Uusitupa M, Hermansen K, et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: the KANWU study. *Diabetologia*, 44: 312-319, 2001
15. Salas-Salvadò J, Bullo M, Babio N, et al for the PREDIMED Study Investigators. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with the mediterranean diet. *Diabetes Care*, 34: 14-19, 2011
16. Bendinelli B, Masala G, Saieva C, et al. Fruit, vegetables, and olive oil and risk of coronary heart disease in Italian women: the EPICOR Study. *Am J Clin Nutr*, 93: 275-283, 2001
17. Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Ros E, et al. Olive oil and health: Summary of the II international conference on olive oil and health consensus report, Jaen and Cordoba (Spain) 2008. *Nutr Metab & Cardiovasc Dis*, 20: 284-294, 2010
18. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 16: 559-568, 2006
19. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, et al. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer*, 89: 1672-85, 2003
20. Schroder H, Marrugat J, Vila J, Covas MI, Elosua R. Adherence to the traditional Mediterranean Diet is inversely associated with body mass index and obesity in a spanish population. *J Nutr*, 134: 3355-61, 2004
21. Mendez MA, Popkin BM, Jakszyn P, Berenguer A, Tormo MJ, Sanchez MJ, et al. Adherence to a Mediterranean Diet is associated with reduced 3-year incidence of obesity. *J Nutr*, 136: 2934-8, 2006
22. Romaguera D, Norat T, Mouw T, May AM, Bamia C, Slimani N, et al. Adherence to the Mediterranean Diet is associated with lower abdominal adiposity in European men and women. *J Nutr*, 139: 1728-37, 2009
23. Bes-Rastrollo M, Sanchez-Villegas A, de la Fuente C, de Irala J,

- Martinez JA, Martinez-Gonzalez MA. Olive oil consumption and weight change: the SUN prospective cohort study. *Lipids*, 41: 249-56, 2006
24. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*, 359: 229-41, 2008
 25. Estruch R, Martinez-Gonzalez MA, Corella D, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 145:1-11, 2006
 26. Piers LS, Walker KZ, Stoney RM, Soares MJ, O'Dea K. The influence of the type of dietary fat on postprandial fat oxidation rates: monounsaturated (olive oil) vs saturated fat (cream). *Int J Obes Relat Metab Disord*, 26: 814, 821, 2002
 27. van Dijk SJ, Feskens EJM, Bos MB, et al. A saturated fatty acid-rich diet induces an obesity-linked proinflammatory gene expression profile in adipose tissue of subjects at risk of metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*, 90: 1656-64, 2009
 28. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, et al. Dietary intake of unsaturated fatty acids and age-related cognitive decline: a 8.5 year follow-up of the Italian longitudinal study on aging. *Neurobiol Aging*, 27: 1694-1704, 2006
 29. Solfrizzi V, Colacicco AM, D'Introno A, et al. Dietary fatty acids intakes and rate of mild cognitive impairment. The Italian longitudinal study on aging. *Exp Gerontol*, 41: 619-627, 2006
 30. Banel DK and Hu FB Effects of walnut consumption on blood lipids and other cardiovascular risk factors: a meta-analysis and systematic review. *Am J Clin Nutr*, 90: 56-63, 2009
 31. Rajaram S, Haddad EH, Mejia A, Sabatè J. Walnuts and fatty fish influence different serum lipid fractions in normal to mildly hyperlipidemic individuals: a randomized controlled study. *Am J Clin Nutr*, 89: 1657S-1663S, 2009
 32. Sabatè J, Oda K, Ros E Nut consumption and blood lipid levels. A pooled analysis of 25 intervention studies. *Arch Intern Med*, 170:821-827, 2010
 33. Ros E, Nunez I, Pérez-Heras A, et al. A walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemic subjects. A randomized crossover trial. *Circulation*, 109: 1609-1614, 2004
 34. Ma Y, Njike VY, Millet J et al. Effect of walnut consumption on endothelial function in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care*, 33: 227-232, 2010
 35. Wang, Njike VY, Millet J et al. N-3 fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not α -linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary and secondary prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 84: 5-17, 2006
 36. Jiang R, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Nut and peanut butter consumption and risk of type diabetes in women. *JAMA*, 288: 2554-2560, 2002
 37. Brennan AM, Sweeney LL, Liu X and Mantzoros CS Walnut consumption increases satiation but has no effect on insulin resistance or the metabolic profile over a 4-day period
 38. Bes-Rastrollo M, Sabatè J, Gomez-Gracia E, et al. Nut consumption and weight gain in a Mediterranean cohort: the SUN study. *Obesity*, 15: 107-1116, 2007
 39. Grassi D, Lippi C, Necozione S, Desideri G, Ferri C. Short-term administration of dark chocolate is followed by a significant increase in insulin sensitivity and a decrease in blood pressure in healthy persons. *Am J Clin Nutr*, 81:611-614, 2005
 40. Grassi D, Desideri G, Necozione S, Lippi C, Casale R, Properzi G, Blumberg JB, Ferri C. Blood pressure is reduced and insulin sensitivity increased in glucose-intolerant hypertensive subjects after 15 days of consuming high polyphenol dark chocolate. *J Nutr*, 138:1671-1676, 2008
 41. Faridi Z, Njike VY, Dutta S, Ali A, Katz DL. Acute dark chocolate and cocoa ingestion and endothelial function: a randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr*, 88: 58-63, 2008
 42. Egan BM, Laken MA, Donovan JL, Woolson RF. Does dark chocolate have a role in the prevention and management of hypertension? *Hypertension*, 55: 1289-1295, 2010
 43. Jia L, Liu X, Bai YY, Li SH, Sun K, He C, Hui R Short-term effect of cocoa product consumption on lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials *Am J Clin Nutr*, 92: 218-225, 2010
 44. Baba S, Osakabe N, Kato Y, et al Continuous intake of polyphenolic compounds containing cocoa powder reduces LDL oxidative susceptibility and has beneficial effects on plasma HDL-cholesterol concentrations in humans. *Am J Clin Nutr*, 85: 709-717, 2007
 45. Flammer AJ, Hermann F, Sudano I, et al. Dark chocolate improves coronary vasomotion and reduces platelet reactivity. *Circulation*, 116: 2376-2382, 2007
 46. Tzounis X, Rodriguez-Mateos A, Vulevic J et al. Prebiotic evaluation of cocoa-derived flavanols in healthy humans by using a randomized, controlled, double-blind, crossover intervention study. *Am J Clin Nutr*, 170: 699-703, 2010
 47. Monagas M, Khan N, Andres-Lacueva C et al. Effect of cocoa powder on the modulation of inflammatory biomarkers in patients at high risk of cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 90: 1144-50, 2009
 48. Hodgson JM, Devine A, Burke V. Mood food. Chocolate consumption and bone density in older women. *Am J Clin Nutr*, 87: 175-189, 2008
 49. Rose N, Koperski S, Golomb BA. Mood food. Chocolate and depressive symptoms in a cross-sectional analysis. *Arch Intern Med*, 170: 699-703, 2010
 50. Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curhan GC Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA*, 294 2330-2335, 2005
 51. Frost L, Vestergaard P Caffeine and risk of atrial fibrillation or flutter: the Danish diet, cancer, and Health Study. *Am J Clin Nutr*, 81: 578-82, 2005
 52. Dulloo AG, Geissler CA, Horton T, Collins A, Miller DS. Normal

- caffeine consumption: influence on thermogenesis and daily energy expenditure in lean and postobese human volunteers. *Am J Clin Nutr*, 49: 44-50, 1989
53. Dulloo AG, Seydoux J, Girardier L. Potentiation of the thermogenic antiobesity effects of ephedrine by dietary methylxanthines: adenosine antagonism or phosphodiesterase inhibition? *Metabolism*, 41: 1233-41, 1992
 54. Jessen A, Buemann B, Toubro S, Skovgaard IM, Astrup A. The appetite suppressant effect of nicotine is enhanced by caffeine. *Diabetes Obes Metab*, 7: 327-33, 2005
 55. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res*, 13: 1195-1204, 2005
 56. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Rajpathak S, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Changes in caffeine intake and long-term weight change in men and women. *Am J Clin Nutr*, 83: 674-680, 2006
 57. van Woudenberg GJ, Vliegenthart R, van Rooij FJA, et al. Coffee consumption and coronary calcification The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Diabetologia*, 28: 1018-1023, 2008
 58. Andersen LF, Jacobs DR Jr, Carlsen MH, Blomhoff R. Consumption of coffee is associated with reduced risk of death attributed to inflammatory and cardiovascular diseases in the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr*, 83: 1039-1046, 2006
 59. de Koning Gans JM, Uiterwaal CSPM, van der Schouw YT, et al. Tea and coffee consumption and cardiovascular morbidity and mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30: 1665-1671, 2010
 60. Bidel S, Hu G, Qiao Q, Jousilahti P, Antikainen R, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of total and cardiovascular mortality among patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 49: 2618-2626, 2006
 61. Kempf K, Herder C, Erlund I, Hubert Kolb, et al. Effects of coffee consumption on subclinical inflammation and other risk factors for type 2 diabetes: a clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 91: 950-7, 2010
 62. Williams et al. Coffee consumption is associated with higher plasma adiponectin concentrations in women with or without type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 31: 504-507, 2008
 63. Natella F, Nardini M, Beelli F, Scaccini C. Coffee drinking induces incorporation of phenolic acids into LDL and increases the resistance of LDL to ex vivo oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*, 86: 604-609, 2007
 64. Lopez-Garcia E, van Dam RM, Willett WC, et al. Coffee consumption and coronary heart disease in men and women. A prospective cohort study. *Circulation*, 113: 2045-2053, 2006
 65. Vlachopoulos C, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Dima I, Stefanadis C. Chronic coffee consumption has a detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *Am J Clin Nutr*, 81: 1307-12, 2005
 66. Nilsson LM, Wennberg M, Lindahl B, et al. Consumption of filtered and boiled coffee and the risk of first acute myocardial infarction; a nested case/referent study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 20: 527-535, 2010
 67. van Dieren S, Uiterwaal SPM, van der Schouw YT et al. Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 52: 2561-2569, 2009
 68. Van Dam RM, Willett WC, Manson JE, Hu FB. Coffee, caffeine and risk of type 2 diabetes. A prospective cohort study in younger and middle-aged U.S. women. *Diabetes Care* 29: 398-403, 2006
 69. Boggs DA, Rosenberg L, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR. Coffee, tea, and alcohol intake in relation to risk of type 2 diabetes in African American women. *Am J Clin Nutr*, 92: 960-966, 2010
 70. Wu T, Willett WC, Hankinson SE, Giovannucci E. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma c-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U.S. women. *Diabetes Care*, 28: 1390-1396, 2005
 71. Greer F, Hudson R, Ross R, Graham T. Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. *Diabetes*, 50: 2349-2352, 2001
 72. Petrie HJ, Chown SE, Belfie LM, Duncan AM, McLaren DH, Conquer JA, Graham TE. Caffeine ingestion increases the insulin response to an oral-glucose-tolerance test in obese men before and after weightloss. *Am J Clin Nutr*, 80: 22-28, 2004
 73. Choi HK, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in women: the Nurses' Health Study. *Am J Clin Nutr*, 92: 922-927, 2010
 74. Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, et al. Coffee and tea intake and risk of brain tumors in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr*, 92: 1145-1150, 2010
 75. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase Enzymes *Arch Intern Med*, 166: 1190-1195, 2006
 76. Bakker R, Steegers EAP, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe VVW. Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *Diabetes Care*, 91: 1691-8, 2010
 77. Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr*, 74: 694-700, 2001
 78. Nutt DJ. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*, 376: 1558-1565, 2010
 79. Baik I, Shin C. Prospective study of alcohol consumption and metabolic syndrome. *Am J Clin Nutr*, 87: 1455-1463, 2008
 80. Ohira T, Tanigawa T, Tabata M, et al. Effects of habitual alcohol intake on ambulatory blood pressure, heart rate, and its variability among Japanese men. *Hypertension*, 53: 13-19, 2009
 81. Conen D, Tedrow UB, Cook NR, Moorthy MV, JBuring JE, Albert CM. Alcohol consumption and risk of incident atrial fibril-

82. lation in women. *JAMA*, 300: 2489-2496, 2008
Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, et al Alcohol and risk for ischemic stroke in men: The role of drinking patterns and usual beverage. *Ann Intern Med*, 142:11-19, 2005
83. Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, Folate intake, alcohol use, and postmenopausal breast cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr*, 83: 895-904, 2006
84. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, et al Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*, 82: 657-67, 2005
85. Wannamethee SG, Shaper G Alcohol, body weight, and weight gain in middle-aged men. *Am J Clin Nutr*, 77: 1312-1317, 2003
86. Molenaar EA, Massaro JM, Jacques PF, et al Association of lifestyle factors with abdominal subcutaneous and visceral adiposity. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care*, 32: 505-510, 2009
87. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet*, 363: 1277-81, 2004
88. Valeix P, Faure P, Bertrais S, Vergnaud AC, Dauchet L, Hercberg S Effects of light to moderate alcohol consumption on thyroid volume and thyroid function. *Clinical Endocrinology*, 68: 988-995, 2008
89. Rimm EB, Klatsky A, Grobbee D, Stampfer MJ. Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: Is the effect due to beer, wine or spirits? *BMJ*, 312:731-736, 1996
90. Langer RD, Criqui MH, Reed DM. Lipoproteins and blood pressure as biological pathways for effect of moderate alcohol consumption on coronary heart disease. *Circulation*, 85: 910-915, 1992
91. Beulens JWJ, Rimm EB, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HFJ, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med*, 146:10-19, 2007
92. Kabagambe EK, Baylin A, Ruiz-Narvaez E, Rimm EB, Campos H Alcohol intake, drinking patterns, and risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rica. *Am J Clin Nutr*, 82: 1336-45, 2005
93. Koppes LLJ, Dekker JM, Hendriks HFJ, Bouter LM, Heine RJ. Meta-analysis of the relationship between alcohol consumption and coronary heart disease and mortality in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*, 49: 648-652, 2006
94. Wang L, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Sesso HD. Alcohol consumption, weight gain, and risk of becoming overweight in middle-aged and older women. *Arch Intern Med*, 170: 453-461, 2010
95. Joosten MM, Beulens JWJ, Kersten S, Hendriks HFJ Moderate alcohol consumption increases insulin sensitivity and ADIPOQ expression in postmenopausal women: a randomised, crossover trial. *Diabetologia*, 51: 1375-1381, 2008
96. Imhof A, Plamper I, Maier S, Trischler G, Koenig W. Effect of drinking on adiponectin in healthy men and women. *Diabetes Care*, 32: 1101-1103, 2009
97. Brand-Miller JC, Fatima K, Middlemiss C, Bare M, Liu V, Atkinson F, Petocz P Effect of alcoholic beverages on postprandial glycemia and insulinemia in lean, young, healthy adults. *Am J Clin Nutr*, 85: 1545-51, 2007
98. Englund L, Brohall G, Behre CJ, Schmidt C, Fagerberg B Alcohol consumption in relation to metabolic regulation, inflammation, and adiponectin in 64-year-old caucasian women A population-based study with a focus on impaired glucose regulation. *Diabetes Care*, 29: 908-913, 2006
99. Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, Gaziano JM Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension*, 51: 1080-1087, 2008
100. Karatzi K, Karatzis E, Papamichael C, Lekakis J, Zampelas A Effects of red wine on endothelial function: Postprandial studies vs clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 19: 744-750, 2009
101. Wallerath T, Poleo D, Li H, Forstermann U. Red wine increases the expression of human endothelial nitric oxide synthase: a mechanism that may contribute to its beneficial cardiovascular effects. *J Am Coll Cardiol*, 41: 471-478, 2003
102. Huang PH, Chen YH, Tsai HY, Chen JS, Wu TC, Lin FY, Sata M, Chen JW, Lin SJ Intake of red wine increases the number and functional capacity of circulating endothelial progenitor cells by enhancing nitric oxide bioavailability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 30: 869-877, 2010
103. Sacanella E, Vazquez-Agell M, Mena MP, et al Down-regulation of adhesion molecules and other inflammatory biomarkers after moderate wine consumption in healthy women: a randomized trial. *Am J Clin Nutr*, 86:1463-1469, 2007
104. Wannamethee SG, Lowe GDO, Shaper G, et al The effects of different alcoholic drinks on lipids, insulin, and haemostatic and inflammatory markers in older men. *Thromb Haemost*, 90: 1080-7, 2003
105. Ølholm J, Paulsen SK, Cullberg KB, Richelsen B, Pedersen SB Anti-inflammatory effect of resveratrol on adipokine expression and secretion in human adipose tissue explants. *Int J Obesity*, 34: 1546-1553, 2010
106. Johansen D, Friis K, Skovenborg E, Grønbaek M Food buying habits of people who buy wine or beer: cross sectional study. *BMJ*, 332: 5519-522, 2006

Problematiche urologiche in geriatria

Urological problems in the geriatric patient

¹Fulvio Di Tonno, ¹Chiara Mazzariol, ¹Nicola Piazza, ²Roberto Brugiolo, ¹Carlo Pianon

¹Azienda ULSS 12 "Veneziana" - Unità Operativa di Urologia Ospedale dell'Angelo, Mestre; ²Azienda ULSS 12 "Veneziana" - Unità Operativa di Geriatria Ospedale dell'Angelo, Mestre

Correspondence to:

Fulvio Di Tonno, MD
fulviotonno@libero.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved
IJPC 2011; 3, 3:79-90

SUMMARY

This article reviews contemporary more frequent urology issues for elderly patients. In particular authors deal with urology best practice for the primary care physicians. Erectile dysfunction, bladder symptoms in women and men, prostate-specific antigen and prostate cancer screening, management of benign prostatic hyperplasia and uro pharmacology in primary care are the main topics of this article.

Key words:

geriatrics; urological diseases

RIASSUNTO

In questo articolo gli autori affrontano gli argomenti urologici che più frequentemente interessano le cure primarie dell'anziano. Si soffermano sulla presentazione delle malattie più frequenti e fanno il punto, in un'ottica interdisciplinare, sull'incontinenza urinaria, la disfunzione erettile, l'ipertrofia prostatica e il carcinoma della prostata.

Parole chiave:

geriatria; malattie urologiche

PREMESSA

Nell'attuale contesto sociale, caratterizzato dall'aumento dell'età media della popolazione, la necessità di limitare la spesa sanitaria e le maggiori aspettative della popolazione riguardo a qualità e quantità delle prestazioni sanitarie pongono oggi la figura del medico in una posizione cruciale e delicata. Un ruolo non neutro svolgono in questo ambito i mass media, che pubblicizzano spesso strumenti di diagnosi e cura sempre più nuovi e costosi, non sempre sufficientemente sperimentati dal punto di vista scientifico, ma ai quali tutta la popolazione ritiene di avere, in qualche modo, diritto. La diffusione, talvolta martellante, di modelli di salute e benessere non sempre realistici ha portato alla più difficile accettazione, da parte di tutti, di concetti quali malattia, sofferenza,

limitazione funzionale, morte, che facevano parte fino ad un passato piuttosto recente della cultura di tutti i popoli a tutte le latitudini.

Ci si trova quindi di fronte ad una situazione contrastante: da un lato, la popolazione reclama sempre più attenzioni e cure moderne e costose, dall'altro, la situazione economica generale richiede una contrazione della spesa proprio quando la popolazione ne chiede, seppur indirettamente ed inconsapevolmente, l'aumento. Il medico si trova al centro di questo turbolento sistema di spinte e contropunte, non certo aiutato dal fatto che amministratori e politici, ai quali più facile è l'accesso ai mezzi di comunicazione, invariabilmente sostengono di aver messo a disposizione della sanità pubblica fondi adeguati, strumenti moderni, tecnolo-

gie di eccellenza e personale in quantità, anzi, in eccesso.

E' quindi esigenza comune e primaria l'ottimizzazione della prestazione medica, sia in termini di tempi che di richiesta di esami laboratoristici e strumentali.

A maggior ragione, è sempre più necessaria una gestione sanitaria ragionata dei pazienti geriatrici, razionalizzando l'approccio diagnostico e terapeutico, allo scopo di evitare sia "overtreatment" che sottovalutazioni.

A. LA VALUTAZIONE DEI SINTOMI

E' sempre più necessario che Urologi, Geriatri, Medici di famiglia e infermieri parlino un linguaggio comune, facciano le stesse domande ai pazienti, si scambino il più possibile informazioni esaurienti e ripulite dal peso del non necessario.

E' giusto quindi rivalutare il vecchio strumento della anamnesi che permette di guadagnare in tempo e precisione. Molti esami e molte procedure costose, fastidiose, inutili se non dannose possono essere risparmiate con una corretta interpretazione dei sintomi urologici.

Si definiscono quindi di seguito alcuni termini urologici con annotazioni di rilevanza pratica.

A.1. Ematuria

E' il sintomo minzionale più importante, quello che non deve essere trascurato mai.

E' importante distinguere la macroematuria (presenza visibile di sangue nelle urine) da:

– microematuria (urine di colorito normale, ma presenza di più di 5 globuli rossi per campo ad alto ingrandimento nel sedimento urinario);

– urine di colorito rossastro ma non ematiche, condizione possibile per assunzione di coloranti, farmaci o alimenti, ma anche per presenza di pigmenti biliari, le c.d. urine "epatiche".

– emissione di sangue dalla vagina (metrorragia) o dall'uretra di entrambi i sessi (uretrorragia) indipendente dalla minzione.

In caso di macroematuria, la assenza di sintomi di accompagnamento (ematuria monosintomatica) è la situazione più sospetta per neoplasia vescicale, mentre la associazione di bruciore minzionale (stranguria) e pollachiuria orienta per una origine infettiva della macroematuria stessa (cistite).

In caso di presenza di catetere a dimora, l'ematuria può essere dovuta sia, ovviamente, ad una patologia coesistente che ad una infezione sovrapposta alla presenza del corpo estraneo, o a fenomeni di "frizione" o "grattamento" del corpo estraneo attraversante uretra e vescica. Nell'anziano è frequente lo "strappo" del catetere, e la posizione del catetere stesso deve essere sempre verificata. Un lavaggio con schizzettone è importante anche per accertarsi della pervietà del catetere e per eliminare eventuali coaguli presenti.

L'approfondimento con diagnostica per immagini deve essere sempre considerato nei soggetti con macroematuria: essa è il più frequente sintomo di neoplasia uroteliale, vescicale o delle alte vie

urinarie.¹

In caso di microematuria, linee guida aggiornate suggeriscono un approfondimento diagnostico nei soggetti a rischio (fumatori, sintomatologia sospetta etc), essendo in questi casi la prevalenza di malattie maligne del 4.8% e in aumento progressivo con l'età.²

L'ematuria è sempre un segnale d'allarme e non deve essere mai trascurata; essa però non costituisce, a rigore, un'urgenza in senso stretto, se non in caso di anemizzazione acuta (caso raro) o di ritenzione urinaria da coaguli. In altre parole, paziente con macroematuria significa sempre approfondimento diagnostico ma raramente invio immediato in ospedale. Citando un padre dell'urologia, Roger Couvelaire: "L'ematuria non si tratta né con la dieta, né con il riposo, né con gli emostatici. Essa esige soltanto di essere presa in considerazione".

A.2. Luts (Lower Urinary Tract Symptoms)

Sono i disturbi della minzione. La loro causa più frequente, ma non certo l'unica, è l'ipertrofia Prostatica Benigna (IPB). Vengono quantificati mediante l'I-PSS (International Prostate Symptom Score), che è basato su otto domande: la gravità della situazione clinica viene definita, in base allo score complessivo, come leggera (score 0-7), moderata (score 8-19), importante (score 20-35).

Per disuria si intende solitamente "qualsiasi tipo di disturbo della emissione di urina". A scanso di confusioni, appare però più pratico definire come disuria la sensazione soggettiva di fatica nella emissione dell'urina: in altre parole, dover spingere, sforzarsi, avere la sensazione che il liquido esca a fatica, con sforzo. Si tratta di un sintomo tipicamente ostruttivo, legato quasi sempre alla presenza di un ostacolo allo svuotamento della vescica (una stenosi dell'uretra o, molto più spesso, una ipertrofia della prostata). Significato analogamente ostruttivo hanno il racconto di un getto urinario filiforme e indebolito ("urinarsi sulle scarpe"), la cosiddetta minzione "a rate" (con svuotamento vescicale che avviene nel corso di più minzioni), la sensazione di svuotamento incompleto minzionale e l'attesa pre-minzionale.

Pollachiuria è la presenza di un alto numero di minzioni. Essa deve essere distinta in diurna ("ogni quanto tempo va ad urinare?") e notturna ("quante volte si alza di notte per urinare?"); quest'ultima viene spesso definita nicturia, ma tale termine può creare confusione con il sintomo legato alla insufficienza cardiaca congestizia. Va ricordato che pollachiuria (minzione frequente) non è sinonimo di poliuria (emissione di grosse quantità di urina).

Urgenza minzionale è il bisogno insopprimibile di urinare: va distinta dal tenesmo, che è la sensazione continua di dover urinare anche senza che ci sia urina in vescica.

Stranguria, come già detto, è il bruciore durante la minzione o minzione dolorosa. Si tratta di un sintomo tipicamente infettivo.

Meno specifico appare invece il sintomo di dolore ipogastrico o perineale, che può essere attribuito anche a patologie intestinali (diverticoli, colite, emorroidi) o ginecologiche.

A.3. Ritenzione e Anuria

Quando un soggetto non urina ci si trova di fronte o ad una ritenzione o ad un'anuria: sono cose ben diverse, e devono essere correttamente distinte.

La ritenzione d'urina è la incapacità ad eliminare l'urina presente in vescica.

L'anuria è causata invece dal mancato arrivo di urina nella vescica stessa, che può essere dovuta sia ad un ostacolo bilaterale (o monolaterale se il rene è unico) al deflusso dell'urina dal rene ("anuria ostruttiva") che ad una mancata produzione di urina da parte del rene stesso.

La ritenzione può essere clinicamente acuta (intenso dolore per la mancata emissione dell'urina) o cronica (la vescica è dilatata da tempo e ha perso sensibilità); ad essa, per mancato scarico dell'urina dal rene, può essere associata dilatazione delle alte vie urinarie con idroureteronefrosi bilaterale ed insufficienza renale secondaria.

Lo stimolo ad urinare, talvolta anche molto doloroso, è indice di ritenzione; se esso manca, ci si potrebbe trovare di fronte alternativamente o ad una ritenzione cronica o ad una anuria.

Bisogna sempre domandarsi se ci sia urina in vescica: in caso di risposta affermativa, si tratta di ritenzione, e si dovrebbe percepire a livello ipogastrico la vescica dilatata ("globo vescicale"); nei soggetti obesi, può essere utile il ricorso all'ecografia. Se invece non vi è urina in vescica, si tratta di anuria, e bisogna allora domandarsi se vi sia una dilatazione delle alte vie urinarie: in caso di risposta affermativa, si parlerà di anuria ostruttiva (ostacolo da risolvere, competenza urologica), mentre in caso di risposta negativa, l'anuria è di competenza strettamente nefrologica.

La soluzione della ritenzione è il drenaggio di urina dalla vescica, con catetere o cistostomia sovrapubica; la soluzione dell'anuria può investire il medico di famiglia, l'urologo od il nefrologo con soluzioni che possono essere anche tecnicamente assai complesse, fino alla dialisi.

B. L'ESAME OBIETTIVO

Un esame obiettivo di minima potrebbe consentire di individuare da subito patologie di rilievo e di impostare correttamente l'iter diagnostico-terapeutico di un paziente anziano.

La palpazione dell'addome deve essere sempre effettuata. Con essa si possono evidenziare zone di dolorabilità elettiva fino a quadri di addome acuto. Ernie inguinali voluminose possono essere facilmente svelate. Un globo vescicale può essere facilmente scoperto nei soggetti non obesi.

Un discorso particolare merita proprio l'obesità. È documentato,² con evidenze preliminari ma estremamente suggestive, che l'obesità aumenta il rischio di calcolosi urinaria, di disfunzione sessuale maschile e femminile, di incontinenza urinaria e di disturbi minzionali.

I genitali esterni maschili dovrebbero essere sempre esaminati. La presenza di fimosi, evenienza abbastanza comune nei diabetici,

può essere agevolmente rilevata. Lesioni arrossate o vegetanti possono porre il sospetto del neoplasia del pene, malattia grave ma curabile;³ più banalmente, il riscontro di una igiene intima trascurata con infezione sovrapposta (balanopostite) può dar luogo a consigli e prescrizioni semplici ed utili. Una tumefazione scrotale può far pensare ad un'ernia inguino-scrotale o ad un idrocele; in caso di dolore ed arrossamento è verosimile la presenza di una orchiepididimite, da trattare con antibiotico e riposo.

Esaminando i genitali femminili, la presenza di lesioni vulvari può essere agevolmente accertata. Un prolasso degli organi pelvici (utero, vescica, retto), patologia frequente e direttamente legata all'età, causa di gravi peggioramenti della qualità di vita, spesso negata dalle pazienti per un malinteso senso del pudore, può essere agevolmente visualizzato durante un'ispezione anche non approfondita dei genitali esterni femminili.

L'esplorazione rettale nel maschio è una delle manovre di semiologia classica che maggiormente hanno conservato la loro utilità nel corso del tempo. Con essa si valutano con sufficiente precisione dimensioni, superficie e consistenza della prostata: la diagnosi di ipertrofia prostatica si basa ancora in larga parte su tale manovra. La associazione di esplorazione rettale e PSA è ancora lo strumento più efficace per formulare un sospetto di cancro della prostata (che può essere comunque confermato solo dalla biopsia).

L'ecografia prostatica transrettale, senza biopsia, non può in alcun modo sostituire l'esplorazione rettale: al massimo, può integrarla, nella valutazione delle dimensioni della prostata; la diagnosi di neoplasia prostatica non può essere infatti mai fatta con la semplice ecografia.⁴

In casi eclatanti la associazione di esplorazione rettale e PSA consente spesso la diagnosi di cancro della prostata con ragionevole approssimazione.

C. QUADRI CLINICI FREQUENTI IN UROLOGIA GERIATRICA

C.1. Incontinenza urinaria

Incontinenza urinaria (IU) è la perdita involontaria di urina. Essa deve essere distinta dalla perdita di urina "per vaginam" che si verifica in caso di anomalie anatomiche indotte (chirurgia, parti, radioterapia): si tratta in quest'ultimo caso di una fistola, e la perdita di urina si manifesta in maniera continua.

C.1.1. Epidemiologia

Difficile è la valutazione statistica di questo problema, sicuramente più presente nel sesso femminile. In una casistica relativa al Veneto, la prevalenza di IU in soggetti non ospedalizzati di età superiore a 65 anni era dell'11.2% per gli uomini e 21.6% per le donne.⁵ Condizioni cliniche significativamente associate erano nella donna malattia ostruttiva polmonare cronica, m.di Parkinson e frattura dell'anca, e nell'uomo diarrea cronica; le persone di entrambi i sessi portatrici di disabilità fisica avevano una probabilità doppia di presentare IU.

In uno studio americano sulla popolazione femminile,^{6,7} la prevalenza della IU è stata valutata al 45%, con un significativo rapporto con l'età: 28% da 30 a 39 anni, 55% da 80 a 90 anni; oltre all'età, condizioni associate risultavano essere patologie maggiori, pregressa isterectomia, numero di parti e, in maniera particolarmente significativa, depressione importante e obesità; il fatto di aver avuto solo parti cesarei sembra invece avere effetto "protettivo" riguardo alla IU.

Riguardo al sesso maschile, una recente revisione della letteratura⁸ identifica nell'età il maggior fattore di rischio per la IU, con prevalenza dal 21 al 32% negli anziani; altre condizioni associate sono dipendenza funzionale, ictus, diabete, precarie condizioni di salute generale, pregresse radioterapia o chirurgia per cancro della prostata.

C.1.2. Tipi principali di incontinenza

Nella donna è fondamentale la distinzione tra IU da sforzo (tosse, starnuto, sforzi fisici) e IU da urgenza (stimolo insopprimibile): esse possono coesistere, ma bisognerebbe sempre specificare se uno dei due sia prevalente.

Nei soggetti di sesso maschile, a causa della presenza "ostruente" della prostata, è più frequente l'incontinenza da rigurgito ("overflow incontinence"), che si manifesta quando la vescica distesa non consente minzioni valide ma "trabocca" del suo contenuto; sono presenti globo vescicale e spesso insufficienza renale da idroureteronefrosi secondaria (vedi paragrafo sulla ritenzione urinaria). La IU nel maschio può inoltre essere spesso causata dalla chirurgia pelvica, specie per neoplasia della prostata (vedi di seguito).

C.1.3. Incontinenza e cure primarie

Appare evidente quanto difficile possa essere quantificare la presenza di incontinenza nella popolazione. Svelare situazioni sottaciute è importante, ed è fondamentale quindi il ruolo del sanitario che per primo prende contatto con i soggetti potenzialmente affetti: se essi si vergognano a parlare di incontinenza, devono sapere che esiste la possibilità concreta di risolvere o quantomeno limitare notevolmente il loro problema. Secondo uno studio condotto in Germania,⁹ il 57.3% dei Medici di famiglia è coinvolto in problematiche riguardanti la IU, e il 73.7% di essi interroga in merito i pazienti anziani.

Visto che oggi le soluzioni esistono, sia farmacologiche che chirurgiche, è fondamentale l'impatto che il medico di famiglia può avere sulla identificazione di questi problemi e sulla loro soluzione. Con l'aumento dell'età media della popolazione, si stima che le donne con IU nel 2050 saranno 28.4 milioni (rispetto ai 18.3 attuali); non è pensabile che tutte queste persone possano avere il loro primo approccio sanitario in un setting di tipo specialistico o ospedaliero.

C.2. Prolasso degli organi genitali (POP) femminili

In casistiche basate su questionari (percezione soggettiva) la pre-

valenza di questo problema varia dal 2.9 all'11.4%,¹⁰ mentre secondo la classificazione validata ICS POPQ (valutazione oggettiva di un medico) la prevalenza oscilla tra 31.8 e 97.7%. La differenza tra i numeri si commenta da sé: è chiaro che le donne non pensano o non dicono di avere un prolasso che invece hanno.

Naturalmente il problema ha gradazioni diverse, da situazioni para-fisiologiche a vere e proprie mostuosità, con impressionanti "cadute" all'esterno, al di fuori della vagina, di vescica, utero e retto. Secondo la classificazione più usata, quella di Baden, si definiscono gradi I e II quelli che non fuoriescono dalla vagina, e III e IV quelli "extra-portam". E' a questi ultimi che viene riservata di solito la indicazione chirurgica.¹¹

Come nel caso dell'incontinenza, non è pensabile che tutte queste donne possano avere il loro primo contatto informativo con uno specialista. Poiché l'età è il primo fattore di rischio per il POP, sia in termini di prevalenza che di severità, le modifiche demografiche faranno in modo che in futuro una grande massa di donne presenti questo problema: secondo una stima attendibile. I disturbi del pavimento pelvico, sia IU che POP, sono già e saranno ancor più in futuro, un grosso problema economico: sia per la maggior aspettativa di vita delle donne che per la loro manifesta e giustificata esigenza di una migliore qualità di vita.¹⁰

C.3. Disfunzione Sessuale Femminile (DSF)

E' intuitivo che IU e POP hanno conseguenze gravi sulla sessualità. La qualità della vita sessuale è un indicatore importante di qualità della vita (QoL),¹² e questa è un indice predittivo di mortalità a lungo termine.¹³ Bisogna però ammettere che la DSF è argomento che è stato finora trascurato della comunità sanitaria,^{12,14} forse anche perché, rispetto al maschio, nella femmina la sessualità è argomento più difficile da inquadrare e soprattutto quantificare.

C.3.1. Epidemiologia

In un "setting" americano ove si trattano prevalentemente casi clinici uro-ginecologici (donne affette da IU o POP),¹⁵ la prevalenza della DSF è stata stimata nel 63%. In ambiente ambulatoriale, la DSF è stata stimata, con il sistema FSFI (Female Sexual Function Index), complessivamente nel 43.4%,¹⁶ con l'85.9% delle donne in menopausa ed il 47.7% nelle premenopausali. I dati sono abbastanza discordanti ma non si tratta, come evidente, di misurazioni agevoli.

C.3.2. Fattori di rischio

Significativo è l'impatto dell'età sulla DSF: 22% fino a 30 anni, 39.7% fino a 40 anni, 50.2% fino a 50 anni, 71.3% fino a 60 anni, 82.9% fino a 65 anni, 87.8% sopra i 65 anni.¹⁷ Oltre a IU, POP ed età, altre condizioni frequentemente associate a DSF sono uso di antidepressivi quali inibitori del reuptake della serotonina,^{15,16} numero di parti e di aborti,¹⁷ durata del matrimonio,¹⁷ disfunzione sessuale nel partner,¹⁶ uso di contraccettivi,¹⁶ ma soprattutto il livello di educazione,^{16,17} il reddito familiare e lo stato menopausale.¹⁶

C.3.3. DSF e Cure Primarie

Il circolo vizioso per il quale l'incontinenza crea depressione con crollo dell'autostima, ed entrambe rovinano sia la qualità della vita che la sessualità, può e deve essere interrotto; le cure primarie sono l'ambiente ideale per impostare la soluzione dei problemi. Ad esempio, una donna in menopausa che ha una insoddisfacente vita sessuale talvolta può risolvere il suo problema agevolmente, con una crema estrogenica atta a risolvere la atrofia della mucosa vaginale.^{13,14}

La chirurgia risolve (o quantomeno migliora) la maggior parte dei POP; inoltre, esistono farmaci efficaci contro la IU da urgenza ed interventi mini-invasivi per la IU da sforzo capaci di ottenere percentuali di successo superiori talvolta al 90%. Tutto ciò deve essere reso noto in maniera adeguata alle pazienti.

C.4. Disfunzione Erettile (DE)

È quella che un tempo veniva chiamata impotentia coeundi; è un problema noto da sempre, che va ad influire pesantemente sulla qualità di vita dell'uomo e della coppia. La introduzione in commercio degli inibitori della 5 fosfodiesterasi (sildenafil, vardenafil e tadalafil) ha cambiato notevolmente i connotati del problema, rendendone in molti casi più agevole la soluzione.

C.4.1. Epidemiologia

L'entità statistica del problema è difficile da quantificare, perché molti pazienti, per un malinteso senso del pudore, non ne parlano. In uno studio statunitense condotto su uomini di età superiore ai 40 anni, il 52% riferiva un qualche grado di DE: 17% lieve, 25% moderata, 10% completa; come prevedibile, l'aggravamento era collegato all'età.¹⁸ D'altra parte, più del 75% degli uomini di età superiore ai 65 anni riportano di essere sessualmente attivi anche se il 40% è insoddisfatto della propria vita sessuale.¹⁹

C.4.2. Fattori di rischio

Oltre all'età, altri significativi fattori di rischio sono ipertensione, iperlipidemia, diabete, cardiopatia, obesità e fumo di sigaretta;^{20,21} logico se si pensa che l'erezione è alla fine di una complessa sequenza di eventi psichici, neurologici ed ormonali. Una funzione eminentemente vascolare, con regolazione di afflusso e deflusso venoso all'interno dei corpi cavernosi.

C.4.3. DE e Cure Primarie

La prevenzione delle malattie cardiovascolari è dunque anche la prevenzione della DE; importante è quindi il consiglio di fare attenzione alla dieta, al peso corporeo, all'attività fisica e alle abitudini di vita errate (fumo, alcool, etc). La DE può essere la prima manifestazione clinica di una vasculopatia interessante anche i vasi coronarici: è stato dimostrato,²² sulla base di schede di ammissione ospedaliere e certificati di morte, che la DE non solo è associata significativamente, ma è anche un forte predittore di eventi vascolari aterosclerotici: tale relazione è tanto più stretta quanto più dimi-

nuisce l'età, un impotente giovane nella maggior parte dei casi o è un diabetico o è un fumatore, e quindi un potenziale cardiopatico. La DE può essere considerata una manifestazione precoce di un problema vascolare sistemico e quindi un indice di malattia coronarica subclinica.²⁰ In uno studio condotto su 1549 pazienti,²³ la DE risultava essere un importante fattore prognostico negativo per la sopravvivenza a lungo termine, anche -ma non solo- per cause cardiovascolari. Si ipotizza che la presenza di DE possa identificare soggetti la cui malattia cardiovascolare è più avanzata di quanto sia valutabile con i "classici" parametri clinici.

Secondo i dati del Massachusetts Male Aging Study su 1709 uomini di età compresa tra i 40 e i 70,²⁴ la DE è associata ad un aumentato rischio del 26% di morte da qualsiasi causa e del 43% da causa cardiovascolare; se ne conclude che un paziente che si presenta con DE dovrebbe essere studiato dal punto di vista cardiologico.

Questa stretta relazione tra DE e cardiopatia, evidente in studi condotti in ambito ospedaliero, non è stata ancora dimostrata con la stessa certezza a livello di cure primarie.²⁵ In attesa di maggiori evidenze, ricordiamo qui che è importante domandare sempre ad un/una paziente informazioni sulla sua vita sessuale: potremo aiutarlo a trovare delle soluzioni che migliorino la sua qualità di vita.

C.5. Iperproliferazione Prostatica

La diagnosi clinica di ipertrofia prostatica benigna (IPB) è data dalla associazione di aumento volumetrico dell'organo e LUTS concomitanti significativi.

C.5.1. Epidemiologia

Il riscontro istologico di IPB (iperplasia adenofibroepiteliomatosi) in studi autopsici è del 20% in uomini fino a 50 anni, del 50% in uomini fino a 60 anni, superiore al 90% in uomini di più di 80 anni.²⁶ Se invece parliamo di IPB clinica, la prevalenza di LUTS di grado medio-severo in soggetti di età mediana di 65 anni emergente da 17 studi cross-sectional fatti negli anni 1994-2003 risulta variare dal 14 al 43%, con un valore medio pesato del 37%.²⁷ È evidente che si tratta di un problema clinico, sociale e sanitario enorme.

C.5.2. Diagnosi

Si basa su anamnesi, esplorazione rettale e PSA. Fondamentale è la diagnosi differenziale tra IPB e Cancro della Prostata (KP), che si basa su PSA ed esplorazione rettale (DRE).

Il valore normale del PSA (normale nel senso che non depone per neoplasia) è stato convenzionalmente fissato al di sotto dei 4 ng/mL. La realtà non è così semplice, perché non solo il cancro, ma anche l'iperproliferazione prostatica, manovre endoscopiche, la prostatite²⁸ o anche la semplice infiammazione dopo un rapporto od una corsa in bicicletta possono alzare i livelli di PSA. Esistono anche neoplasie prostatiche che non esprimono PSA. In altre parole, il PSA è un esame sensibile ma non è specifico per il cancro della prostata, ed un suo valore di cut-off preciso in assoluto (cancro sì/cancro no) non può essere determinato: la American Urological

Association (AUA) sostiene infatti che non è possibile stabilire oggi un valore "limite" preciso del PSA oltre al quale biopsiare sempre il paziente.²⁹ Un notevole aiuto può venire dai valori del rapporto tra PSA libero e totale, che è molto sospetto al di sotto del 15%.^{30,31} In ogni caso, essendo volume/dipendente, il PSA fornisce comunque informazioni utili sul volume della prostata e su quale delle terapie per la ipertrofia prostatica è più efficace.^{32,33}

Un esame urine può essere utile ad escludere la presenza di infezione secondaria a IPB.

La uroflussometria può documentare facilmente la ostruzione al deflusso urinario (curva con rapporto fra volume emesso ed unità di tempo). Il volume della prostata e le conseguenze ostruttive sull'intero albero urinario (residuo post-minzionale, idroureteronefrosi) possono essere valutati con una ecografia, esame senz'altro utile ma non strettamente necessario. Una ecografia transrettale è utile (specie pre-operatoriamente) per quantificare il volume della prostata.

C.5.3. Terapia

Una efficace terapia medica per la IPB è disponibile da meno di 20 anni. In precedenza, la terapia chirurgica era l'unica soluzione per la IPB sintomatica; essa peraltro conserva la sua validità ancor oggi nei casi complicati da ritenzione urinaria ed in quelli nei quali la terapia medica non ottiene un risultato soggettivo e/o obiettivo soddisfacente.^{34,35}

La terapia chirurgica della IPB può essere endoscopica o chirurgica "a cielo aperto". Entrambe hanno come scopo la disostruzione "idraulica" e non la asportazione totale della prostata; con esse si asporta infatti la porzione esuberante interna della ghiandola, quella che ostruisce il passaggio dell'urina verso l'esterno; in entrambe la capsula prostatica viene lasciata al suo posto ed i confini dell'organo preservati. Motivo di scelta tra le due tecniche è principalmente il volume della porzione esuberante da asportare: fatta salva l'abilità del singolo operatore, per volumi superiori ai 60 cc sembra più indicata l'opzione chirurgica "open".

Il trattamento medico della IPB avviene con due tipi di farmaci, gli alfa-litici (AF) e gli inibitori della 5-alfa-reduttasi (SARI).³⁶

Gli AF rilassano la muscolatura liscia della prostata e del collo vescicale, diminuendo così la resistenza al flusso dell'urina e quindi l'intensità dei LUTS; pur migliorando il flusso urinario, però, questi farmaci non sono in grado di ridurre le probabilità di ritenzione urinaria o di intervento chirurgico.

I SARI diminuiscono la produzione della forma attiva del testosterone, il di-idrotosterone, all'interno della prostata; in tal modo essi diminuiscono il volume della prostata, migliorano i sintomi e riducono il rischio di ritenzione urinaria e di chirurgia.

Se si può quindi dire che gli AF sono farmaci sintomatici e i SARI farmaci patogenetici, è intuitivo che la loro associazione può dare risultati sinergici.

Lo studio MTOPS,³⁷ ha consentito di documentare, con associazione di doxazosina (AF) e finasteride (SARI), miglioramento sinto-

matologico e riduzione nel tempo degli episodi di ritenzione acuta e di necessità di ricorso alla chirurgia.

Il più recente studio CombAT sulla associazione di Tamsulosin (AF) e Dutasteride (SARI) ha confermato (in 4844 uomini seguiti per 4 anni) la superiorità della associazione terapeutica nei confronti di ciascun singolo farmaco, sia nel ridurre il rischio di ritenzione o di intervento chirurgico che migliorando la sintomatologia.³⁸

La diffusione della IPB, la sua progressività e la sua curabilità ne fanno una sorta di malattia cronica, da destinare alle attenzioni dei chirurghi solo in quei casi selezionati in cui essa si complica o progredisce a dispetto della terapia. Il coinvolgimento dei medici di famiglia è in questo caso logico ed appropriato: è il concetto della "shared care", che sembra essere la scelta migliore per garantire all'enorme numero di soggetti affetti la cura migliore (cioè: personalizzata, e non del tutto urologo-dipendente) dei sintomi dovuti alla IPB.³²

C.6. Il Cancro della Prostata (KP)

C.6.1. Epidemiologia

Si tratta del secondo tumore più frequente in Italia dopo quello del polmone, rappresentando il 14.4% di tutte le neoplasie.³⁹ I tassi di incidenza e mortalità aumentano esponenzialmente con l'età come per nessun altro tumore maligno, e l'età è riconosciuta infatti come il principale fattore di rischio.^{40,41}

E' comunque molto difficile quantificare la reale incidenza della malattia; negli ultimi anni, con l'introduzione del PSA e con l'uso diffuso della resezione endoscopica, si è assistito ad un aumento straordinario dei tassi di incidenza; in realtà, il KP ha un'alta prevalenza di casi latenti, che potrebbero essere non diagnosticati senza modificare di nulla la durata di vita dell'individuo. Quando si guarda la distribuzione geografica della malattia non si sa mai se si va ad analizzare la presenza di fattori di rischio o la diffusione delle strutture diagnostico-sanitarie di una regione o di una nazione. Ad esempio, il Nord America, dove si usa il PSA in maniera pressoché capillare, ha tassi di incidenza tripli rispetto all'Italia ed all'Europa; in Italia si trovano tassi di incidenza superiori alla media in tutte le zone del Nord-Est, del Nord-Ovest e dell'Emilia Romagna, mentre ci sono quattro province meridionali (Sassari, Ragusa, Salerno, Napoli) che hanno tassi di incidenza tra i più bassi al mondo. Se i tassi di incidenza sono diversissimi nelle varie zone geografiche italiane, quelli di mortalità sono invece uniformemente abbastanza omogenei, a conferma del fatto che l'utilizzo del PSA ha deformato la percezione reale di diffusione della malattia.

C.6.2. Fattori di rischio

Possono essere così riassunti:

- età: la età media della diagnosi è 70, e la malattia viene trovata infrequentemente prima dei 55.
- familiarità: maggiore il rischio in chi ha avuto padre o fratello affetti
- razza: massimo rischio per gli africani, minimo per gli asiatici.

Il KP è infatti il tumore per il quale si osserva la variabilità geografica maggiore, con tassi che variano da 5 a 120 (per 100000 abitanti) rispettivamente in Asia ed in Nord America; il KP è meno frequente nei nativi americani, ma è il cancro più comune negli ispanici. Si è visto poi che nella seconda generazione di giapponesi emigrati negli USA la percentuale di neoplasie aumenta grandemente, senza però mai raggiungere quella dei bianchi americani e quella - la più alta di tutti- degli afroamericani.

Il rischio aumenta con una dieta ricca in grassi animali e diminuisce con una dieta ricca in frutta e verdura.^{42,43} Pur non esistendo un nesso diretto con la obesità, tale condizione potrebbe alterare i livelli ormonali connessi con lo sviluppo della malattia.

C.6.3. Sintomatologia

Dal punto di vista sintomatologico il KP non ha aspetti specifici, nel senso che, nei suoi stadi più precoci, può essere del tutto asintomatico; in alternativa, può presentarsi solo con i sintomi di una concomitante ipertrofia prostatica, o con tutti i possibili disturbi di una malattia localizzata al piccolo bacino, o -fase metastatica- alle ossa.

C.6.4. Diagnosi

La migliore idea sulla probabilità di un soggetto di avere un KP è legata alla combinazione di esplorazione rettale (DRE) e PSA: la affidabilità di ognuno dei due si potenzia proprio nella associazione, e nessuno dei due può avere valore definitivo, salvo casi eclatanti (ad esempio, PSA > 100 o prostata duro-ligneo e bernoccoluta). La diagnosi di certezza può essere data solo da una biopsia prostatica eseguita su guida ecografica transrettale (TRUS); la diagnosi di KP non può in alcun modo essere basata sulla sola TRUS senza biopsia.

La decisione di procedere ad una biopsia deve essere dunque basata principalmente, ma non esclusivamente, su PSA e DRE; altri fattori importanti sono anche rapporto tra PSA libero e totale (<15%), età, comportamento⁴⁴ del PSA nel tempo ("PSA velocity"), suo rapporto con il volume prostatico ("PSA density"), biopsie precedenti, patologie coesistenti, attesa di vita e, come già accennato, fattori di rischio (familiarità e razza).

C.6.5. Terapia

I dati clinici più importanti per decidere quale possa essere il miglior trattamento della malattia sono la "qualità biologica" di essa (espressa dal "grading" istologico), e la sua diffusione.

Il grading istologico viene espresso più spesso con il Gleason score, un sistema da 2 a 10 in ordine di crescente aggressività. Dal punto di vista della diffusione, la malattia viene distinta in intra- o extracapsulare, cioè interamente confinata all'interno dell'organo o meno; di quest'ultima va poi valutato se sia o meno essere metastatica, con localizzazioni a distanza.

La scelta del trattamento viene poi decisa dopo aver suddiviso il KP in tre categorie "anatomiche": organo-confinato, localmente

avanzato, metastatico.

Le opzioni terapeutiche (tra l'altro in molti casi associabili tra loro)⁴⁵ possono essere così sintetizzate

a. Terapia Ormonale, o meglio, di deprivazione androgenica (ADT), e cioè soppressione degli ormoni maschili (androgeni) necessari alla crescita della cellula prostatica. Trattandosi, in estrema sintesi, di una castrazione, gli effetti collaterali in termini di calo della libido, disfunzione erettile, calo della potenza muscolare, depressione, deficit cognitivo sono tutt'altro che trascurabili. Si utilizza nei casi metastatici, nei quali non esistono cure risolutive; è anche vero però che, in caso di malattie a sviluppo lento e con terapia adeguata, alcuni pazienti possono anche vivere fino a 10 anni e più. Discreti risultati sono stati raggiunti con chemioterapici (estramustina e taxani) in caso di sopravvenuta refrattarietà (possibile dopo qualche anno) alla terapia di soppressione ormonale.^{46,47} La terapia ormonale può comunque essere utilizzata anche in caso di malattia organo-confinata, quando le altre soluzioni non vengano considerate adeguate.

b. Prostatectomia Radicale (PRAD): intervento chirurgico che prevede la rimozione della prostata e delle vescicole seminali, può essere eseguita con tecnica tradizionale "a cielo aperto" o laparoscopica (anche robot-assistita). Anche nelle mani più capaci, incontinenza urinaria e disfunzione erettile sono conseguenze abbastanza frequenti; si tratta di un intervento di chirurgia maggiore, gravato da incidenza di possibili complicanze anche gravi.

c. Radioterapia (RT), con infissione di aghi radioattivi nella prostata (brachiterapia) o con "tradizionale" utilizzo di radiazioni dall'esterno. Anche in questo caso, le possibili conseguenze (vedi PRAD) non sono da considerare insignificanti. PRAD e RT sono le opzioni terapeutiche "con intento curativo", quelle che possono guarire dalla malattia, e quindi da riservare a i casi di KP organo-confinato.

d. Negli ultimi anni nella comunità urologica si è cominciato a discutere molto sulla possibilità di non trattare il paziente ma di sottoporlo alle cosiddette "strategie osservazionali", cioè Watchful Waiting (WW) e Sorveglianza Attiva (AS). Il WW consiste sostanzialmente in un monitoraggio dello stato clinico del paziente, mentre la AS è una strategia più strutturata e prevede, in assenza di terapia, il ricontrollo ad intervalli fissi con dosaggio di PSA e re-biopsia; lo scopo è quello di distinguere, "in corso d'opera", i pazienti destinati ad una progressione di malattia da quelli con malattia "indolente" (cioè non tale da poter provocare il decesso del paziente).

Va subito detto che queste strategie osservazionali, se pur hanno ottenuto discreto successo ove applicate, devono essere assolutamente riservate a casi selezionati, e che la AS può essere adottata solo all'interno di studi clinici controllati. Esse però nascono dalla constatazione che, mentre esistono alcuni casi di KP aggressivi e mortali, molti pazienti hanno invece malattie "indolenti" per le quali un trattamento invasivo come la PRAD o la RT potrebbe essere davvero considerato un eccesso. Il problema vero è che, con gli strumenti che la scienza ci mette oggi a disposizione, non sap-

priamo ancora identificare con certezza i due diversi tipi di tumore. Di grande interesse a questo proposito sembrano essere dati riportati nel 2005 su 767 uomini di età variabile dai 55 ai 74 anni con KP clinicamente organo-confinato,⁴⁸ trattati in maniera conservativa, con WW o ADT (immediata o dilazionata) e seguiti per molti anni. La percentuale di mortalità di questi pazienti entro i primi 15 anni di follow-up (33/1000) non risultava differire in maniera statisticamente significativa da quella riscontrata dopo 15 anni e oltre (18/1000), dopo che si erano stratificate le due diverse popolazioni sulla base dell'istologia tumorale. Inoltre, i pazienti con basso grado istologico (Gleason score 2-4) risultavano avere un minimo rischio (6/1000) di morire per KP dopo 20 anni dalla diagnosi, mentre al contrario i pazienti con alto grado istologico di malignità (Gleason score 8-10) avevano un'alta probabilità (121/1000) di morire per KP entro 10 anni. Questi dati sembrano indicare che i tumori a basso grado di malignità non dovrebbero essere trattati aggressivamente; come già detto, però, il problema è sapere con certezza quali sono questi tumori, perché l'istologia che abbiamo in mano dopo una biopsia è certo indicativa ma ha un valore decisionale ultimativo.

Considerato dunque che la malattia ha livelli di diffusione ignota e di aggressività diversissimi da caso a caso, che in molti casi può essere, se non guarita, controllata per molti anni, e che le terapie risolutive (chirurgia, radioterapia e ormonoterapia) sono caratterizzate da effetti collaterali non indifferenti, il vero problema medico oggi è chi trattare e come farlo: problema tanto più difficile da risolvere quanto più è avanzata l'età del paziente. La scelta delle strategie osservazionali (WW e AS) non sembra compromettere le possibilità di successo di terapie successivamente intraprese, e la sua interruzione è dovuta nella maggior parte dei casi all'aumentare del PSA o ad uno stato di ansia del paziente.⁴⁹ D'altra parte, la diagnosi di KP è quasi sempre un evento stressante per il paziente, tale da mettere a rischio la sua possibilità di giudicare lucidamente a quale trattamento farsi sottoporre.

In uno studio condotto su 1642 uomini con KP di età inferiore a 70 anni con neoplasia organo-confinata trattati con le diverse opzioni possibili sopra citate,⁵⁰ si è visto che ogni trattamento attivo ha effetti persistenti sulla qualità della vita, che la disfunzione sessuale è comune indipendentemente dalla opzione terapeutica, che i problemi urinari sono più comuni tra quelli trattati chirurgicamente e i problemi intestinali tra quelli trattati con radioterapia; se ne può concludere che sia i medici che i pazienti affetti da KP dovrebbero essere consapevoli degli effetti del trattamento sulla qualità di vita, e metterli sull'altro piatto della bilancia rispetto a età del paziente e rischio di progressione.

Dati più recenti⁵¹ dimostrerebbero che i pazienti che hanno il maggior rischio di morire di KP entro 10 anni sono quelli con malattia ad alto grado istologico di malignità e che scelgono il WW; per essi, la prostatectomia radicale sembrerebbe offrire migliori percentuali di sopravvivenza rispetto alla radioterapia; un PSA in crescita dopo prostatectomia radicale o radioterapia sembrerebbe indicare un

alto rischio di decesso entro 10 anni.

Il problema resta, in buona sostanza, quello di distinguere i tumori aggressivi da quelli indolenti. Allo stato attuale delle conoscenze,⁵² possono essere definiti a basso rischio pazienti con malattia sicuramente organo-confinata, PSA inferiore o uguale a 10, Gleason score inferiore o uguale a 6, tre o quattro prelievi biopsici al massimo positivi; per essi, con tutte le variabili possibili del caso, si può parlare oggi di basso rischio di progressione verso una neoplasia incurabile.

C.6.6. Chemioprevenzione

Dati interessanti sono stati pubblicati negli ultimi anni sulla possibilità di prevenire lo sviluppo di un KP. Secondo i risultati iniziali dello studio SELECT,⁵³ la assunzione di selenio e vitamina E non riduce significativamente il rischio di ammalarsi; altre possibilità in tal senso quali statine,⁵⁴ inibitori della cicloossigenasi², modulatori selettivi dei recettori degli androgeni e accorgimenti dietetici necessitano di adeguata valutazione in trials clinici controllati. Più interessante è il discorso a proposito dei 5ARI utilizzati nel trattamento della IPB, Finasteride e Dutasteride, farmaci che inibiscono la trasformazione del testosterone nella sua forma biologicamente attiva, il 5- α -diidrotestosterone.

La capacità della Finasteride di prevenire lo sviluppo di un KP è stata testata nello studio PCPT (Prostate Cancer Prevention Trial).⁵⁵ In esso, in 18882 uomini, la prevalenza del KP risultava essere ridotta del 24.8% dopo 7 anni, anche se sembrava esserci un relativo aumento di tumori biologicamente aggressivi con Gleason score pari a 7 o maggiore. In altre parole, se 1000 uomini prendevano la Finasteride per 7 anni, 60 KP venivano prevenuti ma al costo di 13 casi addizionali di KP di alto grado. Analisi statistiche successive hanno poi documentato che l'aumento di KP di alto grado deve essere molto probabilmente considerato un "bias" statistico, e che la incidenza di KP aggressivi è invariata o addirittura ridotta dopo trattamento con Finasteride.^{53,54,56}

La capacità della Dutasteride di prevenire lo sviluppo di un KP è stata valutata dallo studio REDUCE (Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events). Esso ha documentato in 8121 uomini dopo 4 anni la riduzione del 23% del rischio di sviluppare un KP, senza rilevare un aumento statisticamente significativo di tumori di alto grado.⁵⁷

Non esiste comunque oggi alcuna certezza che gli inibitori della 5- α -reduttasi possano ridurre la incidenza di quei KP che a noi interessano di più, quelli letali o potenzialmente tali. Ciò che possiamo dire è che questi farmaci probabilmente riducono l'incidenza di KP e sicuramente riducono il volume della prostata in soggetti già affetti da IPB.

C.6.7. Screening

E' argomento di notevole impatto emotivo e politico, sul quale, a dispetto di una discussione assai vivace, le idee della comunità scientifica ancora non sono chiare, anche dopo i due grandi con-

gressi urologici annuali del 2010, quello europeo e quello americano.

La base di discussione è costituita da due lavori fondamentali, nei quali lo screening è stato condotto con DRE e dosaggio del PSA. Lo studio europeo ERSCP (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) ha dimostrato,⁵⁸ sulla base di un follow-up medio di 9 anni e su 162243 uomini di età dai 55 ai 69 anni,, che uno screening basato sul PSA è in grado di ridurre la mortalità da KP del 20%, ma è associato ad un alto rischio di overdiagnosis (cioè, di diagnosticare casi che non avrebbero portato a morte il paziente anche se non curati). La differenza assoluta di rischio tra uomini sottoposti a screening e non è risultata essere infatti di 0.71 decessi per 1000 uomini: in altre parole, per prevenire la morte di un uomo bisogna sottoporre a screening 1410 e curarne 48.

I dati di un altro importante studio, PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian) Screening Trial,⁵⁹ hanno dimostrato, su 76693 uomini con un follow-up di 7 anni, che la mortalità annuale per KP di quelli sottoposti a screening era 1.7/10.000 rispetto al 2/10.000 dei non sottoposti a screening: se ne concludeva che la mortalità da KP è molto bassa e –diversamente dai risultati dello studio ERSCP- non sostanzialmente influenzata dallo screening.

Considerato dunque che : la terapia del KP è invasiva e gravata di effetti collaterali non indifferenti, la biopsia prostatica, unica procedura che può garantire una diagnosi di certezza, è manovra invasiva, con possibili complicanze (emorragia, infezione) non infrequenti, e comunque certamente sgradita al paziente, che gli esami di screening, se condotti in maniera inappropriata, possono portare anch'essi ad un aumento di morbilità e mortalità,⁶⁰ che la maggior parte dei soggetti affetti in cui il KP è stato diagnosticato non moriranno a causa di questa malattia, ma con il costante pensiero di "avere un tumore" a turbare la loro vecchiaia, che è stata descritta una aumentata percentuale di suicidio o morte da cause cardiovascolari in uomini ai quali era stato diagnosticato un KP,^{61,62} tutto considerato, c'è da domandarsi chi, e quando, e perché debba essere sottoposto a screening per evidenziare la possibile presenza di KP.

La risposta è semplice, e positiva, solo riguardo ai pazienti con LUTS o con padre o fratello affetti. Per tutti gli altri, i benefici dello screening devono essere attentamente soppesati anche sulla base di considerazioni economico-politiche. L'introduzione del PSA ha portato, a partire dal 1986, ad un aumento significativo delle diagnosi di KP,⁶³ stimata annualmente negli USA in circa 1 milione di casi all'anno; tale aumento si è manifestato soprattutto nelle fasce più giovani di popolazione, con crescite dell'1.09 nell'ottava decade, 1.91 nella settima, 3.⁶⁴ nella sesta e addirittura 7.23 nella quinta.⁶⁴ Questo aumento è costituito da molti casi di overdiagnosis, perché la maggior parte di questi uomini non morirà di KP, ma avrà saputo di avere un cancro e verrà curata per esso.

Oltre a questi costi umani e familiari, lo screening ha inoltre costi economici non indifferenti. Stando a modelli matematici attendibili,⁶⁵ l'"overdetection" e l'"overtreatment" devono essere conside-

rati sostanziali effetti collaterali negativi dello screening: la overdetection da sola , in particolare (senza terapia e complicanze), porterebbe ad un aumento dei costi del 39%.

Una società in cui larga parte della popolazione è anziana o destinata ad esserlo deve porsi correttamente il problema dei costi: nel senso migliore del termine, il problema può essere a buon titolo definito politico. L'argomento è stato dibattuto su importanti giornali italiani e stranieri (Corriere della Sera, New York Times) e anche oggetto di una campagna televisiva (francamente favorevole), ma una parola definitiva e scientificamente seria sulla utilità o meno dello screening limitatamente al cancro della prostata non è ancora stata detta. La posizione più fondata al momento attuale sembra essere quella della Società Italiana di Urologia Oncologica (SIURO), che ha pubblicato sul suo sito(www.siuro.it) una sorta di "decalogo" sullo screening.

E' evidente che gli interessi economici in gioco sono enormi; in Europa, tra l'altro, buona parte della sanità è, almeno per il momento, in mani pubbliche, a differenza di quanto avviene ancora negli USA; in tale nazione, un uomo su sei svilupperà nel corso della sua vita un KP,⁶⁶ e -secondo quanto riportato da Nguyen al Symposium on Genitourinary Cancers della American Society of Clinical Oncology del 2010- le modalità di trattamento più costose nel trattamento del KP (laparoscopia robotica e radioterapia ad intensità modulata) stanno prendendo sempre più piede nel confronto con le terapie più tradizionali.

Ammesso poi che lo screening serva, è difficile dire a partire da quale età esso debba essere interrotto o comunque non preso in considerazione.⁶⁰ Negli USA, l'American Academy of Family Physicians (AAFP) e la United States Preventive Services Task Force (USPSTF) consigliano di non sottoporre a screening i soggetti di età pari o superiore a 75 anni; la American Cancer Society (ACS) e l'AUA hanno messo per iscritto, seppur qualche anno fa, che lo screening può essere interrotto in soggetti con aspettativa di vita inferiore a 10 anni.

In altre parole, la comorbilità è un fondamentale predittore di attesa di vita nell'anziano con KP, e non a caso non esistono linee guida per il trattamento di questo malattia in età geriatrica; l'approccio terapeutico dovrebbe infatti essere sempre modulato su tre diverse ma fondamentali variabili: stadio e aggressività del tumore, comorbilità, età.

Sembra comunque essere di notevole interesse per geriatri e medici di famiglia il fatto che pazienti con bassi livelli di PSA a 65 anni possano essere esclusi dallo screening con ragionevole certezza: il 94% di essi con PSA inferiore a 1 ed il 100% con PSA inferiore a 0.5 risultava essere indenne da KP a distanza di 10 anni.⁶⁷ Secondo dati presentati al Symposium on Genitourinary Cancers della American Society of Clinical Oncology del 2010,⁶⁸ la probabilità complessiva di morire per KP in soggetti sottoposti a prostatectomia radicale è sei volte inferiore a quella di morire per altre cause nei soggetti con meno di 65 anni e dieci volte inferiore dopo tale età. In altre parole, le maggiori preoccupazioni del singolo e delle strutture sanitarie

dovrebbero essere indirizzate più alla salute in generale che alla prostata in particolare.

D. LA COMUNICAZIONE

Sembra evidente che una corretta ed efficiente comunicazione tra specialisti, geriatri, medici di medicina generale, infermieri e, in generale, tutti coloro che sono coinvolti nelle cure primarie, è fondamentale⁶⁹: la collaborazione interdisciplinare è davvero cuore ed anima di un sistema sanitario.⁷⁰

Maggiore attenzione dovrebbe essere riservata però a quanto viene detto ai pazienti: a proposito di screening del KP, è stato documentato che raccomandazioni e informazioni dei medici di famiglia influenzano fortemente la decisione di un uomo sottoporsi o meno al test del PSA; sembra però ad alcuni Autori⁷¹ che il paziente non sempre riceva informazioni bilanciate sulle conseguenze delle sue decisioni, abbia conoscenze limitate, e che non gli venga chiesto routinariamente quali siano le sue preferenze. Nei contatti con il paziente, i medici generali sono quelli che sollevano l'idea dello screening nel 64% dei casi e consigliano di fare il PSA nel 73.4%, enfatizzandone nel 71.4% dei casi i vantaggi ma solo nel 32% gli svantaggi; al termine di questi contatti, il 58% dei 3010 pazienti studiati ritiene di essere in possesso di notizie sufficienti, ma il 47.8% di essi non riesce a rispondere correttamente a neppure una di tre domande standard sul PSA. Già dieci anni fa era stato sostenuto in maniera scientificamente documentata⁷² che i diversi specialisti (urologi, oncologi e radioterapisti) tendono a consigliare la terapia che essi stessi somministrano. Questo dato è stato recentemente confermato,⁷³ con una documentata alta correlazione tra tipo di specialista consultato e terapia somministrata; le visite al medico di famiglia sembrano essere rare tra diagnosi e inizio della terapia, e quando hanno luogo portano più spesso, almeno negli USA, a trattamenti meno invasivi. Un ruolo importante dei medici curanti potrebbe essere proprio quello di fare da baricentro e punto di equilibrio consapevole rispetto alle spinte e contropunte cui è sottoposto il paziente affetto da KP.

Esiste dunque una significativa mancanza di conoscenza da parte dell'opinione pubblica a proposito di sintomi e rischi connessi a importanti condizioni cliniche, KP incluso. La conoscenza medica minima (MMK, Minimum Medical Knowledge) riguardante patologie notissime quali infarto, ictus, bronchite cronica ostruttiva e AIDS è stata testata⁷⁴ con appositi questionari in 185 persone di entrambi i sessi, di età giovane (media 29, range 23-49) e abitanti in una civilissima nazione come la Svizzera. Nessuno ha raggiunto il 100%, e la MMK media è stata del 32% (range 0-72%). Parametri quali avere un livello di studi universitario, precedenti conoscenze mediche o paramediche o esperienze sanitarie precedenti comportava un miglioramento modesto delle conoscenze, mentre età e sesso, e soprattutto integrazione tra livello di studi universitario e precedenti esperienze sanitarie personali non avevano nessun effetto sulla MMK.

La diffusione di una informazione medica corretta e modulata secondo età, sensibilità e livelli di cultura del paziente deve essere considerata oggi un obiettivo urgente da raggiungere da parte dei professionisti

delle cure primarie, anche, ma non solo, in ambito urologico.

CONCLUSIONI

Ci sono uomini che hanno un KP e che moriranno per questo, ed il vero obiettivo dovrebbe essere quello di identificarli. Il PSA non basta, e si richiede alla ricerca di identificare markers di malignità biologica più efficaci; il futuro, probabilmente, è rappresentato dalla ricerca di base e dalla biologia molecolare. Oltre alle conoscenze e agli strumenti terapeutici di cui siamo oggi in possesso, dovremo quindi cercare di elaborare un sistema di intervento modulato sul rischio del singolo paziente, un "risk stratified approach".⁷⁵ E sembra davvero appropriata la riflessione riportata sull'editoriale del Journal of the National Cancer Institute nell'agosto 2009:⁷⁶ "probabilmente, negli ultimi 20 anni, molti soldi della ricerca sono stati spesi nel tentativo di rispondere alla domanda -come possiamo incoraggiare gli uomini a sottoporsi ad uno screening?- solo perché progetti validi per conoscere meglio la biologia del cancro della prostata non sono mai stati proposti".

BIBLIOGRAFIA

1. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, Mc Grath JS. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. *BJU Int* 2006; 97(2):301-305
2. Natarajan V, Master V, Ogan K. Effects of obesity and weight loss in patients with nononcological urological disease. *J Urol* 2009;181(6): 2424-2429
3. Salvioni R, Necchi A, Piva L, Colecchia M, Nicolai N. Penile cancer. *Urol Oncol* 2009;27(6):677-685
4. Gosselaar C, Van Den Bergh R.C.N., Wolters T, Roobol MJ, Bangma H, Schroder FH. How to screen for prostate cancer after 2008: The role of the rectal examination. (abstr) In: Abstracts of the Congress of EAU. Stockholm, 2009: 286
5. Maggi S, Minicuci N, Langlois J, Pavan M, Enzi G, Crepaldi G. Prevalence rate of urinary incontinence in community-dwelling elderly individuals: the Veneto study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56(1): M14-M18
6. Melville JL, Katon W, Delaney K, Newton K. Urinary incontinence in US women: a population-based study. *Arch Intern Med* 2005; 165(5): 537-542
7. Wu JM, Hundley AF, Fulton RG, Myers ER. Forecasting the prevalence of pelvic floor disorders in U.S. Women: 2010 to 2050. *Obstet Gynecol* 2009; 114(6): 1278-1283
8. Shamliyan TA, Wyman JF, Ping R, Wilt TJ, Kane RL. Male urinary incontinence: prevalence, risk factors, and preventive interventions. *Rev Urol* 2009; 11(3):145-165
9. Wiedemann A, Fusgen I. Therapy for urinary incontinence in general practice. *Aktuelle Urol* 2009; 40(4): 242-246
10. Lousquy R, Costa P, Delmas V, Haab F. Update on the epidemio-

- logy of genital prolapse. *Prog Urol* 2009; 19(13): 907-915
11. Mouritsen L. Pathophysiology of sexual dysfunction as related to pelvic floor disorders. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2009; 20 Suppl 1: S19-25
 12. Zakhari R. Female sexual dysfunction: a primary care perspective. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21(9): 498-505
 13. Birkhauser MH. Quality of life and sexuality issues in aging women. *Climacteric* 2009; 12 Suppl 1: 52-57
 14. Nappi RE, Albani F, Chiovato L, Polatti F. Local estrogens for quality of life and sexuality in postmenopausal women with cardiovascular disease. *Climacteric* 2009; 12 Suppl 1: 112-116
 15. Elsamra S, Nazmy M, Shin D, Fish H, Sawczuk I, Fromer D. Female sexual dysfunction in urological patients: findings from a major metropolitan area in the USA. *BJU Int* 2010; 106: 524-526
 16. Aslan E, Beji NK, Gungor I, Kadioglu A, Dikencik BK. Prevalence and risk factors for low sexual function in women: a study of 1,009 women in an outpatient clinic of a university hospital in Istanbul. *J Sex Med* 2008; 5(9): 2044-2052
 17. Verit FF, Verit A, Billurcu N. Low sexual function and its associated risk factors in pre-and postmenopausal women without clinically significant depression. *Maturitas* 2009; 64(1): 38-42
 18. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151-154
 19. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reinfenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the "Cologne Male Survey". *Int J Impot Res* 2000; 12-305
 20. Salem S, Abdi S, Mehrsai A et al. Erectile dysfunction severity as a risk predictor for coronary artery disease. *J Sex Med* 2009; 6(12): 3425-3432
 21. Polski JY. Smoking and other lifestyle factors in relation to erectile dysfunction. *BJU Int* 2005; 96-1355
 22. Chew KK, Finn J, Stuckey B, et al. Erectile dysfunction as predictor for subsequent atherosclerotic cardiovascular events: findings from a linked-data study. *J Sex Med* 2010; 7(Pt 1): 192-202
 23. Bohm M, Baumhakel M, Teo K et al. Erectile Dysfunction Predicts Cardiovascular Events in High-Risk Patients Receiving Telmisartan, Ramipril, or Both. The ONGoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial/Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE intolerant subjects with cardiovascular Disease (Ontarget/Transcend) Trials. *Circulation* 2010; 121 (12): 1439-1446
 24. Araujo AB, Travison TG, Ganz P et al. Erectile dysfunction and mortality. *J Sex Med* 2009; 6(9): 2445-2454
 25. Bouwman II, Van Der Heide WK, Van Der Meer K, Nijman R. Correlations between lower urinary tract symptoms, ertile dysfunction, and cardiovascular diseases: are there differences between male populations from primary healthcare and urology clinics? A review of the current knowledge. *Eur J Gen Pract* 2009; 15(3): 128-135
 26. Tanagho EA, Mc Anninch HW. *Smith's General Urology*. 17th Edition. Mc Graw Hill; 2008
 27. Spatafora S, Bardari F, Leone G et al. Prevalenza dell'ipertrofia prostatica benigna. In: Linee guida per l'ipertrofia prostatica benigna. Auro.it. Associazione Urologi Italiani 2004; 1.1.1.: 3
 28. Zackrisson B, Aus G, Lilja H, Lodding P, Pihl CG, Hugosson J. Follow-up of men with elevated prostate-specific antigen and one set of benign biopsies at prostate cancer screening. *Eur Urol* 2003; 43(4): 327-332
 29. Greene KL, Albertsen PC, Babaian RJ et al. Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *J Urol* 2009; 182(5): 2232-2241
 30. Egawa S, Suyama K, Takashima R, Kuwaos S, Baba s. Probability of prostate cancer at various levels of percent free prostate specific antigen in Japanese men with total PSA of 4.1-10ng/ml. *Prostate Cancer and Prostatic Disease* 2002; 5: 115-118
 31. Martinez-Pineiro L, Tabernerero A, Contreras T et al. Determination of the percentage of free prostate-specific antigen helps to avoid unnecessary biopsies in men with normal rectal examinations and total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml. *Eur Urol* 2000; 37(3): 289-296
 32. Kirby R, Kirby M, Fitzpatrick J. Facilitating the medical management of benign prostatic hyperplasia in primary care. *BJU Int* 2009; 104: 751-757
 33. Roehrborn CG, Mc Connell JD, Lieber M et al. Serum prostate specific antigen concentration PSA powerful predictor of acute urinary retention and the need surgery in men with clinical benign prostatic hyperplasia. *Urology* 1999; 54: 473-480
 34. Mishriki SF, Grimsley SJ, Nabi G, Martindale A, Cohen NP. Improved quality of life and enhanced satisfaction after TURP: prospective 12-year follow-up study. *Urology* 2008; 72(2): 322-326
 35. Suer E, Gokce I, Yaman O, Anafarta K, Gogus O. Open prostatectomy is still a valid option for large prostates: a high-volume, single-center experience. *Urology* 2008; 72(1): 90-94
 36. Miller J, Tarter TH. Update on the use of dutasteride in the management of benign prostatic hypertrophy. *Clin Interv Aging* 2007; 2(1): 99-104
 37. Roehrborn CG, Bautista OM et al. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003 Dec 18; 349 (25): 2387-2398
 38. Roehrborn CG, Siami P, Barkin J et al. The effects of combination therapy with Dutasteride and Tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study. *Eur Urol* 2010; 57(1): 123-131
 39. Bardari F, Campa T, Casarico A et al. Epidemiologia descrittiva. In: Linee guida su carcinoma prostatico; diagnosi, stadiazione e terapia. Auro.it. Associazione Urologi Italiani 2008: 4-12
 40. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanve M, Colombeat M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 2006; 18(3): 581-592
 41. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108

42. Gronberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361 (9360): 859-864
43. Ries L, Kosary C. Prostate cancer incidence, 1973-1994. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:609
44. Eggener SE, Yossepowitch O, Rohel KA et al. Relationship of prostate-specific antigen velocity to histologic findings in a prostate cancer screening program. *Urology* 2008; 71(6): 1016-1019
45. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360(24): 2516-2527
46. Berry W. A phase II study of weekly Paclitaxel/Estramustine/Carboplatin in hormone-refractory prostate cancer. *Clinic genitourinary cancer* 2008; 5(2): 131-137
47. Tannock IF, de Wit R et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-1512
48. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-years outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293(17): 2095-2301
49. Ercole B, Marietti SR, Fine J, Albertsen PC. Outcomes following active surveillance of men with localized prostate cancer diagnosed in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2008; 180(4): 1336-1339
50. Smith DP, King MT, Egger S, Berry MP et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *BMJ* 2009; 27; 339: b4817
51. Albertsen PC. The face of high risk prostate cancer. *World J Urol* 2008; 26(3): 205-210.
52. Large MC, Eggener SE. Active surveillance for low-risk localized prostate cancer. *Oncology* 2009; 23(11): 974-979
53. Thompson IM, Tangen CM, Goodman PJ, IUCIA ms, Klein EA. Chemoprevention of prostate cancer. *J Urol* 2009; 182(2): 499-507
54. Rittmaster RS, Fleshner NE, Thompson IM. Pharmacological approaches to reducing the risk of prostate cancer. *Eur Urol* 2009; 55(5): 1064-1073
55. Andriole GL. Overview of pivotal studies for prostate cancer risk reduction, past and present. *Urology* 2009; 73(5 Suppl): S36-43
56. Lebdai S, Bigot P, Azzouzi AR. High-grade prostate cancer and finasteride. *BJU Int* 2010; 105(4): 456-459
57. Andriole GL, Bostwick DG, Braley OW et al. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *M Engl J Med* 2010; 362: 1192-1202
58. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320-1328
59. Andriole GL, Crawford DE, Grubb III RL et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310-1319
60. Albert RH, Clark MM. Cancer screening in the older patient. *Am Fam Physician* 2008; 78(12): 1369-1374
61. Fang F, Keating NL, Mucci LA, Adami HO, Stampfer MJ, Valdimarsdottir U, Fall K. Immediate risk of suicide and cardiovascular death after a prostate cancer diagnosis: cohort study in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102(5): 307-314
62. Bill-Axelsson A, Garmo H, Bratt O et al. Suicide risk in men with prostate-specific antigen-detected early prostate cancer: a nationwide population-based cohort study from PCBase Sweden. *Eur Urol* 2010; 57(3): 390-395
63. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H et al. Screening for prostate cancer: a review of the ERSPC and PLCO trials. *Rev Urol* 2009; 11(3): 127-133
64. Welch HG, Albertsen PC. Prostate cancer diagnosis and treatment after the introduction of prostate-specific antigen screening: 1986-2005. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(19): 1325-1329.
65. Heijnsdijk EA, der Kinderen A, Wever EM, Draisma G, Roobol MJ, de Koning HJ. Overdetection, overtreatment and costs in prostate-specific antigen screening for prostate cancer. *Br J Cancer* 2009; 101(11): 1833-1838
66. Loeb S, Schaeffer EM. Risk factors, prevention and early detection of prostate cancer. *Prim Care* 2009; 36(3): 603-621
67. Carter HB, Landis PK, Metter EJ, Fleisher LA, Pearson JD. Prostate-specific antigen testing of older men. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(20): 1733-1737
68. Shikanov S, Kocherginsky M, Eggener SE. Population-based cause-specific mortality after radical prostatectomy: Noncancer causes of death. (abstr) In: Abstracts of the Congress of Meeting ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2010: 204
69. Escaf M. Communication system facilitates integrated patient-centred care. *Leadersh Health Serv* 1995; 4(4): 19-23
70. Yeager S. Interdisciplinary collaboration: the heart and soul of health care. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2005; 17(2): 143-148
71. Hoffman RM, Couper MP, Zikmund-Fisher BJ et al. *Arch Intern Med* 2009; 169 (17): 1611-1618
72. Fowler FJ, McNaughton Collins M, Albertsen PC, Zietman A, Elliott DB, Barry MJ. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000; 283(24): 3217-3222
- Jang TL, Bekelman JE, Liu Y et al. Physician visits prior to treatment for clinically localized prostate cancer. *Arch Intern Med* 2010; 170(5): 440-450
- Bachmann LM, Gutzwiller FS, Puhan MA, Steurer J, Steurer-Stey C, Gigerenzer G. Do citizens have minimum medical knowledge? A survey. *BMC Med* 2007; 5-14
75. Heinzer H, Steuber T. Prostate cancer in the elderly. *Urol Oncol* 2009 27(6); 668-672
76. Brawley OW. Prostate cancer screening; is this a teachable moment? *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(19): 1295-1297

Il diabete mellito e la malattia parodontale

Diabetes mellitus and periodontal disease

Alessandro Nisio ¹, Anna Rita Clemente ², Antonia Abbinante³

¹Reperto di Chirurgia Maxillo-Facciale, Villa Lucia Hospital, Conversano, Bari, Italia; ²Studio Odontoiatrico A. Nisio, Bari, Italia; ³Studio Odontoiatrico A. Nisio, Bari, Italia.

Correspondence to:

Alessandro Nisio, MD
alessandro.nisio@tin.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved
IJPC 2011; 3, 3:91-94

ABSTRACT

This article focuses on the bidirectional correlation between diabetes and periodontal disease. The authors reviewed the literature to identify potential pathogenetic mechanisms involved in this relationship. The evidence reviewed supports diabetes having an adverse effect on periodontal health and periodontal infection having an adverse effect on glycemic control. Further randomized controlled trials are necessary to establish unequivocally that treating periodontal infections can contribute to glycemic control management. Stresses, therefore, the importance of good communication and close cooperation between the patient, dentist, dental hygienist, family doctor and specialists.

Keywords:

periodontal disease, diabetes mellitus, periodontal treatment, oral and general health.

RIASSUNTO

Questo articolo analizza la correlazione bidirezionale tra il diabete e la malattia parodontale. Gli Autori esaminano la letteratura per identificare i potenziali meccanismi patogenetici coinvolti in questa relazione. Le evidenze dimostrano che il diabete ha un effetto avverso sulla salute parodontale e, viceversa, l'infezione parodontale influenza negativamente il controllo glicemico. Sono necessari ulteriori studi controllati e randomizzati per accertare in modo inequivocabile che il trattamento della malattia parodontale può contribuire a migliorare il controllo glicemico. Si sottolinea, pertanto, l'importanza di una corretta comunicazione e stretta collaborazione tra paziente, odontoiatra, igienista dentale, medici di base e specialisti.

Parole chiave:

malattia parodontale, diabete mellito, terapia parodontale, salute orale e generale.

La cavità orale rappresenta una sorgente continua di agenti infettivi e spesso le sue condizioni possono riflettere il progredire di alcune patologie sistemiche. Storicamente le infezioni orali sono state considerate limitate alla sola cavità orale, ad eccezione degli ascessi odontogeni non trattati o di sindromi associate. Questa convinzione è ormai stata abbandonata a fronte dell'evoluzione di un concetto del tutto nuovo sullo stato della cavità orale e del suo impatto sulla salute e sulla malattia.

La malattia parodontale, comune infezione orale e principale causa della perdita dei denti nell'adulto, è annoverata come

sesta complicanza in ordine di frequenza della patologia diabetica,¹ insieme alla neuropatia, alla nefropatia, alla retinopatia e ai disordini micro e macrovascolari. Diversi studi descrivono una interrelazione bidirezionale tra il diabete e la malattia parodontale. (Fig. 1).

L'infezione parodontale influenza negativamente il controllo glicemico ed aumenta l'incidenza delle complicanze del diabete.²

Uno studio longitudinale pubblicato nel 2005 ha esaminato gli effetti della malattia parodontale sulla mortalità per cause multiple di 600 pazienti con diabete di tipo 2. Nei soggetti con

parodontite severa la mortalità per ischemia miocardica è 2.3 volte più alta rispetto a quella registrata nei soggetti non parodontopatici o con parodontite lieve, mentre la mortalità per nefropatia diabetica è maggiore di ben 8.5 volte. Complessivamente la mortalità per patologie cardiache/renali è stimata 3.5 volte più alta nei soggetti con parodontite severa.³

Studi scientifici dimostrano che il controllo dell'infezione parodontale migliora il livello glicemico con un'evidente riduzione sia della richiesta di insulina sia dei livelli dell'emoglobina A1c. Sebbene i meccanismi patogenetici che sottendono tale correlazione siano meno indagati, si ritiene che l'ingresso dei patogeni parodontali e dei loro prodotti all'interno della circolazione sistemica provochi un'intensa risposta infiammatoria che favorirebbe lo sviluppo di meccanismi di insulino-resistenza comportando quindi l'alterazione del controllo glicemico.

La malattia parodontale, infatti, può indurre e perpetuare uno stato infiammatorio cronico sistemico che si associa ad un aumento della proteina C reattiva sierica, della interleuchina-6 e dei livelli di fibrinogeno.⁴

L'infezione parodontale, quindi, intensifica lo stato infiammatorio sistemico ed esacerba i processi di insulino-resistenza attraverso l'aumento dell'interleuchina-6 sierica e il conseguente aumento del fattore di necrosi tumorale α che previene l'autofosforilazione del recettore dell'insulina bloccando il segnale del secondo messaggero attraverso l'inibizione dell'enzima tirosin-chinasi.⁵

In alcuni studi è stato registrato un miglioramento del controllo glicemico dopo ablazione del tartaro sottogengivale e levigatura delle radici con aggiunta di terapia sistemica con doxiciclina.⁶

Ancor più significativi gli effetti dell'ablazione del tartaro sottogengivale e della levigatura radicolare in assenza di terapia antibiotica aggiuntiva nei pazienti con diabete di tipo 2 affetti da gengivite e parodontite localizzata. I soggetti trattati con terapia parodontale non chirurgica hanno evidenziato una riduzione del 50% del sanguinamento gengivale e una riduzione dell'emoglobina A1c dal 7.3% al 6.5%. Il gruppo controllo, non sottoposto a terapia parodontale, non ha mostrato miglioramenti né del sanguinamento gengivale né dell'emoglobina A1c. Tali risultati indicano che la risoluzione dell'infiammazione gengivale con terapia parodontale può influenzare il controllo glicemico.⁷

Son necessari ulteriori rigorosi studi sistematici per stabilire con evidenza scientifica se il trattamento dell'infezione parodontale possa contribuire a migliorare il controllo glicemico e ridurre le complicazioni del diabete mellito.

Viceversa, numerosi lavori hanno ampiamente dimostrato che il diabete mellito, di tipo 1 e 2, sia uno tra i maggiori fattori di rischio per la parodontite, soprattutto nei soggetti con scarso controllo metabolico.

In generale, nei pazienti diabetici si evidenzia una aumentata incidenza e gravità della parodontite rispetto ai soggetti non diabetici,⁸ in particolar modo nei diabetici con scarso controllo glicemico.⁹

In questi pazienti il rischio di riassorbimento dell'osso alveolare e della perdita dell'attacco parodontale approssimativamente si triplica (Fig. 2 A-B).¹⁰

Esiste un'ampia varietà di meccanismi patogenetici attraverso i quali il diabete si associa alla malattia parodontale:

1. patologie microvascolari
2. variazioni delle componenti del fluido crevicolare gengivale
3. cambiamenti nel metabolismo del collagene
4. alterata risposta dell'ospite
5. alterata flora subgengivale
6. predisposizione genetica
7. glicazione non enzimatica

Studi in vivo e in vitro hanno inoltre evidenziato che nei pazienti parodontopatici e diabetici i livelli dei mediatori locali dell'infiammazione sono significativamente più alti rispetto a quelli dei pazienti parodontopatici, ma sani dal punto di vista sistemico.

Il diabete può compromettere l'aderenza dei neutrofilii, la chemiotassi e la fagocitosi con conseguente persistenza batterica nelle tasche parodontali e significativo aumento della distruzione parodontale. Nei soggetti diabetici inoltre, si registra una maggiore risposta del fenotipo dei monociti/macrocragi e un notevole aumento nella produzione di citochine e mediatori infiammatori.¹¹

In uno studio su pazienti diabetici con parodontite è stato dimostrato che i soggetti con un livello di emoglobina A1c > 8% presentano una quantità quasi doppia di interleuchina 1 β nel fluido gengivale crevicolare rispetto ai soggetti con un livello di emoglobina A1c < 8%.¹²

Tali alterazioni nella risposta immunitaria del paziente si associano ad un aumento dell'infiammazione e della perdita d'attacco parodontale con riassorbimento dell'osso alveolare.

Altresì, in molti pazienti diabetici si evidenzia un aumento nella produzione di metalloproteinasi della matrice e collagenasi con conseguente alterazione dell'omeostasi del collagene e dei processi riparativi all'interno del parodonto. L'osteocalcina invece, uno dei più importanti markers di formazione ossea, è ridotta con una conseguente minor capacità di riparazione ossea e una maggiore severità della parodontite.¹³

Nei pazienti diabetici, in aggiunta all'infezione gengivale e parodontale, possono essere riscontrate altre complicazioni orali come: xerostomia, carie dentale, infezione da candida, sindrome della bocca urente (burning mouth syndrome), li-

chen planus e processi di guarigione inadeguati (Tb1).¹⁴

L'American Diabetes Association ha riconosciuto l'importanza dell'esame del cavo orale in un controllo globale del soggetto affetto da diabete mellito nelle recenti (2009) "Standards of Medical Care in Diabetes". Pertanto la corretta gestione del paziente diabetico richiede una stretta interazione tra l'odontoiatra e il medico, sia generico che specialista.¹⁵

Il "Clinical Diabetes", rivista dell'American Diabetes Association, ha pubblicato delle indicazioni da seguire⁽¹⁶⁾:

- Chiedere ai soggetti diabetici informazioni sulla loro salute orale, in particolare se hanno notato segni d'infezione, alito cattivo o cattivo gusto o altri sintomi.
- Informazioni sull'ultima visita odontoiatrica.
- Ricordare ai soggetti affetti da diabete la necessità di sedute periodiche di controllo dentale e parodontale (ogni 6 mesi o più frequentemente) come raccomandato dall'American Dental Association.
- Promuovere una stretta collaborazione con l'odontoiatra che ha in cura il paziente diabetico e chiedere informazioni sulla presenza di eventuali segni di infiammazione come edema e sanguinamento gengivale, mobilità e perdita dei denti, ulcere della bocca o dolore.

Pertanto la comunicazione tra paziente, odontoiatra, medici di medicina generale e specialisti è indispensabile per il raggiungimento di un'efficace e completa assistenza sanitaria di pazienti con diabete mellito.

Tab. 1 Manifestazioni orali del diabete

Sindrome della bocca urente
Candidosi
Carie dentale
Gingiviti
Glossodinia
Lichen Planus
Disfunzioni salivari
Disfunzioni gustative
Xerostomia

BIBLIOGRAFIA

1. Løe H. Periodontal disease: the sixth complication of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16(1):329-334.
2. Taylor GW, Borgnakke WS. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. *Oral Diseases* 2008; 14: 191-203.
3. Saremi A, Nelson RG, Tulloch-Reid M, Hanson RL, Sievers ML, Taylor GW, Shlossman M, Bennett PH, Genco R, Knowler WC. Periodontal disease and mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 27-32.
4. D'Aituo F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Toneit MS. Periodontitis and systemic inflammation: control of the local

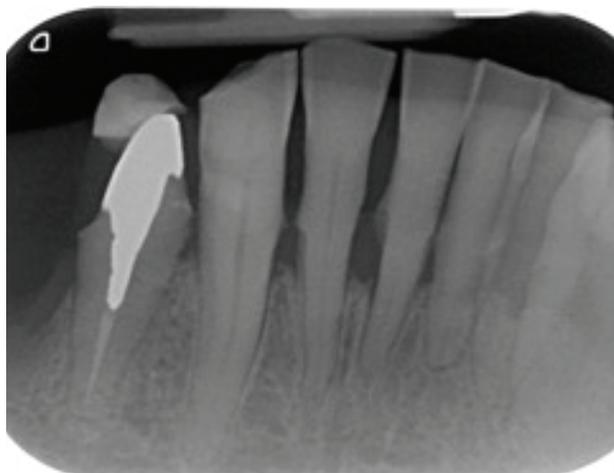
Fig. 1 Essudato purulento da tasche parodontali in un paziente con diabete di tipo 2



Fig. 2A Paziente affetto da patologia cardiaca e diabetica con malattia parodontale severa e perdita di numerosi elementi dentali;



Fig. 2B Radiografia endorale del settore frontale inferiore con evidente riassorbimento osseo



- infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004; 83: 156–160.
5. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 278–301.
 6. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycosylated hemoglobin. *J Periodontol* 1997; 68: 713–719.
 7. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdogan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 266–272.
 8. Kaur G, Holtfreter B, Rathmann W, Schwahn C, Wallaschofski H, Schipf S, Nauck M, Kocher T. Association between type 1 and type 2 diabetes with periodontal disease and tooth loss. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 765–774.
 9. Campus G, Salem A, Uzzau S, Baldoni E, Tonolo G. Diabetes and periodontal disease: a case-control study. *J Periodontol* 2005; 76: 418–425.
 10. Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ, Genco RJ. Type 2 diabetes mellitus and periodontal disease. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 532–536.
 11. Salvi GE, Yalda B, Collins JG, Jones BH, Smith FW, Arnold RR, Offenbacher S. Inflammatory mediator response as a potential risk marker for periodontal diseases in insulin-independent diabetes mellitus patients. *J Periodontol* 1997; 68: 127–135.
 12. Engebretson SP, Hey-Hadavi J, Ehrhardt FJ, Hsu D, Celenti RS, Grbic JT, Lamster IB. Gingival crevicular fluid levels of interleukin-1b and glycemic control in patients with chronic periodontitis and type 2 diabetes. *J Periodontol* 2004; 75: 1203–1208.
 13. Lappin DF, Eapen B, Robertson D, Young J, Hodge PJ. Markers of bone destruction and formation and periodontitis in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol* 2009; 36(8):634–41.
 14. Ship JA. Diabetes and oral health: an overview. *JADA* 2003; 134(suppl):4S–10S
 15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes: 2009. *Diabetes Care* 2009; 32(suppl 1):S13–S61.
 16. Southerland JH, Taylor GW, Offenbacher S. Diabetes and Periodontal Infection: Making the Connection. *Clinical Diabetes* 2005; 23 (4):171–178

La Comunicazione con il paziente in Medicina Generale

Communication with the patient in General Practice

Sara Rigon¹, Charilaos Lygidakis¹

¹ Medico di Medicina Generale, Bologna

Correspondence to:

Sara Rigon
blablablah@email.it

Published by Edicare Publishing. All rights reserved
IJPC 2011; 3, 3:95-98

ABSTRACT

Patient communication plays an essential role in everyday clinical practice in General Practice (GP). It is possible to observe the communication skills techniques in European countries, during the exchange programmes for GP trainees, which are organised by the Vasco da Gama Movement. The patient agenda often does not match the physician's and sometimes is also neglected or misinterpreted. This may lead to low patient satisfaction and suboptimal clinical practice. Knowing how to approach the patient's problems and fears, besides managing his/hers expectations, is of high importance in order to enhance satisfaction and quality of care. Furthermore, GP's unique position should be considered, as he/she can discuss difficult and sensible topics with his/her patients. The ICE (Ideas, Concerns and Expectations) model is an example of holistic and patient-centred approach, which is appropriate for GPs, and explores the patient's point of view concerning diagnosis and treatment. The importance of medical communication is also emphasised in education. For instance, a correct and consistent assessment of the communication skills in GP is possible with the use of the MAAS-Global scale.

Keywords:

clinical competence; communication; physician-patient relations; general practice; medical education

RIASSUNTO

La comunicazione con il paziente riveste un ruolo fondamentale nella pratica della Medicina Generale (MG). Infatti, nel corso di programmi di scambio interculturale per consisti di MG, promossi dalla sezione Exchange del Vasco da Gama Movement, c'è anche l'opportunità di osservare le tecniche di comunicazione visitando ambulatori di MG di paesi come l'Inghilterra o l'Olanda. Spesso l'agenda del paziente non coincide con quella del medico e a volte viene trascurata o male interpretata con l'effetto di una scarsa soddisfazione del paziente e una pratica clinica non ottimale. Saper approcciare i problemi e i timori del paziente oltre che gestire le sue aspettative diventa di fondamentale importanza per migliorare la soddisfazione del paziente e la qualità delle cure, tenendo anche in considerazione che un MMG si trova nella posizione ideale per intraprendere discussioni con i suoi pazienti che riguardano temi difficili e sensibili. Una metodologia che esemplifica a pieno l'approccio olistico, centrato sul paziente, proprio della MG è il modello ICE (Ideas, Concerns and Expectations) che indica le idee, le preoccupazioni e le aspettative del paziente circa la diagnosi e/o la terapia. La comunicazione in MG viene enfatizzata anche in ambito formativo. Per una valutazione corretta e riproducibile delle abilità comunicative è stato introdotto il MAAS-Global, che valuta le capacità cliniche complessive, globali, di un medico, sia scientifiche che umanistiche.

Parole chiave:

competenza clinica; relazione medico-paziente; Medicina Generale; Formazione Medica

INTRODUZIONE

La comunicazione con il paziente riveste un ruolo fondamentale nella pratica della Medicina Generale (MG) soprattutto in Nord Europa. Infatti, i fautori della comunicazione restano a

tutt'oggi i paesi nordici, dove la tradizione e lo sviluppo di quella che potremmo considerare una vera e propria scienza nella scienza trova le sue radici. Questi paesi hanno sviluppato negli anni particolari tecniche di comunicazione, come

l'ICE britannico e metodi di valutazione dell'efficacia comunicativa quale il MAAS-Global Olandese.^{1,2}

Come consisti in Medicina Generale, abbiamo avuto l'opportunità di partecipare a due programmi di scambio: il primo UK Exchange tenutosi a Glasgow a novembre del 2009 e l'Olandese Dutch Exchange a maggio del 2010. Eventi organizzati entrambi da associazioni di specializzandi in MG dei rispettivi paesi, gli AiTs (Associates in Training) inglesi e il LOVAH olandese. Tali programmi di scambio interculturale sono promossi dalla sezione Exchange del Vasco da Gama Movement, unione di giovani e futuri medici di Medicina Generale (MMG) del WONCA Europe. Questa particolare divisione del movimento annovera tra i propri obiettivi lo sviluppo di una Medicina Generale di respiro Europeo attraverso lo scambio e il confronto di idee e prospettive tra specializzandi e giovani MMG di diversa nazionalità. Nello specifico la nostra partecipazione a questi eventi internazionali è stata resa possibile anche grazie al movimento Giotto (www.movimento-giotto.org), un movimento culturale nato con l'obiettivo di facilitare la discussione e il confronto tra i giovani medici di Medicina Generale Italiani, al fine di creare una "coscienza comune" dei contenuti culturali e scientifici propri della nostra branca.

Questi exchanges ci hanno permesso di conoscere realtà professionali differenti e ci hanno spinto alla riflessione su vari aspetti della Medicina Generale Europea oltre che nostrana. Tali eventi rappresentano, infatti, un'esperienza unica che permette non solo di conoscere il Sistema di Cure Primarie di un altro paese e la sua organizzazione nel modo più diretto e coinvolgente possibile, ma anche di allargare i propri orizzonti e creare contatti con colleghi stranieri.

Nel corso di questi eventi, infatti, abbiamo anche avuto l'opportunità di osservare le tecniche di comunicazione visitando ambulatori di Medicina Generale del posto. Di particolare interessante la giornata presso gli ambulatori dei MMG nei Paesi Bassi che ha fatto emergere lo spiccato atteggiamento collaborativo e partecipativo dei pazienti Olandesi, frutto di una più che buona comunicazione tra medico e paziente. Comunicazione quale base del rapporto medico-paziente, come ci è stato spiegato durante la presentazione del MAAS Global e delle tecniche di comunicazione adottate dalla MG Olandese, anche attraverso il filmato di una reale visita medica, uno dei pilastri del metodo di insegnamento della comunicazione in MG.

LE COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE E LA SUA SODDISFAZIONE

Tra i motivi che incoraggiano i MMG a considerare il punto di vista del paziente durante i colloqui clinici, vi sono la soddisfazione del paziente e la qualità delle cure. Un paziente insoddisfatto, infatti, si caratterizza per una bassa compliance,

scarsi miglioramenti della sintomatologia, tendenza a non rispettare gli appuntamenti e, in ultima analisi, alta probabilità di cambiare medico.

In questo senso, le abilità comunicative e le qualità umane del medico si pongono tra le variabili non cliniche, insieme alla puntualità e la pulizia dell'ambulatorio, capaci di modificare la soddisfazione di un assistito. Ecco, quindi, che saper approcciare i problemi e i timori del paziente oltre che gestire le sue aspettative diventa di fondamentale importanza per il miglioramento della qualità delle cure fornite, sul piano strettamente sostanziale e di cura.

A tal fine è stato pensato il modello ICE -acronimo di Ideas, Concerns and Expectations- che sta ad indicare le idee, le preoccupazioni e le aspettative del paziente circa la diagnosi e/o la terapia. Tutto nasce dalla concezione suggerita da diversi studi scientifici secondo cui i pazienti, spesso, sono spinti a frequentare i nostri ambulatori da una specifica motivazione ('specific agenda'), una particolare situazione che il paziente vorrebbe sottoporre al medico, oltre i timori sulle cause della stessa insieme al desiderio di poter fare qualcosa in merito. Esempificando un paziente si presenta dal medico preoccupato per una tosse che ritiene sospetta (IDEAS: qualsiasi opinione del paziente in merito ad una possibile diagnosi, trattamento o prognosi), è preoccupato perché il fratello di sua moglie è recentemente deceduto a seguito di un tumore ai polmoni (CONCERNS: paure o timori espressi dal paziente sulla possibile diagnosi o trattamento), e spera che il medico gli prescriva una TC in modo da fugare ogni dubbio (EXPECTATION: aspettativa espressa o riportata riguardo a una diagnosi formulata o a un trattamento proposto). A questo punto il medico potrà fare un esercizio di pura clinica visitando il paziente scrupolosamente, raccogliendo un'accurata anamnesi e infine congedandolo, a seconda dei casi, con un antibiotico, la prescrizione di una radiografia del torace o un semplice fluidificante. È altamente probabile che in questo caso il paziente lascerà lo studio medico con un senso di insoddisfazione e, afflitto dagli stessi timori con i quali è entrato nell'ambulatorio, cercherà "un medico che sa fare bene il suo mestiere": prescrivere una TC per una tosse. Se, invece, il dottore sarà capace di far emergere la reale motivazione che, insieme a paure e aspettative, ha spinto il paziente nel suo ambulatorio, potrà fornirgli una più completa assistenza: una risposta personalizzata e globale ai suoi bisogni di salute.

Una tale metodologia esemplifica a pieno l'approccio olistico, centrato sul paziente, proprio della Medicina Generale, quale primo filtro delle esigenze di salute del cittadino. Il Medico di famiglia, infatti, più di altri specialisti deve sapere riconoscere le reali, e a volte nascoste, richieste sanitarie dei propri pazienti. L'utilizzo di questa tecnica può far emergere le ragioni più nascoste di una visita medica, apportare importanti infor-

mazioni per la diagnosi o la cura, oltre a influenzare la scelta terapeutica condivisa (shared decision making) e, con grande probabilità, aumentare la compliance al trattamento.

Un altro esempio di impiego di tali tecniche è il fenomeno di inappropriata prescrizione di antibiotici. Nella nostra società di ritmi rapidi, molti pazienti vogliono essere curati il prima possibile. È opinione comune tra i pazienti a cui è stato prescritto un antibiotico a pochi giorni dall'insorgenza di un mal di gola che questo rappresenti una terapia efficace e veloce e conseguentemente con più facilità richiederanno la prescrizione di antibiotici al ripresentarsi di una tale sintomatologia.^{3,4} In questo contesto le tecniche di comunicazione possono offrire molto, come dimostra un recente studio che ha coinvolto MMG formati sulle tecniche di comunicazione per la gestione di pazienti con infezione del tratto respiratorio inferiore. Secondo questa ricerca pazienti ben informati sui rischi e i benefici di un trattamento antibiotico hanno portato ad una riduzione della prescrizione di circa la metà da parte di MMG formati rispetto ai non formati.⁵

LA FORMAZIONE DELLE COMPETENZE COMUNICATIVE

L'importanza della comunicazione in Medicina si riflette anche in ambito formativo. Molte sono le università e i corsi di specializzazione che prevedono nel loro programma corsi ed esami in questa disciplina. Per una valutazione corretta e riproducibile delle abilità comunicative in Medicina è stato introdotto il MAAS, prima versione dell'odierno MAAS-Global, acronimo di Maastricht History-taking and Advice Scoring consisting of Global items, che deve il suo nome al fiume che attraversa la sua città natale, Maastricht. In principio approntato per valutare gli studenti di Medicina, a seguito della revisione del 1992 viene adottato dalla scuola di Medicina Generale di Maastricht. Nel 1998 il modello viene perfezionato specificatamente per le visite in Medicina Generale, segue, poi, l'ultimo aggiornamento del 2000 tradotto in inglese, a cui si qui fa riferimento.

Il MAAS-Global valuta le capacità cliniche complessive, globali, appunto, di un medico, sia scientifiche che umanistiche e consiste di 3 sezioni: le 'abilità comunicative per ogni fase della visita' seguite dalle 'abilità comunicative generali' ed infine gli 'aspetti clinici'. Soffermandoci sull'esame delle abilità comunicative, questo strumento valuta tutti quei comportamenti, verbali e non, tenuti dal medico che conducono ad una comunicazione efficace con il paziente. Le linee guida del MAAS-Global suggeriscono, quindi, di (i) porre domande aggiuntive, (ii) riassumere quanto riportato dal paziente, (iii) approfondire le rischiate di aiuto e, infine, (iv) cercare di coinvolgere il paziente nel piano terapeutico.

In particolare, durante la fase delle 'domande aggiuntive', il dottore rivolgerà quesiti al paziente con lo scopo di incoraggiarlo ad aggiungere ulteriori elementi al problema (ad esem-

pio, "Questa cosa quanto la disturba?"). Alcune persone tendono ad interpretare queste domande come un invito a parlare, mentre altri la potranno valutare come una conferma della comprensione del medico, in entrambi i casi si dovrebbero sentire compresi e sostenuti.

'Approfondire la richiesta di aiuto' significa valutare le aspettative del paziente e più precisamente cercare di capire quale sia il cambiamento che il paziente si aspetta e quale sia il ruolo del medico in questo cambiamento. In alcuni casi i pazienti, infatti, non hanno avuto modo di riflettere sulla problematica e su cosa vorrebbero che succedesse o come la situazione potrebbe migliorare, in questo caso il medico deve, quindi, aiutarli in questo processo, fornendo tempo e spazio per la riflessione (ad esempio, 'Cosa la ha portata a cercare l'aiuto di un medico?', 'Cosa pensa di questa situazione?', 'Quanto la disturba questo problema?', 'Come ha cercato di risolvere la cosa fino ad ora?', 'Quale impatto ha avuto la cosa sui suoi familiari?'). È bene ricordare che non tutte le situazioni cliniche consentono questo approccio e questa fase, come in urgenza, emergenza o per i consulti telefonici.

Le linee guida del MAAS forniscono, inoltre, suggerimenti per l'esecuzione dell'esame clinico, secondo le quali il medico dovrebbe spiegare al paziente dove avverrà la visita, quali parti del corpo verranno esaminate e quali porzioni dovranno essere, quindi, scoperte e cosa deve fare (stendersi, sedersi) prima dell'inizio dell'esame.

Ai fini di una comunicazione efficace una certa rilevanza assumono anche il riportare i sentimenti del paziente con parole o anche non verbalmente e riassumere quanto espresso dall'assistito al fine di controllare di aver ben compreso il problema che ci è stato presentato, mostrando al contempo partecipazione e sostegno. Le abilità comunicative sono importanti anche durante la formulazione di una diagnosi e il coinvolgimento del paziente nel piano terapeutico, i quali dovrebbero prevedere un riassunto dell'anamnesi e dei risultati degli esami eseguiti ricordandosi di chiedere al paziente dandogli, infine, spazio per esprimere la propria opinione sulle possibili terapie e trattamenti e verificando l'effettiva adesione di questo al programma concordato.

A conclusione della visita il MAAS raccomanda di sondare la soddisfazione del paziente e quanto le sue rischiate siano state tutte considerate.

A ben vedere questo strumento per la valutazione della pratica clinica fornisce suggerimenti accurati e specifici per ogni fase della visita medica, anche se è bene ricordare che nella sua versione completa non è applicabile a qualsiasi situazione, ma per lo più a consultazioni semplici durante le quali il paziente porta un solo problema non complicato. Per questo motivo infatti, sono sviluppate altre scale di valutazione per scenari specifici, come per esempio l'acquisizione del

consenso informato e la comunicazione di brutte notizie al paziente.^{6,7} Eppure il MAAS resta sempre un ottimo esercizio educativo, utilizzabile da e per gli studenti pre e post laurea, ma anche nell'educazione continua, capace di fornire un riscontro sul proprio operato clinico.

CONCLUSIONI

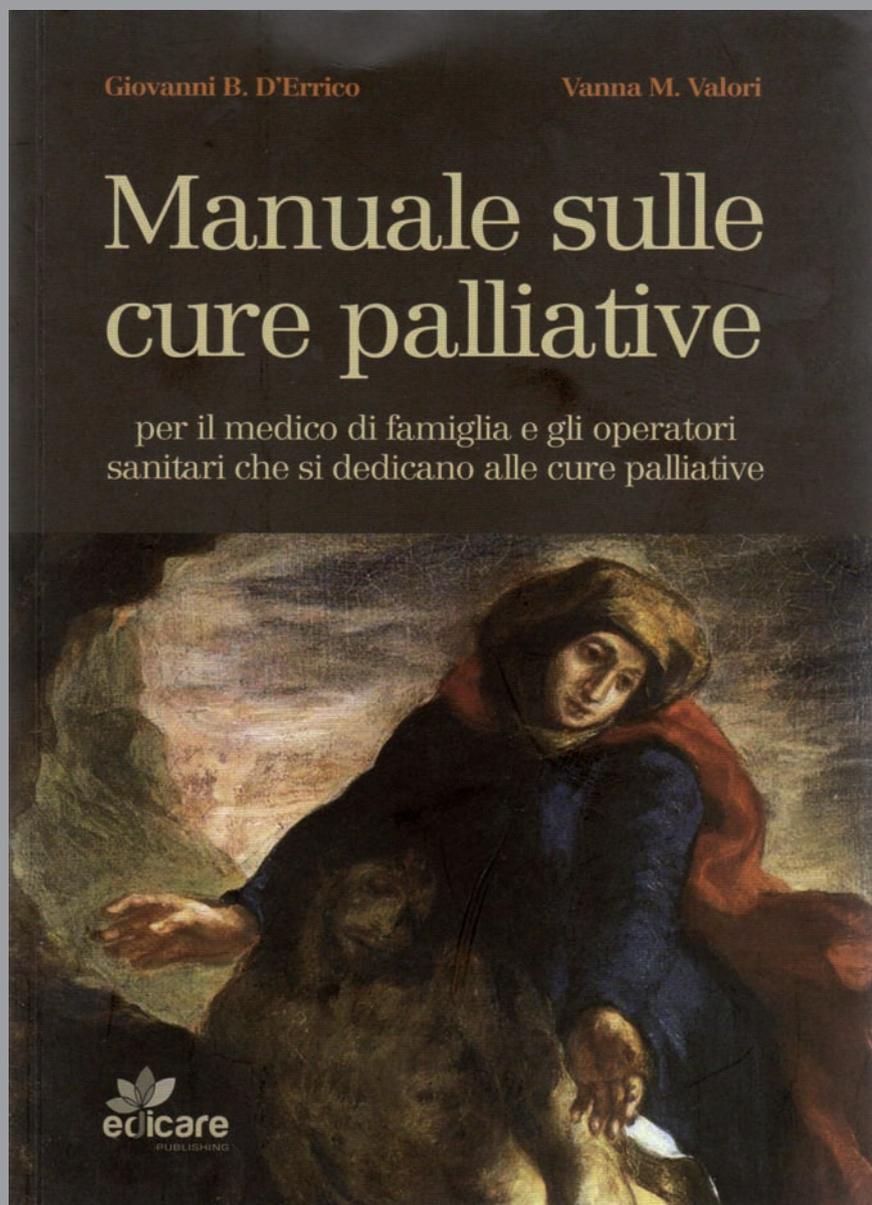
Una Medicina Generale efficiente ed efficace si basa su tre elementi principali la conoscenza, l'abilità nella soluzione dei problemi, e la comunicazione. D'altronde, revisioni sistematiche della letteratura mostrano come una buona comunicazione sia fondamentale per una assistenza sanitaria di alta qualità, confermando l'assioma 'buona interazione medico-paziente - buona pratica clinica'.

Jonathan Silverman sostiene, infatti, che la comunicazione non è semplicemente l'essere gentili con i pazienti o centrati sul paziente, ma una componente essenziale della professione che determina la nostra efficienza clinica come medici.⁸ A riprova di ciò, spesso l'agenda del paziente non coincide con quella del medico e a volte viene trascurata o male interpretata con l'effetto di una scarsa soddisfazione del paziente e una pratica clinica non ottimale. Si consideri, inoltre, il fatto che il nuovo paziente è più informato e a volte meno disponibile ad affidarsi al proprio medico. Come emerge da una recente ricerca, tre quarti degli americani indagano sulla propria condizione o problema su Internet prima di discuterne con un medico e più della metà di quelli che cercano informazioni on-line arrivano ad una auto-diagnosi e sono disposti a cambiare stili di vita seguendo tali informazioni.⁹ Ma anche noi medici spesso pensiamo che il paziente si aspetti da noi l'azione, che sia la prescrizione di un esame o di una terapia, quando, invece, secondo la letteratura nella maggioranza dei casi i pazienti entrano nei nostri ambulatori semplicemente in cerca di informazioni e spiegazioni.

Un MMG si trova nella posizione ideale per intraprendere discussioni con i suoi pazienti che riguardano temi difficili e sensibili, come per esempio la morte, la violenza intrafamiliare e l'uso di sostanze, a patto di adottare un linguaggio adeguato secondo l'età, la scolarizzazione, la cultura, il livello socio-economico e del background del paziente. Ecco, quindi, che la comunicazione e l'ascolto del paziente diventano di fondamentale importanza per l'esercizio della migliore Medicina Generale possibile. E questo è valido a qualsiasi latitudine, come dimostra uno dei primi studi di confronto internazionale sul confronto internazionale sull'opinione del paziente in merito alla qualità della Medicina Generale secondo cui soggetti provenienti da culture diverse possono avere, sì, aspettative diverse su specifici aspetti dell'assistenza, ma hanno anche molte opinioni comuni, soprattutto per quanto riguarda la comunicazione medico-paziente e l'accessibilità alle cure, ma questa è tutta un'altra storia.

BIBLIOGRAFIA

1. Matthys J, Elwyn G, Van Nuland M, et al. Patients' ideas, concerns, and expectations (ICE) in general practice: impact on prescribing. *Br J Gen Pract.* Jan 2009;59(558):29-36.
2. Thiel Jv, Ram P, Dalen Jv. MAAS-Global Manual 2000. 2003; www.hag.unimaas.nl/Maas-Global_2000/GB/MAAS-Global-2000-EN.pdf.
3. Coenen S, Michiels B, Renard D, Denekens J, Van Royen P. Antibiotic prescribing for acute cough: the effect of perceived patient demand. *Br J Gen Pract.* Mar 2006;56(524):183-190.
4. McNulty CA, Francis NA. Optimizing antibiotic prescribing in primary care settings in the UK: findings of a BSAC multi-disciplinary workshop 2009. *J Antimicrob Chemother.* Nov 2010;65(11):2278-2284.
5. Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ.* 2009;338:b1374.
6. Miller SJ, Hope T, Talbot DC. The development of a structured rating schedule (the BAS) to assess skills in breaking bad news. *Br J Cancer.* May 1999;80(5-6):792-800.
7. Wand S, Schildmann J, Burchardi N, Vollmann J. [The "bad news consultation assessment scale" (Aufklärungsgesprächbewertungsskala, AGBS): a tool for assessing communication competencies when breaking bad news to cancer patients]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2007;101(10):645-651.
8. Silverman J. Teaching clinical communication: a mainstream activity or just a minority sport? *Patient Educ Couns.* Sep 2009;76(3):361-367.
9. Belliveau MA. Health info online: the stakes are higher. 2010. <http://pagingdrugupta.blogs.cnn.com/2010/10/04/health-info-online-the-stakes-are-higher/>.

**MANUALE SULLE CURE PALLIATIVE**

Argomenti di pratica medica
Cure palliative nel paziente oncologico

Giovanni B. D'Errico e Vanna M. Valori
Ed. Edicare Publishing 2011

Il pregio di questo manuale sta nell'aver saputo coniugare gli aspetti scientifici del "curare", propri dell'approccio multidisciplinare al paziente oncologico, con la cultura del "prendersi cura" del malato senza speranza di guarigione o già morente.

Infatti il manuale, oltre alla analisi puntuale e dettagliata delle problematiche cliniche, affronta una delle maggiori controversie che caratterizzano l'oncologia moderna: quella di definire il rapporto tra la medicina curativa, rivolta al trattamento della neoplasia con tutti i mezzi di cui la scienza medica dispone, e medicina assistenziale/palliativa, rivolta alla cura complessiva dei sintomi psicofisici della malattia neoplastica, al sollievo della sofferenza ed al miglioramento della cenestesi.

Le innovazioni biotecnologiche e terapeutiche, migliorando le possibilità d'intervento e spesso la sopravvivenza di questi pazienti, hanno in realtà reso ancor più sfumata questa distinzione, lasciando emergere l'opportunità di un approccio globale al paziente oncologico con malattia in fase avanzata, più consono alle sue esigenze e più rispettoso della dignità dell'uomo e della sofferenza di una morte annunciata da una malattia inguaribile.

The IJPC Conferences

1st Educational Convention on Primary Care Dermatology

DERMATOLOGY FOR PRIMARY CARE

Approccio multidisciplinare alle malattie dermatologiche

22 - 24 SETTEMBRE 2011

Centro Congressi Mercure Delfino
Viale Virgilio, 66 - 74100 - Taranto

Presidente Onorario

Gino Antonio Vena

Presidente del Congresso

Antonio Pugliese

Chairmen

Dario Fai
Giuseppe Merico

Comitato Organizzatore

Nicoletta Cassano
Nunzio Costa
Biagia Vagali

Segreteria Organizzativa:

c.labmeeting

communication laboratory

Strada Bari - Modugno - Toritto, 65 - 70132 Bari • t. 080 5061372 • f. 080 5621010
m. info@clabmeeting.it • w. clabmeeting.it

Comitato Scientifico

Domenico Bonamonte
Nicola Carrino
Roberto d'Ovidio
Nicola De Sabato
Antonio Di Gioia
Raffaele Filotico
Francesco Fiordalisi
Giovanni Fischetti
Caterina Foti
Walter Ingarozza
Nicola Licci
Cosimo Malvindi
Ivana Romano

Segreteria Scientifica:

SIICP - Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie
formazione@siicp.it; info@siicp.it

SIICP

ASSOCIAZIONE ITALIANA INTERDISCIPLINARE PER LE CURE PRIMARIE



**Non posso immaginare
di fare altro nella vita.**

Ciò che spaventa gli altri, per me è lavoro quotidiano.

Calore e fumo non mi impressionano, sono
consapevole dei rischi che corro.

In quel momento, la famiglia là dentro
diventa la mia.

Pfizer



La mia vita
TORVAST[®]
Atorvastatina

Una tua scelta

CUORE ARITMICO 2011

PAZIENTE ARITMICO E CURE PRIMARIE

**1° WORKSHOP DI FORMAZIONE
TEORICO-PRATICA MULTIDISCIPLINARE:**
ASPETTI CLINICI E DECISIONALI NELLA
FIBRILLAZIONE ATRIALE E NELLA SINCOPE

BARI 4/15 OTTOBRE 2011
Centro Congressi VILLA ROMANAZZI CARDUCCI

PRESIDENTI

Marco M. Ciccone

Cardiologia Universitaria, Policlinico, Bari

Matteo Di Biase

Cardiologia Universitaria, "Ospedali Riuniti", Foggia

COMITATO SCIENTIFICO

Matteo Anacletto

Cardiologia Universitaria, Policlinico, Bari

Ettore Antoncetti

Cardiologia Territoriale, ASL Bari

Gianfranco Antonelli

Cardiologia Ospedaliera e d'Urgenza, Policlinico, Bari

Pasquale Caldarola

U.O. Cardiologia Presidio Ospedaliero "San Paolo", Bari

Vincenzo Contursi

Medicina di Famiglia, ASL Bari

Carlo D'Agostino

U.O. Cardiologia Presidio Ospedaliero "Di Venere", Bari

Massimo Grimaldi

Ospedale Generale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti

Riccardo Guglielmi

Cardiologia Ospedaliera e d'Urgenza, Policlinico, Bari

Paolo Izzo

Ospedale "Villa Bianca", Bari

Ennio Pisanò

Cardiologia Territoriale, ASL Lecce

Umberto Rizzo

Cardiologia Territoriale, ASL Bari

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

c.labmeeting
communication laboratory

Strada Bari - Modugno - Toritto, 65 - 70132 Bari • t. 080 5061372 • f. 080 5621010
m. info@clabmeeting.it • w. clabmeeting.it

SEGRETERIA SCIENTIFICA

SIICP - Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie
formazione@siicp.it; info@siicp.it

SIICP
SOCIETÀ ITALIANA INTERDISCIPLINARE PER LE CURE PRIMARIE

FIRST ANNOUNCEMENT

The IJPC Conferences

2nd Geriatrics in Primary Care

Venezia, 11-12 November 2011
Centro Culturale Don Orione Artigianelli

SIICP - SOCIETÀ ITALIANA INTERDISCIPLINARE PER LE CURE PRIMARIE

4° Congresso

Diagnosi e Terapia: Medicina e Magistratura

Sorrento, 22-23 Ottobre 2011
Conca Park Hotel, via degli Aranci 13

The IJPC Conferences

2nd Educational Convention on Primary Care Oncology

Malattie oncologiche di interesse

Ematologico e Genito-Urinario

TOPICS:

Leucemie

Linfomi

Mielomi

Cancro della prostata

Management diagnostico e terapeutico

Cardioncologia

Psico-Oncologia

Cure palliative

ONCOLOGY FOR PRIMARY CARE

Cure primarie e paziente oncologico

BARI, 18 - 19 NOVEMBRE 2011

Aula Magna G. De Benedictis - Centro Polifunzionale Policlinico

PRESIDENTI

Francesco Paolo Selvaggi
Giorgina Specchia

COMITATO ORGANIZZATORE

Antonio Infantino
Eugenio Maiorano
Nicola Marzano
Ciro Niro

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA

c.labmeeting

communicationlaboratory

Strada Bari - Modugno - Toritto, 65 - 70132 Bari • t. 080 5061372 • f. 080 5621010
m. info@clabmeeting.it • w. clabmeeting.it

COMITATO SCIENTIFICO

Saverio Cinieri
Vincenzo Contursi
Giovanni Battista D'Errico
Antonio Infantino
Eugenio Maiorano
Nicola Marzano
Ciro Niro
Angelo Paradiso

SEGRETERIA SCIENTIFICA

SIICP - Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie
formazione@siicp.it; info@siicp.it

SIICP

SOCIETÀ ITALIANA INTERDISCIPLINARE PER LE CURE PRIMARIE

Il sottoscritto, a conoscenza dello Statuto, chiede di iscriversi alla Società Scientifica SIICP – Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie, in qualità di:

- Socio Ordinario (quota associativa prevista)
 Socio Aggregato (nessuna quota associativa)
 Socio Onorario (nessuna quota associativa)

DATI ANAGRAFICI

Nome _____ Cognome _____
 Luogo di nascita _____ Data di nascita _____ Indirizzo _____
 Città _____ Provincia _____ Cap _____ Tel. abit. _____ Tel. st. _____
 Cell. _____ E-mail _____ Codice Fiscale _____

DATI PROFESSIONALI

Anno di Laurea _____ Università degli Studi di _____
 Attività: MG; PLS; Specialista Ambulatoriale; Medici 118; Ospedaliero; Universitario;
 Assistente Sociale; Dietista; Farmacista; Fisioterapista; Infermiere; Psicologo/a
 Specializzazioni 1) _____ 2) _____

CAMPI DI IMPEGNO PROFESSIONALE E/O AREA CLINICA DI "SPECIALE INTERESSE"

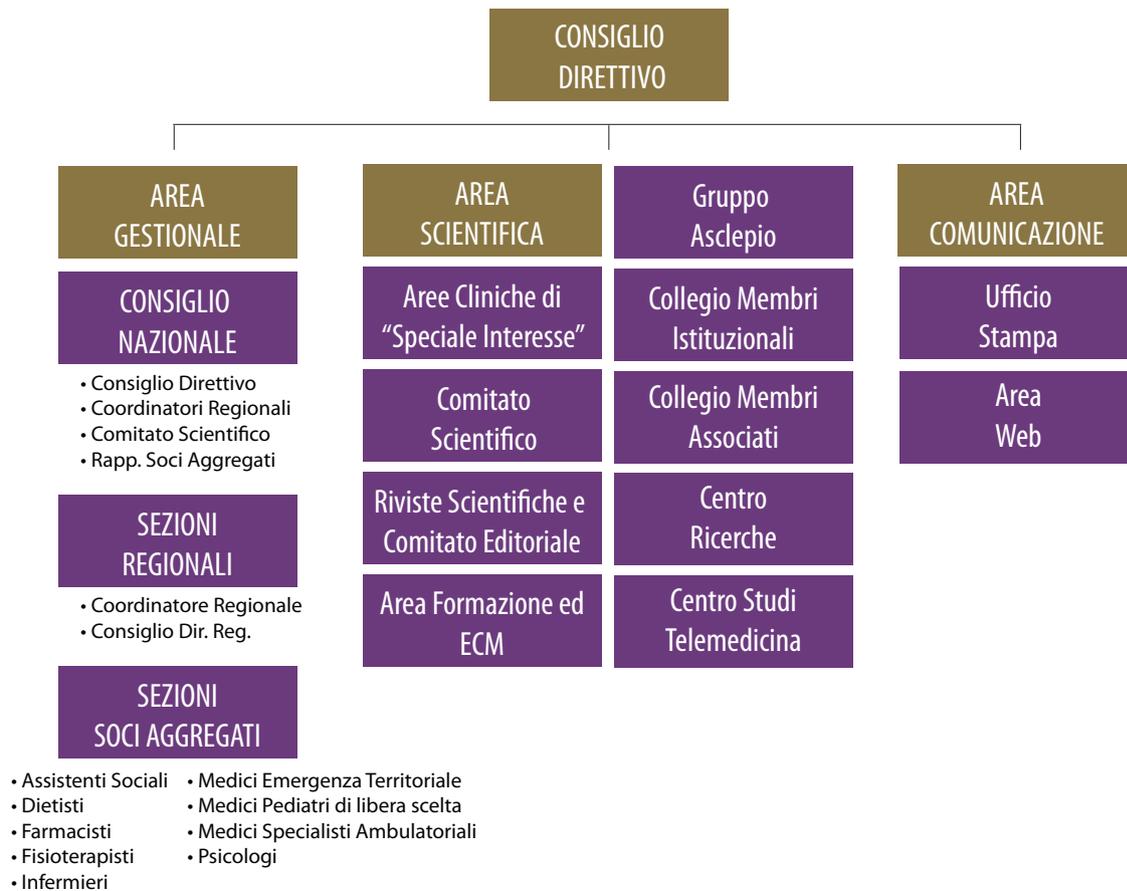
- | | | |
|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Cardiologia e Malattie vascolari | <input type="checkbox"/> Geriatria | <input type="checkbox"/> Nursing |
| <input type="checkbox"/> Dermatologia e allergol. derm. | <input type="checkbox"/> Ginecologia | <input type="checkbox"/> Oncologia e Cure Palliative |
| <input type="checkbox"/> Dietologia e nutrizione clinica | <input type="checkbox"/> Imaging in Medicina Generale | <input type="checkbox"/> Ortopedia |
| <input type="checkbox"/> Endocrinologia e diabetologia | <input type="checkbox"/> Informatica | <input type="checkbox"/> Pediatria |
| <input type="checkbox"/> Epidemiologia e Prevenzione | <input type="checkbox"/> Management e Qualità | <input type="checkbox"/> Pneumologia e allergol. resp. |
| <input type="checkbox"/> Farmacologia Clinica | <input type="checkbox"/> Medicina di Genere | <input type="checkbox"/> Psicologia |
| <input type="checkbox"/> Fisioterapia e Riabilitazione | <input type="checkbox"/> Nefrologia | <input type="checkbox"/> Reumatologia |
| <input type="checkbox"/> Gastroenterologia | <input type="checkbox"/> Neurologia | <input type="checkbox"/> Urologia |
| <input type="checkbox"/> Altro _____ | | |

INFORMATIVA E CONSENSO PER IL TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI – D.Lgs n. 196/2003 (Codice sulla privacy)
 SIICP, Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie, con sede di rappresentanza in Venezia Via Sabbiona 68, 30034 Mira, è un'Associazione a carattere scientifico che presta servizi ai propri soci. I dati degli stessi vengono acquisiti direttamente dall'interessato, nel rispetto dei principi di cui al D.Lgs. n. 196/2003, e trattati mediante strumenti idonei a garantire la sicurezza e la riservatezza. Il conferimento dei propri dati è obbligatorio per poter procedere alla iscrizione del sottoscrittore alla Associazione e avviare lo svolgimento delle attività istituzionali rivolte ai soci. I dati raccolti sono comunicati al Centro Servizi "Communication Laboratory S.r.l." in ragione dell'invio in abbonamento delle iniziative editoriali della Associazione e della comunicazione delle attività societarie, sia istituzionali che scientifiche. La informiamo che, ai sensi del D.Lgs n. 196/2003, la mancata prestazione di un suo specifico consenso a tali forme di comunicazione impedisce l'esercizio delle stesse e l'ordinario svolgimento dell'attività istituzionale dell'Associazione.

Informato di quanto sopra esposto, do il consenso e sottoscrivo

Data _____

FIRMA _____



I soci SIICP sono distinti nelle seguenti categorie:

I Soci Fondatori sono i medici di medicina generale che hanno sottoscritto e/o promosso la costituzione dell'Associazione.

I Soci Ordinari possono appartenere alle seguenti categorie professionali:

- i medici di medicina generale convenzionati con il S.S.N.;
- i medici di continuità assistenziale convenzionati con il S.S.N.;
- i medici iscritti al Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale;
- i medici già in possesso del Diploma di Formazione Specifica in Medicina Generale.

I Soci Onorari, sono coloro che per riconosciuti meriti scientifici, culturali o sociali, vengono nominati dal Consiglio Direttivo, sentito il parere del Consiglio Nazionale.

I Soci Aggregati, possono appartenere alle seguenti categorie professionali:

- Assistenti Sociali;
- Dietisti;
- Farmacisti;
- Fisioterapisti;
- Infermieri Professionali;
- Medici della Emergenza Medica Territoriale, convenzionati con il S.S.N.;
- Medici Pediatri di libera scelta, convenzionati con il S.S.N.;
- Medici Specialisti Ambulatoriali, convenzionati con il S.S.N.;
- Psicologi;
- ogni altra professione sanitaria, non espressamente indicata nel presente elenco, il cui ruolo nell'ambito delle Cure Primarie dovesse essere riconosciuto funzionale all'Associazione dal Consiglio Nazionale.

La Domanda di Iscrizione (scaricabile alla pagina www.siicp.it) deve esse inviata con firma autografa in originale alla Segreteria SIICP, presso il Centro Servizi "Communication Laboratory S.r.l.", Strada Bari-Modugno-Toritto n. 65 – 70132 Bari, ed anticipata per fax al numero 080/5621010 o per e-mail in formato PDF all'indirizzo soci@siicp.it. Lo Statuto è consultabile alla pagina www.siicp.it del Sito Web SIICP.

Per i Soci Ordinari è prevista una quota associativa pari a Euro 40 da effettuarsi tramite:

- bonifico bancario effettuato a favore del conto corrente intestato a: Società Italiana Interdisciplinare per le Cure Primarie presso la BancApulia di Bari IBAN: IT 49 V 05787 04001 035570095693
- con carta di credito inviando la relativa autorizzazione completa di firma in originale, su modulistica inviata dalla Segreteria SIICP
- con RID inviando la relativa autorizzazione completa di firma in originale, su modulistica inviata dalla Segreteria SIICP



SERETIDE™

Salmeterolo xinafoato+Fluticasone propionato

