

56° Congresso Nazionale SIGG

Preparati a vivere 100 anni!

Martedì, 29 novembre 2011

Simposio Sessione Pre-Congressuale

L'ANZIANO CON FRATTURA DI FEMORE: TRA SPECIFICITÀ E COMPLESSITÀ

MODERATORI: MARIA LIA LUNARDELLI (BOLOGNA), MARCO TRABUCCHI (BRESCIA)

Epidemiologia delle fratture di femore

S. Maggi, M. Saugo*, G. Crepaldi del Gruppo di Studio PRIL

CNR Sezione Invecchiamento, Istituto di Neuroscienze, Padova; * Servizio epidemiologico ULSS4, Thiene (VI)

La frattura di femore è un evento frequente nella popolazione anziana, con un alto tasso di disabilità e di mortalità associate. Le conseguenze legate alle fratture del femore sono pesantissime, sia in termini di morbidità che di impatto socio-economico. La mortalità è del 15-25% e la disabilità motoria colpisce più della metà dei pazienti nell'anno successivo all'evento. Inoltre, in circa il 20% la possibilità di camminare indipendentemente è persa completamente e solo il 30-40% riprende piena autonomia nelle attività quotidiane. Il costo delle fratture da osteoporosi è molto elevato e in Europa si calcola che raggiunga ben oltre i 10 miliardi di Euro, negli Stati Uniti oltre 20 miliardi di dollari/anno. Un terzo di questo costo è dovuto alle fratture del femore¹. Dato che la maggior parte delle fratture avviene nella popolazione anziana, i costi non sono dovuti, come per altre patologie che colpiscono in età più giovane, quali quelle cardiovascolari e alcuni tumori, alla perdita di produttività o di anni di vita persi. Al contrario, le spese maggiori sono dovute alle cure mediche e alla necessità di istituzionalizzazione.

Ogni anno tra i residenti nel Veneto si registrano oltre 7.000 ricoveri per questo problema, oltre l'80% di tali ricoveri si verifica in soggetti in età anziana. Nelle fasce di età giovanili la frattura di femore è un evento relativamente raro, più frequente nei maschi in quanto legato prevalentemente ad eventi di natura traumatica. Nell'età anziana l'evento è molto più frequente (arrivando anche ad un'incidenza di oltre il 2% nelle donne sopra gli 85 anni), le donne sono colpite in una misura che è circa il doppio rispetto ai maschi di pari età.

Nello studio PRIL (Progetto Regionale Invecchiamento e Longevità) abbiamo valutato alcuni indici di qualità dell'assistenza specifici per ASL del Veneto. In particolare, fondamentale è la *tempestività dell'in-*

tervento chirurgico dopo la frattura, intervento che ormai la letteratura concorda nel definire necessario nella quasi totalità dei pazienti, indipendentemente dalla loro età, per permettere una buona ripresa funzionale. Le linee guida internazionali definiscono necessario intervenire entro 48 ore dall'ammissione in ospedale².

Nella Regione Veneto la proporzione di soggetti sottoposti ad intervento chirurgico tra i ricoverati per frattura di femore è lievemente aumentata negli ultimi anni, passando dall'83% del 2000 all'89% del 2007. Questo parametro, analizzato per ASL di residenza, mostra valori vicini alla media regionale nella maggior parte dei casi, mentre vi è una notevole differenza nella tempestività dell'intervento chirurgico analizzata per ASL di residenza.

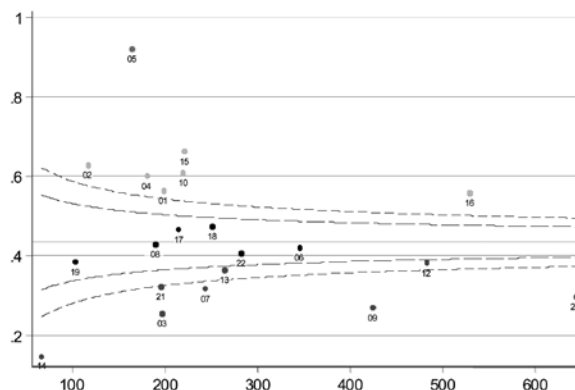


Fig. 1. Percentuale di pazienti trattati chirurgicamente entro 48 ore, 2008.

Nella popolazione anziana, la mortalità a 30 e 180 giorni dopo ricovero per frattura di femore è pari al 4% e 12% rispettivamente e appare stabile negli ultimi anni. La mortalità è strettamente correlata all'età del soggetto: circa il 25% dei soggetti di età superiore ad 84 anni va incontro a morte entro sei mesi da un ricovero per frattura di femore. Nello studio SISAV³ avevamo dimostrato che la mortalità e la disabilità a 6 mesi sono significativamente inferiori nei pazienti che sono stati operati entro 48 ore dall'ammissione in ospedale, indipendentemente dall'età, dalla comorbidità e dal livello di disabilità pre-frattura.

Commento

La frattura di femore colpisce soprattutto le donne in età avanzata. Si tratta di un evento con notevoli conseguenze sulla durata e sulla qualità di vita, nonché sui costi economici della famiglia e della società. Utilizzando i dati amministrativi siamo in grado di valutare incidenza della patologia, profilo di cura e mortalità ad essa associata. La tempestività dell'intervento chirurgico, dimostrata essere un elemento importante nella prognosi di questi soggetti e legata principalmente ad aspetti di carattere organizzativo dell'assistenza medica, è garantita per la maggior parte dei soggetti solo in poche ASL della Regione. Possiamo quindi dire che permane un gap tra le cure ottimali e l'assistenza reale, che potrebbe essere ridotto con interventi di natura organizzativo-manageriale.

Tab. I. Tasso di ricovero per frattura di femore tra i residenti in Veneto per sesso e fasce di età, media 2000-2008. Tassi per 100.000 abitanti.

	Maschi	Femmine
Totale	94,4	225,3
0-44	39,1	11,9
45-54	41,0	26,0
55-64	59,4	79,8
65-74	147,5	291,4
75-84	540,9	1129,3
85-100	1614,7	2734,9

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Magaziner J, Hawkes W, Hebel JR, et al. *Recovery from hip fracture in eight areas of function*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2000;55:M498-507.
- ² Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. *Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression*. Can J Anaesth 2008;55:146-54.
- ³ Maggi S, Siviero P, Wetle T, et al.; for the Hip Fracture Study Group. *A multicenter survey on profile of care for hip fracture: predictors of mortality and disability*. Osteoporos Int 2010;21:223-31.

Ortogeriatra: confronto tra modelli operativi

G. Pioli, M.L. Davoli, F. Pellicciotti, A. Ferrari, A. Giusti*

*Dipartimento neuromotorio, Arcispedale "Santa Maria Nuova", Reggio Emilia; *Dipartimento geriatrico, Bone Clinic, Ospedale Galliera, Genova*

Il paziente anziano fratturato è da considerarsi soprattutto un paziente fragile geriatrico piuttosto che un paziente semplicemente ortopedico. La frattura si associa in effetti a un elevato rischio di mortalità e di perdita dell'autosufficienza ed i soggetti a maggior rischio di outcome negativi sono quelli che presentano pre-esistenti riduzioni funzionali, una elevata comorbidità ed in generale ridotte riserve funzionali. Anche le complicanze perioperatorie sono più

frequenti nei soggetti fragili e spesso si manifestano come scompenso di un organo già precedentemente affetto da patologie croniche: ad esempio le infezioni polmonari sono 2 volte più frequenti in soggetti con patologie respiratorie mentre lo scompenso cardiaco si verifica 3 volte più frequentemente nei pazienti fratturati con pregresse cardiopatie^{1,2}.

Nel tentativo di migliorare i risultati clinici complessivi, negli ultimi anni sono stati sviluppati dei modelli di gestione di tale paziente basati su un approccio globale e multidisciplinare e su una co-gestione del paziente da parte di ortopedici e geriatri, a loro volta integrati da altri specialisti soprattutto anestesisti e fisioterapisti. Le esperienze eseguite sono molto eterogenee e proprio questa diversità rende difficile l'inquadramento generale e pressoché impossibile l'esecuzione di metanalisi. Giusti et al.³ di recente hanno proposto una classificazione dei modelli ortogeriatrici basata sul grado di integrazione degli specialisti e sul tipo di leadership prevalente. La Tabella I riporta i principali studi comparativi eseguiti suddivisi in base a questa classificazione. Si rimanda alla review³ citata per i dettagli e le referenze bibliografiche

Seppure in assenza di studi comparativi tra i diversi modelli, i risultati più rilevanti sono stati ottenuti dai modelli più complessi

Tab. I. Principali studi comparativi fra modelli orto geriatrici e gestione tradizionale del paziente anziano con frattura di femore suddivisi in base alla tipologia del modello (Giusti et al.³).

Autore, anno	Disegno dello studio	No. soggetti	Tipo di intervento	Risultati significativi
Consulenza geriatrica programmata nel reparto ortopedico. Leadership ortopedica				
Gilchrist, 1988	RCT	190	Visita interdisciplinare nel postoperatorio bisettimanale	Nessuno
Swanson, 1988	RCT	72	Consulenza geriatrica dal ricovero	< degenza
Naglie, 2002	RCT	279	Visita interdisciplinare nel postoperatorio bisettimanale	Nessuno
Khasraghi, 2005	Before-after	510	Hip fracture service	< degenza < complicanze
Clinical Pathway (protocollo standardizzato). Leadership: variabile				
Roberts, 2004	Before-after	768	Integrated care pathway	< degenza < complicanze
Gholve, 2005	Before-after	294	Integrated care pathway	< degenza
Beaupre, 2006	Before-after	1341	Clinical pathway	< degenza < complicanze
Pedersen, 2008	Before-after	535	Hip Fracture Program	< degenza < complicanze < mortalità
Shyu, 2008	RCT	162	Clinical pathways con consulenza geriatrica	> outcome funzionali
Ricovero diretto in geriatri con consulenza ortopedica. Leadership geriatrica				
Adunsky, 2003	controlled trial	336	"Sheba" model. Unico setting per la fase acuta e postacuta riabilitativa	< degenza > outcome funzionali
Miura	Before-after	163	"Geriatrician-Led Hip Fracture Program"	< degenza < costi
Adunsky, 2011	controlled trial	847 vs. 2267	"Sheba" model	< mortalità
Orthogeriatric unit con co-gestione del paziente. Leadership condivisa ortopedico geriatrica				
Khan, 2002	Before-after	745	Orthogeriatric Unit	None
Vidan, 2005	RCT	319	Comanagement nel reparto ortopedico	< mortalità < complicanze
Barone, 2006	Before-after	699	Comanagement nel reparto ortopedico	< mortalità
Fisher, 2006	Before-after	951	Comanagement nel reparto ortopedico	< mortalità < complicanze
Friedman, 2008	Controlled trial	103	Orthogeriatric Unit	< degenza < complicanze

basati su una elevata integrazione dei diversi specialisti. In vari studi sono state osservate non solo una riduzione dei costi in gran parte derivante dalla riduzione delle degenze, ma anche complessivamente una riduzione delle complicanze e della mortalità sia a breve termine che ad un anno dalla frattura.

Il modello di co-management orto geriatrico, oltre che sulla condivisione delle responsabilità verso il paziente fra geriatra ed ortopedico, si basa su altri principi^{2,4} che ne rappresentano altrettanti aspetti fondamentali. Fra questi la valutazione globale all'ingresso rivolta alla identificazione delle fragilità preesistenti; la gestione attraverso protocolli standardizzati di tutte le fasi (dal momento di accesso al DEA, al periodo peri-operatorio, alla dimissione); la scelta dell'intervento chirurgico nella quasi totalità dei pazienti (in base alle linee guida vi è l'indicazione alla terapia conservativa in meno del 4% dei pazienti); la rapidità della stabilizzazione chirurgica (l'obiettivo dovrebbe essere l'esecuzione di oltre il 90% degli interventi entro 48 ore); l'esecuzione di interventi che portino ad una fissazione stabile che consenta l'immediata concessione del carico; la rapida mobilizzazione del paziente con deambulazione in prima giornata postoperatoria nella gran parte dei pazienti in precedenza deambulanti. Sono inoltre parte integrante del modello orto geriatrico anche la identificazione del trattamento riabilitativo postacuta e del percorso assistenziale successivo alla dimissione attraverso un discharge planning che, come è noto, deve iniziare dal momento del ricovero. L'importanza del trattamento osteoporotico attraverso la replezione dello stato vitaminico D e l'inizio di terapia specifica è importante soprattutto per l'elevato rischio di nuove fratture ed anche tali aspetti sono da considerarsi parte integrante dell'approccio ortogeriatrico come pure la valutazione del rischio di caduta durante il percorso riabilitativo.

Tra i vari punti fondamentale del modello ortogeriatrico vanno sottolineati quelli rivolti alla riduzione del periodo di allettamento del paziente. La riduzione del periodo preoperatorio in particolare rappresenta il fattore più importante, tra quelli modificabili, in grado di influenzare la mortalità⁵. L'obiettivo dell'intervento precoce è tuttavia un obiettivo complesso che richiede sia una forte comunicazione tra tutti i professionisti coinvolti che un approccio intensivo al paziente instabile ed anche l'adeguamento di fattori organizzativi. Allo stesso modo anche la mobilizzazione rapida postoperatoria, anch'essa in grado di incidere sugli outcome a lungo termine², richiede un approccio intensivo e coordinato per poter essere realizzata su una larga quota di pazienti. Con una certa, ma verosimile, semplificazione si potrebbe dire che l'obiettivo dei modelli orto geriatrici è quello di integrare diverse competenze al fine di accelerare i tempi sul paziente fratturato: fare in modo che sia operato rapidamente, mobilizzato precocemente e rientri al proprio domicilio nel tempo più rapido possibile e nelle condizioni motorie più vicine a quelle precedenti l'evento fratturativo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Roche JJW, Wenn RT, Sahota O, et al. *Effect of comorbidities and post-operative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study*. BMJ 2005;331:1347.
- 2 Pioli G, Davoli MI, Pellicciotti F, et al. *Comprehensive Care*. Eur J Phys Rehabil Med 2011;47:265-79.
- 3 Giusti A, Barone A, Razzano M, et al. *Optimal setting and care organiza-*

tion in the management of older adults with hip fracture. Eur J Phys Rehabil Med. 2011;47:281-96

- 4 Kates SL, Mendelson DA, Friedman SM. *Co-managed care for fragility hip fractures (Rochester model)*. Osteoporos Int 2010;21(Suppl 4):S621-5.
- 5 Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, et al. *Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis*. CMAJ 2010;182:1609-16.

Problemi clinici e misure di esito nell'approccio interdisciplinare all'anziano fratturato

P. Mazzola, M. Corsi, G. Zatti*, G. Bellelli, G. Annoni

*Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Clinica Geriatrica, Università di Milano-Bicocca e AO San Gerardo, Monza, Italia; *Clinica Ortopedica, Università di Milano-Bicocca e AO San Gerardo, Monza, Italia*

Introduzione

Nonostante la letteratura più recente segnali un'apparente inversione di tendenza dei tassi di incidenza delle fratture di femore in alcuni paesi occidentali, ad oggi, permangono motivate preoccupazioni relativamente all'aumento del loro numero assoluto in conseguenza dell'invecchiamento della popolazione. Inoltre, come ben dimostrato, la frattura di femore è associata ad elevati tassi di morbilità, mortalità e istituzionalizzazione nei mesi immediatamente successivi all'atto operatorio.

Per quanto riguarda la gestione ospedaliera dell'anziano fragile fratturato, i classici approcci intensivi monodisciplinari spesso non raggiungono gli auspicabili outcome clinici e funzionali¹.

Per questo motivo, negli ultimi anni, sono stati implementati diversi modelli gestionali interdisciplinari con affiancamento delle competenze internistiche e della complessità – proprie della geriatria – a quelle chirurgiche-ortopediche, anestesiolgiche e riabilitative¹⁻³. Nell'insieme, la gestione interdisciplinare dell'anziano fratturato viene identificata con il termine di *Ortogeriatrica*.

Tuttavia, le stesse linee-guida più recenti⁴ e quindi comunemente utilizzate per la gestione del paziente ortogeriatrico, non sempre sono di aiuto nella pratica quotidiana trattandosi di una popolazione "speciale" e che per definizione è estremamente eterogenea dal punto di vista clinico. Per tali motivazioni è parso utile, in base alla nostra esperienza, individuare possibili predittori indipendenti di mortalità ed istituzionalizzazione ad un anno dalla dimissione della Unità di Ortogeriatrica (UOG) della Clinica Geriatrica.

Materiali e metodi

La popolazione studiata è costituita da 377 pazienti dimessi consecutivamente dall'OGU nel periodo marzo 2007-dicembre 2010, con diagnosi di frattura del 1/3 prossimale del femore.

Per ciascun paziente sono state registrate: caratteristiche demografiche, comorbilità all'ingresso (esprese come Charlson Comorbidity Index), livello di autonomia funzionale pre-frattura (ADL), tempi di gestione, complicanze, durata del delirium (espressa come numero di giorni in cui si è verificato almeno un episodio diviso per i giorni di degenza), mortalità.

Il follow-up dei pazienti è stato realizzato a 6 e 12 mesi tramite intervista telefonica e controllo del dato di mortalità sui registri regionali ASL. I dati raccolti sono stati elaborati tramite software PASW Statistics 18.0 (IBM SPSS®, NY, USA).

Risultati

La nostra popolazione, costituita per l'82,5% da soggetti di genere femminile, ha un'età media di 83,5 anni, l'autonomia pre-frattura è conservata (ADL = 5-6) nel 37,9% dei casi e il 34,2% dei soggetti presenta deterioramento cognitivo. Il timing chirurgico medio è risultato di 3 giorni. I soggetti con dipendenza funzionale hanno dimostrato un rischio di mortalità a 12 mesi significativamente più elevato (HR 4,63, 95%CI = 1,32-16,21, $p = ,01$) rispetto a quelli autonomi. La probabilità di decesso ad un anno cresce ulteriormente nei soggetti con disabilità e timing chirurgico superiore alle 48 ore (HR 7,75, 95%CI = 2,82-26,35, $p = ,001$). Il ritardo all'intervento, pertanto, conferisce un aumento del rischio di mortalità in particolare nei soggetti con dipendenza funzionale già prima dell'evento fratturativo. Risulta perciò irrinunciabile una corretta ed approfondita valutazione multidimensionale (VMD) all'ingresso in ortogeriatrics, al fine di individuare i soggetti con disabilità e garantire l'esecuzione dell'atto chirurgico il più precocemente possibile.

Per quanto riguarda la nostra popolazione, il tasso di mortalità a 12 mesi si è posizionato al 25,5%.

Sono risultati fattori predittivi indipendenti di mortalità ad un anno un punteggio elevato (> 6) al Charlson Comorbidity Index, la perdita dell'autonomia in almeno due attività di base della vita quotidiana (ADL) e una maggior durata del delirium normalizzata per i giorni di degenza (Tab. I).

Il tasso di istituzionalizzazione, invece, raggiunge il 21% ad un anno dalla dimissione. Unico fattore predittivo significativo e indipendente, nel nostro campione, è risultato la presenza di deterioramento cognitivo all'ingresso in OGU (OR 2,6, 95%CI = 1,1-6,1, $p = ,03$).

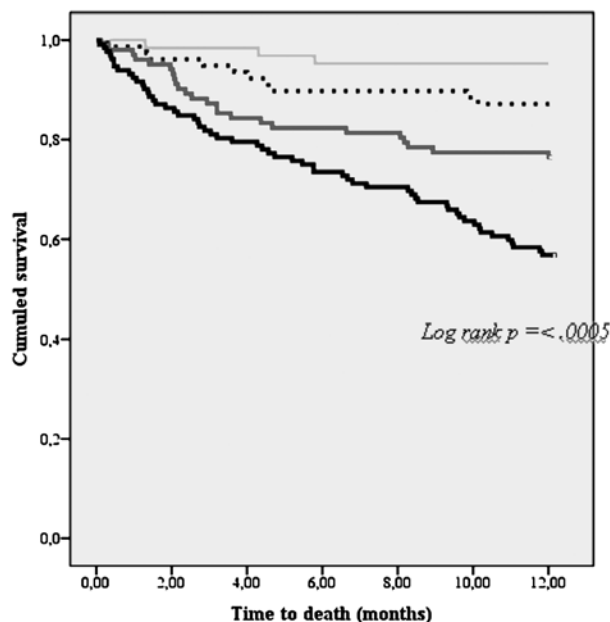


Fig. 1. Curve di sopravvivenza secondo Kaplan-Meier. Linea grigia continua: intervento entro 48 h, soggetti autonomi. Linea nera tratteggiata: intervento oltre 48 h, soggetti autonomi. Linea continua grigio scuro: intervento entro 48 h, soggetti dipendenti. Linea continua nera: intervento oltre 48 h, soggetti dipendenti.

Discussione

La VMD è fondamentale per individualizzare l'approccio diagnostico-terapeutico-riabilitativo al paziente anziano fratturato. È auspicabile il rispetto dei tempi critici di gestione (in particolare l'esecuzione

Tab. I.

Caratteristiche	Analisi Univariata			Analisi Multivariata		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
Età < 78 anni	riferim.	-	-	riferim.	-	-
Età 79-83 anni	0,5	0,3-0,9	,03	0,5	0,8-3,3	,07
Età 84-87 anni	1,1	0,6-1,9	,70	1,1	0,5-2,4	,77
Età > 88 anni	2,2	1,3-3,6	,004	1,5	0,7-3,2	,31
Sesso femminile (si/no)	1,6	0,9-2,8	,11	1,9	1,0-3,7	,05
Charlson Comorbidity Index 0-1	riferim.	-	-	riferim.	-	-
Charlson Comorbidity Index 2-3	0,9	0,6-2,0	,80	1,3	0,6-2,7	,49
Charlson Comorbidity Index 4-5	1,6	0,9-2,7	,12	1,9	1,0-3,8	,07
Charlson Comorbidity Index > 6	2,3	1,3-4,0	,004	2,6	1,2-5,3	,01
Deterioramento cognitivo (si/no)	2,2	1,3-3,5	,002	1,3	0,7-2,6	,41
Durata del delirium, 1° terzile	riferim.	-	-	riferim.	-	-
Durata del delirium, 2° terzile	1,9	0,7-5,1	,19	1,7	0,6-5,1	,31
Durata del delirium, 3° terzile	5,9	2,1-16,5	,001	3,1	1,0-9,4	,04
Autonomia funzionale ADL 5-6	riferim.	-	-	riferim.	-	-
Autonomia funzionale ADL 0-4	5,0	2,7-9,2	< ,001	5,0	2,2-11,1	,001

dell'intervento entro 48 ore dal ricovero), ma ciò assume grande rilevanza nel gruppo dei pazienti più fragili, sia dal punto di vista cognitivo e, soprattutto, funzionale. La precoce e corretta gestione delle comorbidità riveste pertanto un ruolo fondamentale al fine di garantire l'eseguitività dell'atto chirurgico ottimizzando il rischio operatorio. È auspicabile che le misure di esito nella gestione di questi pazienti comprendano indicatori sia clinici che funzionali. Tra i primi assumono fondamentale importanza le complicanze post-intervento:

- complicanze cardio-vascolari e polmonari, che statisticamente necessitano di un tempo maggiore per essere controllate, e determinano i maggiori ritardi nel programma riabilitativo;
- complicanze cerebro-vascolari, generalmente gravi;
- complicanze del sito chirurgico, spesso causa di precoci re-interventi e indicatori di una sub-ottimale gestione intra- e perioperatoria;
- il *delirium*, quale fattore predittivo indipendente di mortalità nei mesi successivi, e la cui diagnosi permetterebbe una precoce correzione di questa condizione clinica;
- la mortalità a breve (intraospedaliera e perioperatoria, entro 30 giorni dall'intervento) e a medio-lungo termine.

Tra gli esiti funzionali, invece, l'attenzione andrebbe focalizzata sul raggiungimento di tre principali obiettivi:

- capacità di entrare ed uscire dal letto;
- capacità di raggiungere la stazione eretta, partendo dalla posizione seduta;
- capacità di deambulare.

Il monitoraggio di queste abilità, ad esempio mediante l'apposito strumento *Cumulated Ambulation Score* (CAS) ⁵ permetterebbe un migliore controllo sull'iter riabilitativo.

Primo passo, verso il quale indirizzare gli sforzi già durante la degenza in reparto per acuti, è il raggiungimento di questi obiettivi con ausilio ed assistenza. Nella successiva fase di riabilitazione post-acuzie, invece, il lavoro deve essere rivolto al raggiungimento degli stessi obiettivi con progressivo abbandono dell'assistenza, e successivamente degli ausili. Il tutto, ovviamente, non può prescindere dal livello di autonomia funzionale pre-fratturativo. La corretta identificazione delle condizioni basali del paziente con frattura di femore, in definitiva, è il primo e fondamentale passo verso la definizione di un appropriato iter terapeutico-riabilitativo.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Adunsky A, Lerner-Geva L, Blumstein T, et al. *Improved survival of hip fracture patients treated within a Comprehensive Geriatric Hip Fracture Unit, compared with Standard of Care Treatment*. J Am Med Dir Assoc 2011;12:439-44.
- ² Friedman SM, Mendelson DA, Bingham KW, et al. *Impact of a co-managed Geriatric Fracture Center on short-term hip fracture outcomes*. Arch Intern Med 2009;169:1712-7.
- ³ Mazzola P, De Filippi F, Castoldi G, et al. *A comparison between two co-managed geriatric programmes for hip fractured elderly patients*. Aging Clin Exp Res 2010 Dec 1 [Epub ahead of print].
- ⁴ SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Management of hip fracture in older adults: a national guideline*. June 2009. www.sign.co.uk
- ⁵ Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. *Prediction of postoperative morbidity, mortality and rehabilitation in hip fracture patients: the cumulated ambulation score*. Clin Rehab 2006;20:701-8.

Il punto di vista dell'ortopedico

U. Tarantino, C. Rao, J. Baldi, F.L. Perrone, N. Habib

Ortopedia e Traumatologia, Fondazione Policlinico Tor Vergata, Università di Roma Tor Vergata

L'invecchiamento è uno dei principali fattori che influenzano negativamente la qualità dell'osso diminuendone la competenza meccanica e predisponendo ad una condizione di osteoporosi. L'evoluzione naturale di tale patologia è rappresentata dalla frattura da fragilità definita come "frattura conseguente a caduta da altezza minore o uguale alla statura del paziente" o "frattura che si presenta in assenza di un trauma evidente". I siti scheletrici generalmente riconosciuti come sede di fratture da fragilità sono quelli a maggiore contenuto di osso trabecolare, ossia le vertebre, il femore prossimale, il polso, l'omero prossimale e la caviglia. Le fratture del femore sono quelle che determinano le più gravi conseguenze in termini di costi sociali: la mortalità entro un anno dalla frattura è del 20% (5% nel periodo immediatamente successivo all'evento), il 30% dei pazienti è affetto da una invalidità permanente, il 40% perde la capacità di camminare autonomamente e l'80% è incapace di svolgere autonomamente almeno un'attività della vita quotidiana. Inoltre, negli anziani con età superiore a 75 anni la probabilità di sopravvivenza dopo la frattura diminuisce notevolmente rispetto alla popolazione generale non fratturata; l'incremento della mortalità persiste per 5 anni per tutte le fratture e sino a 10 anni per le fratture femorali.

L'osteoporosi è una patologia multidisciplinare che può essere trattata da diversi specialisti, ma diventa un problema ortopedico quando essa causa una frattura da fragilità. Le fratture da fragilità ossea, infatti, rappresentano spesso il primo segnale di una condizione di osteoporosi. L'ortopedico è l'unico specialista che può e deve assumersi l'onere della gestione della frattura, curandola in acuto e seguendone il processo di riparazione, soprattutto nei soggetti anziani ed osteoporotici, in cui l'healing della frattura potrebbe essere complicato e tradursi sul piano clinico in problemi di mobilizzazione, ritardo di consolidazione, vizi di consolidazione o pseudoartrosi. Un trattamento chirurgico appropriato delle fratture da osteoporosi deve quindi tener conto della condizione di bone quality deficiency del paziente anziano, ricorrendo all'uso di mezzi di sintesi dedicati e dando la giusta importanza al timing chirurgico.

È inoltre necessario adottare un adeguato protocollo diagnostico-terapeutico finalizzato ad un corretto inquadramento e ad un'opportuna gestione del paziente con frattura da fragilità, attraverso un percorso che miri alla riduzione del rischio di ulteriori fratture. I soli interventi non farmacologici non annullano il rischio di frattura, e, nei pazienti che hanno già riportato un pregresso trauma, è necessario prendere in considerazione anche un approccio farmacologico. Il management dei pazienti fratturati dovrebbe prendere in considerazione anche le possibili comorbidità associate, la cui presenza può alterare la qualità del tessuto osseo determinando un'aumentata suscettibilità alle fratture, modificare i processi di fracture healing predisponendo ad eventuali complicanze e portare ad una più complicata gestione del paziente durante e dopo il ricovero.

L'ortopedico svolge quindi un ruolo di primo piano nella diagnosi e nel trattamento delle fratture da fragilità; tuttavia sarebbe importante, ai fini di una più accurata gestione del paziente anziano affetto da

osteoporosi, realizzare un “modello ortogeriatrico integrato” capace di garantire una più facile comunicazione tra l’ortopedico ed il geriatra. Ciò assicurerebbe una facile collaborazione tra specialisti riducendo al minimo i trasferimenti del paziente da un reparto all’altro che sottraggono tempo alla riabilitazione ed hanno effetti negativi sul suo stato di salute. Un simile modello garantirebbe la continuità dell’assistenza associando alle cure mediche una terapia riabilitativa finalizzata al conseguimento di un recupero funzionale indispensabile per restituire al paziente anziano un ruolo attivo nella società.

BIBLIOGRAFIA

- Cooper C. *The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life*. Am J Med 1997;103:12S-9.
- Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. *Mortality risk associated with low-trauma and subsequent fracture in men and women*. JAMA 2009;301:513-21.
- Tarantino U, Iundusi R, Cerocchi I, et al. *Role of the orthopaedic in fragility fracture and in the prevention of a new fracture: SIOT 2009 recommendations*. Aging Clin Exp Res 2011;23(Suppl):25-7.

Mercoledì, 30 novembre 2011

Simposio SIGG-AGE

LA GERIATRIA TERRITORIALE TRA ATTESE E REALTÀ

MODERATORI: SALVATORE PUTIGNANO (NAPOLI), MARCO TRABUCCHI (BRESCIA)

Il management e la governance della cronicità in RSA: verso una medicina delle residenze

P.A. Bonati, A. Fabbo*, G. Gelmini**

*Responsabile UO Geriatria Territoriale, Distretto di Parma, AUSL Parma; *Responsabile UO Fasce Deboli (Anziani, Disabili Adulti e Cure Domiciliari) Distretto di Mirandola, AUSL Modena; **Direttore Dipartimento Cure Primarie, Distretto di Val di Taro e Ceno, USL Parma*

Per Management sanitario si intende la capacità di prendere le decisioni su basi e modalità scientifiche, guidando il sistema secondo criteri di efficacia ed efficienza. Esso ha come scopo quello di stabilire e conseguire gli obiettivi dell’organizzazioni attraverso le abilità comunicative (di consultazione, di negoziazione, di gestione dei conflitti), la capacità di gestione in funzione degli obiettivi predefiniti, la gestione del personale, la gestione dei progetti, la capacità di assicurare la qualità.

Appartengono pertanto alla cultura manageriale in ambito sanitario l’impegno a rendere le persone capaci di lavorare in gruppo, attraverso la condivisione di obiettivi e valori, ad assicurare la continua crescita degli operatori grazie alla loro formazione ed all’attenzione rivolta al conseguimento di risultati¹.

La *clinical governance* viene definita, nel Regno Unito dove il concetto è nato, come “il contesto in cui i servizi sanitari si rendono responsabili del miglioramento continuo della qualità dell’assistenza e mantengono elevati livelli di prestazioni creando un ambiente che favorisca l’espressione dell’eccellenza clinica”. Non si governa ciò che non si conosce e la più immediata implicazione pratica è la

costruzione delle condizioni clinico-organizzative per sviluppare, in modo sistematico e continuativo, la sorveglianza ed il monitoraggio dei processi assistenziali (indicatori).

Tuttavia sarebbe quanto mai riduttivo pensare che il governo clinico sia soltanto l’acquisizione di maggiori informazioni su una pratica clinica, attraverso flussi informativi routinariamente disponibili.

Si tratta anche di creare le condizioni necessarie a far sì che queste informazioni siano effettivamente utilizzate in modo conseguente ai fini del governo e della conduzione dei servizi sanitari.

In questo senso si tratta di operare congiuntamente sul versante organizzativo e su quello culturale².

La probabilità di divenire ospiti di una struttura dipende dall’equilibrio difficile fra numerosi fattori: da un lato l’età aumentata, le deteriorate condizioni di salute fisica (patologie croniche ed acute) e fattori sociali quali la povertà, solitudine, condizioni abitative inadeguate, dall’altro una rete funzionante di supporti familiari e sociali (pubblici e/o privati), conservate condizioni psichiche e funzionali e fattori psicologici (quali la volontà di indipendenza).

Uno studio in corso di svolgimento, sul territorio del distretto di Parma, all’interno delle strutture protette ci ha rivelato che l’anziano ospite di RSA è una donna che si colloca in più del 50% nella fascia di età > 85 anni, con una rete familiare presente e con una patologia invalidante prevalentemente neurologica cui si associa nel 60% dei casi un deterioramento cognitivo con disturbi del comportamento nel 20%, che nel 63% ha necessità di prestazioni sanitarie continuative ed è incontinente nel 97%. Solo nel 9% risulta autonomo nella deambulazione e nel 22% nell’alimentazione.

La RSA è una struttura molto più articolata e difficile sul piano organizzativo e gestionale di un ospedale per acuti, poiché è suo specifico compito/dovere salvaguardare sia la qualità della cura che la qualità della vita delle persone di cui si prende l’impegno di sostenere il benessere³. Risulta infatti da numerose indagini epidemiologiche che il trasferimento di un anziano nell’istituzione comporta effetti negativi a livello somatico, psicologico e sociale, accompagnati da un aumento della morbilità e della mortalità, e d’altra parte è stato anche rilevato che quando viene prestata attenzione alle attese dell’ospite, viene stimolata la sua autonomia ed è fornita una valida assistenza sanitaria, gli effetti negativi dell’istituzionalizzazione in tutte le sue fasi possono essere mitigati. All’interno delle RSA pertanto si deve gestire un’attività estremamente complessa in cui delicatezza di mansioni, relazioni e dinamiche psico-affettive svolgono un ruolo altrettanto importante quanto professionalità, competenza e capacità operativa. Un’attività in cui la multiprofessionalità operativa deve trasformarsi in interprofessionalità se si vuole che il sistema organizzativo sia efficace, efficiente e di qualità.

Da quanto detto emerge, quindi, che il ruolo del geriatra od in generale del medico di struttura che assuma il modello organizzativo della comunità terapeutica, data la complessità in cui si dovrà rispecchiare, non potrà essere quello di fornire soluzioni a “casi” studiati isolatamente a tavolino, quanto di attivare le capacità di analisi e di decisione dei vari membri dell’équipe⁴.

Non basta perciò che egli sia un buon diagnosta ed un terapeuta competente, ma deve imparare a riconoscere quali sono i cambiamenti da introdurre nell’organizzazione e nella cultura della RSA che gli è affidata.

Conclusioni

Come indicato nel documento della Commissione Nazionale Lea sulle prestazioni residenziali, è opportuno, su tutto il territorio nazionale, un ripensamento dell'offerta dei servizi residenziali in termini di una maggiore qualificazione all'interno della rete, attraverso la specializzazione per intensità di cura ed assistenza ed una condivisa ed univoca definizione dei criteri di accesso. Inoltre si ritiene ormai necessario, alla luce della complessità assistenziale presente all'interno delle strutture per anziani non autosufficienti, si chiamino esse RSA o Case Residenze, la definizione di uno standard adeguato di personale che opera a "tempo pieno" anche e soprattutto in rapporto ai servizi infermieristico, riabilitativo e medico, con presenza per quest'ultimo di un geriatra (o medico di struttura) dedicato. Solo così si potranno creare le condizioni ottimali per:

- porre un'attenzione particolare nei confronti della fragilità ed delle caratteristiche indicative di perdita dell'autosufficienza;
- creare un ambiente di supporto al paziente cronico e non autosufficiente nonché di conforto al paziente terminale;
- definire un ruolo determinante della riabilitazione e della riattivazione orientate al recupero ed al mantenimento del massimo livello possibile di autosufficienza, e comunque tendenti a ritardare il degrado psico-fisico;
- creare un'organizzazione della giornata assistenziale tesa a preservare e massimizzare l'autonomia individuale, il benessere soggettivo, la soddisfazione personale, la dignità della persona;
- creare un sistema preventivo nonché di supporto e cura della patologia acuta (compresa quella iatrogena) in grado di evitare o comunque ritardare il più possibile l'ospedalizzazione e in tal modo i disagi e le complicanze ad essa dovuta;
- creare un sistema organizzativo i cui processi operativi si sviluppino nell'ottica dell'efficacia e dell'efficienza, non tralasciando l'importanza dell'economicità gestionale, per il raggiungimento dell'obiettivo finale ovvero lo scopo della mission delle strutture per anziani.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Federici A. *Le parole della nuova sanità*. Roma: Il Pensiero Scientifico 2002
- ² Casolari L, Grilli R, *Il governo clinico del sistema sanitario*. In: Cinotti R, ed. *La gestione del rischio nelle organizzazioni sanitarie*. Roma: Il Pensiero Scientifico 2006.
- ³ Trabucchi M, Brizioli E, Pesaresi F. *Residenze Sanitarie per Anziani*. Bologna: Il Mulino 2002.
- ⁴ Censi A. *La vita possibile. Il lavoro sociale nelle residenze sanitarie per anziani*. Milano: FrancoAngeli 2001.

Il piano assistenziale individuale a domicilio ed in residenza

M.B. Baggio

ULSS13 Mirano-Dolo, Regione Veneto, Distretto 1, Cure Primarie, Geriatria Territoriale

Negli anni '80 gli studi di Rubenstein, poi confermati in diversi paesi e setting assistenziali e da studi di meta-analisi, dimostravano la validità e la forza della valutazione multidimensionale e multiprofessionale nel processo di cura rivolto al paziente anziano¹. Oggi è un dato consolidato la validità di tale approccio, con effetti su

diversi outcome di salute, soprattutto quando applicato nei reparti ospedalieri per acuti e al domicilio, purché caratterizzato da una forte presa in carico^{2,3}.

Dagli anni '90 il Sistema Sanitario Nazionale italiano, fatti propri i principi della valutazione geriatrica multidimensionale sulla base di quanto il Progetto Obiettivo Anziani suggeriva⁴, dava indicazioni per una serie di provvedimenti rivolti all'anziano non autosufficiente o a rischio di diventar tale, volti a realizzare la presa in carico globale e integrata (sociale e sanitaria) in grado di assicurare quella continuità di cure ritenuta essenziale per una assistenza efficace e di qualità. Tra le indicazioni date: la attivazione di Unità di Valutazione Geriatrica multidimensionali-multiprofessionali, la realizzazione di una Rete dei Servizi, la personalizzazione del Progetto Assistenziale. Si è così introdotto il concetto fondamentale di Progetto Assistenziale Individualizzato (PAI), che realizza il principio di dare a ciascun utente un servizio adatto alle sue necessità, e che dovrebbe garantire che il processo di valutazione multidimensionale e multiprofessionale sia portato a termine e applicato. Se alla fase valutativa, infatti, non seguissero proposte operative variamente integrate tra di loro e specifiche per il singolo paziente, tutto il processo sarebbe vano. Nel caso della Unità di Valutazione Geriatrica (UVG) territoriale o ospedaliera, la definizione di un PAI può essere parte del verbale della UVG, con il quale si definisce e formalizza quali servizi attivare, in risposta ai bisogni emersi durante la valutazione, integrato da indicazioni su interventi specifici attinenti la attività riabilitativa, il piano di cure o attività socio-assistenziali. Nell'ottica di una presa in carico "forte", dovrebbe far parte di tale progetto assistenziale la individuazione del responsabile del caso, la previsione di un monitoraggio. Qualora la UVG svolga un ruolo "regolatorio" riguardo al giusto accesso alla rete dei servizi, il rischio è di scivolare in uno schema burocratico-autorizzativo, rinunciando ad una vera progettualità. Un altro elemento di criticità è un insufficiente dimensionamento e una non adeguata diversificazione della rete dei servizi, con il risultato che la realizzazione di un PAI territoriale veramente attagliato sulle specificità del singolo non è possibile.

L'approccio geriatrico multidimensionale e multiprofessionale ovviamente non si esaurisce nella fase territoriale o ospedaliera della UVG. Anche nelle strutture residenziali tale metodologia mantiene tutta la sua validità, tanto da esser non solo prevista ma anche in qualche modo regolata a livello di normativa regionale. Un esempio è rappresentato dalla Legge Regionale 22 del 2002, aggiornata nel 2007⁵, dalla Regione Veneto, che stabilisce che il PAI deve essere definito e documentato; devono inoltre essere rispettati alcuni parametri, tra i quali: la condivisione e il coinvolgimento dell'utente o dei suoi familiari, l'individuazione di un operatore referente del PAI, la descrizione della titolarità degli interventi. Anche nel setting residenziale il PAI deve basarsi sulla valutazione multidimensionale e multiprofessionale dei bisogni dei singoli, con l'aiuto di scale validate. Fondamentale è il lavoro di équipe con la partecipazione di tutte le figure coinvolte nella assistenza: l'infermiere e l'operatore di assistenza, oltre ai già citati familiari e, quando possibile, l'anziano stesso, ma anche il medico, lo psicologo, l'educatore animatore, il coordinatore di nucleo, il geriatra/coordinatore della Azienda ULSS. La riunione di équipe, definita dalla Regione Veneto Unità Operativa Interna, diventa così importante strumento di comunicazione e

di integrazione tra le diverse professionalità. La sfida è utilizzare un modello di PAI sufficientemente completo ma anche chiaro e semplice poiché nel setting residenziale tante sono le figure assistenziali che “girano” attorno all’ospite e tutte devono conoscere il PAI per rispettarlo, e devono poterne comprendere le implicazioni in ogni ambito della loro attività. Il PAI va poi verificato, con incontri periodici, per quanto concerne la applicabilità, i risultati ottenuti (misurati con degli indicatori), la necessità di essere modificato o aggiornato.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Rubenstein LZ. *Comprehensive geriatric assessment: from miracle to reality*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59:473-7.
- ² Huss A, Stuck AE, Rubenstein LZ, et al. *Multidimensional preventive home visit programs for community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008;63:298-307.
- ³ Ellis G, Whitehead MA, O'Neill D, et al. *Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital*. Cochrane Database Syst Rev 2011 Jul 6;(7):CD006211.
- ⁴ Ministero della Sanità. Piano Sanitario Nazionale 1991 - 1995 “Progetto Obiettivo Tutela della salute degli Anziani”
- ⁵ DGR 84 anno 2007 Regione Veneto. “Standard relativi ai requisiti di autorizzazione all’esercizio e accreditamento Istituzionale dei servizi sociali e di alcuni servizi socio sanitari della Regione Veneto (complemento di attuazione della Legge Regionale 16 agosto 2002 n. 22).

La gestione territoriale del rischio iatrogeno nell’anziano

P. Gareri, R. Lacava, A. Castagna, D.S. Costantino

Geriatrics ASP Catanzaro, UO Tutela Salute Anziani, Catanzaro

Il rischio iatrogeno nell’anziano è la conseguenza di un uso scorretto dei farmaci e può essere causato sia dalla polipatologia e dalla politerapia che dalle modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. Altri fattori che potrebbero facilitare il rischio iatrogeno sono legati al polimorfismo genico degli enzimi epatici e della glicoproteina P ed alle interazioni farmaco-farmaco, farmaco-alimenti, farmaco-malattia. Il fumo e l’alcool possono avere un ruolo nel determinismo delle interazioni negative.

Se usati in maniera appropriata, i farmaci possono:

- curare o prevenire malattie;
- ridurre il rischio di morte, di declino funzionale e di disabilità;
- migliorare la qualità di vita e persino allungarla.

Tuttavia, se usati in maniera inappropriata, i farmaci possono causare un aumento della morbilità e della mortalità. Ottimizzare questo rapporto rischio-beneficio nei singoli pazienti è una pietra miliare della geriatria¹. Secondo la definizione dell’Organizzazione Mondiale della Sanità, per reazione avversa da farmaci si intende “qualsiasi reazione nociva, non intenzionale, determinata da un farmaco alle dosi normalmente utilizzate nell’uomo per la profilassi, la diagnosi e la terapia”². Esamineremo dunque quali sono i possibili fattori in grado di determinare il danno iatrogeno ed alcuni case report riscontrati nella nostra attività sul territorio. Infine analizzeremo le linee guida nella prescrizione di farmaci nell’anziano e quali strumenti possono essere utilizzati per ridurre il rischio iatrogeno.

Il rischio di eventi avversi aumenta con l’età, soprattutto nei grandi anziani, con il numero di farmaci, (anche i farmaci da banco) e con il numero di prescrittori.

Inoltre, il rischio di eventi avversi è maggiore qualora il paziente sia trattato con farmaci a ristretto indice terapeutico, laddove cioè la dose terapeutica è molto vicina alla dose tossica. Inoltre, l’uso concomitante di numerosi farmaci aumenta il rischio di interazioni sia farmacocinetiche che farmacodinamiche.

Numerose interazioni possono derivare dal metabolismo dei farmaci, che avviene a livello del citocromo P450. Esso comprende una serie di sottotipi, CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4, la cui attività è regolata da fattori genetici, fisiologici (età, sesso), patologici (malattie epatiche e renali) e ambientali (dieta, fumo, farmaci). È ampiamente noto che un farmaco può aumentare o ridurre la sintesi degli enzimi microsomiali epatici che metabolizzano i farmaci; nel primo caso il farmaco è definito induttore, nel secondo inibitore. Inoltre, il metabolismo epatico di un principio attivo può essere ridotto da un altro farmaco attraverso la competizione per lo stesso sistema enzimatico³. La conoscenza di questi meccanismi di interazione è fondamentale nei soggetti anziani con terapia multipla: infatti gli inibitori dei citocromi possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di farmaci co-somministrati e determinare tossicità.

Ad esempio, è stato scoperto che l’età è associata a un rallentamento del metabolismo dei substrati del CYP2D6 (approssimativamente del 20%). Particolarmente importante è la sottofamiglia del CYP3A, poiché è responsabile dell’eliminazione del 50% dei farmaci metabolizzati. La Tabella I riporta i farmaci metabolizzati dal CYP2D6 e dal CYP3A4, i possibili inibitori e, per quest’ultimo, i possibili induttori. Un’altra sostanza che ha un posto di marcata rilevanza nel trasporto dei farmaci e nelle interazioni farmaco-farmaco è la glicoproteina P (Gp-P), un trasportatore di membrana che funziona come pompa di efflusso, codificata dal gene ABCB1 (ATP-binding cassette subfamily B member 1), precedentemente noto come MDR1 (Multi-Drug Resistance). Essa funziona come una pompa di efflusso ATP-dipendente ed è un meccanismo di difesa nei confronti di sostanze dannose. Ha quindi un ruolo importante nell’assorbimento, nella distribuzione, nell’eliminazione e quindi nella biodisponibilità di diversi farmaci. Alcuni possibili substrati della Gp-P sono la digossina, immunosoppressori come la ciclosporina, il tacrolimus, cortisonici, calcio-antagonisti, antineoplastici. Un aumento dell’espressione intestinale di Gp-P può ridurre l’assorbimento di alcuni farmaci substrato, comportando una loro ridotta biodisponibilità ed una riduzione delle concentrazioni plasmatiche. Al contrario, una ridotta espressione di Gp-P determina concentrazioni plasmatiche al di sopra dei livelli terapeutici e tossicità. In definitiva, le alterazioni della Gp-P possono contribuire all’insorgenza di gravi ADR o interazioni. Negli ultimi anni la ricerca in campo farmacologico ha avuto un ulteriore impulso proveniente dall’applicazione della genetica, non tanto la farmacogenetica quanto la farmacogenomica.

Questo tipo di ricerca si basa, piuttosto che sullo studio dei singoli geni, sui polimorfismi a singolo nucleotide, i cosiddetti SNPs (*single nucleotide polymorphisms*). In particolare, sono di estremo interesse i polimorfismi della glicoproteina P, delle subunità del citocromo P450 e dei recettori sui quali agiscono i farmaci. La genetica, infatti, ci consente di comprendere come mai ci sia una così ampia varia-

Tab. I. Substrati, inibitori e induttori del CYP3A4 e del CYP2D6.

Enzima	Substrati	Inibitori	Induttori
CYP3A4	Antidepressivi: clomipramina, venlafaxina, citalopram, mirtazapina. Ansiolitici non BDZ: buspirone Antipsicotici: aloperidolo, clozapina, risperidone, quetiapina, ziprasidone Benzodiazepine: diazepam, bromazepam Antiepilettici: carbamazepina, felbamato, tiagabina Calcio-antagonisti: diltiazem, nifedipina, verapamil Vari farmaci: eritromicina, claritromicina, terfenadina, astemizolo, ciclosporina, tamoxifene, amiodarone, chinidina	Antifungini: fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo Antidepressivi: fluvoxamina, nefazodone Succo di pompelmo Eritromicina	Rifampicina Carbamazepina Oxcarbazepina* Topiramato* Iperico Barbiturici Fenitoina Felbamato*
CYP2D6	Antiarritmici: flecainide, encainide, propafenone Antidepressivi: amitriptilina, imipramina, nortriptilina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, venlafaxina, mirtazapina, mianserina Antipsicotici: perfenazina, flufenazina, zuclopentixolo, aloperidolo, risperidone, olanzapina, clozapina Oppioidi: codeina, tramadolo -bloccanti: propanololo, metoprololo, timololo, pindololo Vari farmaci: debrisoquina, sparteina	Perfenazina Antiarritmici: propafenone, chinidina Antidepressivi: paroxetina, fluoxetina	Non conosciuti

* Induttori enzimatici deboli.

bilità nella risposta ai farmaci, sia in termini di risposta terapeutica che in termini di eventi avversi.

Nella nostra attività sul territorio è molto frequente riscontrare eventi avversi da farmaci, legati alle possibili interazioni farmaco-farmaco, o farmaco-alimento o farmaco-malattia. Spesso si riscontrano intossicazioni da digitale, specialmente in soggetti con ridotta funzionalità renale, parkinsonismo iatrogeno, per es. da uso di antipsicotici, orticaria, cadute (da ipotensione ortostatica per uso di -bloccanti, o da abuso di benzodiazepine, ipnoinducanti, ecc.). Riportiamo di seguito alcuni casi di interazioni da noi riscontrate.

Casi clinici di interazioni

Il primo caso riguarda l'insorgenza di allucinazioni ed agitazione psico-motoria derivanti dalla interazione tra venlafaxina e propafenone in una paziente anziana⁴. Una donna di 85 anni presentò allucinazioni visive, specialmente notturne, e agitazione psico-motoria dopo terapia con venlafaxina e propafenone. La *Naranjo probability scale* indicò una probabile relazione tra il trattamento

con venlafaxina e i disturbi psichiatrici. L'ipotesi di questa relazione era supportata dal fatto che le allucinazioni e l'agitazione psicomotoria si erano sviluppate dopo che il trattamento con venlafaxina era stato iniziato e che il miglioramento dei sintomi si era avuto dopo la sospensione del farmaco; inoltre era supportata dall'anamnesi negativa per psicosi o allucinazioni, dall'assenza di cause alternative e dalla presenza di evidenze obiettive. Nella nostra paziente, la concomitante somministrazione di propafenone e venlafaxina ha probabilmente determinato un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci, intensificando ulteriormente l'interazione propafenone-venlafaxina. È stato inoltre riportato che la venlafaxina è un substrato della glicoproteina P e del CYP2D6; il propafenone e i suoi due principali metaboliti sono inibitori di entrambi. Pertanto, ipotizziamo che, nella nostra paziente, il trattamento con propafenone possa determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di venlafaxina attraverso l'inibizione della glicoproteina P e del

CYP2D6, causando in tal modo un aumento degli eventi avversi comportamentali.

Il secondo caso riguarda l'insorgenza di delirium indotto da farmaci anticolinergici in un paziente anziano di 80 anni affetto da demenza senile tipo Alzheimer⁵. Il paziente, in seguito allo sviluppo di disturbi comportamentali e depressione, aveva iniziato un trattamento con aloperidolo, orfenadrina (anticolinergico per contrastare gli effetti extrapiramidali dovuti ad aloperidolo) ed amitriptilina (antidepressivo triciclico con proprietà anticolinergiche) per il disturbo dell'umore e il disturbo del sonno. Il paziente era anche trattato con un inibitore di pompa protonica, l'omeprazolo, in quanto affetto da malattia da reflusso gastroesofageo. Il paziente sviluppò acutamente un delirium iperattivo, caratterizzato da agitazione psicomotoria, specialmente notturna, sedazione e confusione diurna, allucinazioni e deliri di persecuzione. Questi sintomi peggiorarono rapidamente; la sospensione della terapia, l'idratazione e l'aggiunta di piccole dosi di quetiapina (25 mg) furono in grado di far regredire la sintomatologia nel giro di due giorni. Un'attenta analisi della terapia somministrata in precedenza dal consulente psichiatra rivelò alcune interazioni negative tra farmaci. Infatti, orfenadrina diminuisce l'attività del CYP2B6, 2C9 e 2D6, e parzialmente quelle del 2C19, 3A4 e 2A6, mentre l'amitriptilina è demetilata nel fegato dai CYP2C9, 2C19 e 3A4, mentre è idrossilata dal CYP2D6. L'omeprazolo è un inibitore del CYP2C19, uno dei citocromi coinvolti nel metabolismo dell'amitriptilina, cosicché nel nostro paziente, il possibile incremento dei livelli plasmatici di questo antidepressivo può aver potenziato le sue proprietà anticolinergiche.

Aspetti di buona pratica di somministrazione

Un approccio razionale al trattamento farmacologico dell'anziano consiste nella individualizzazione e semplificazione della terapia, scegliendo il farmaco più appropriato, partendo dalla dose più bassa ed aumentandola gradualmente. Ridurre il numero di farmaci per avere una migliore compliance e considerare le possibili interazioni pericolose è un ragionevole outcome. Alla fine del 2010 sono stati pubblicati i cosiddetti "Quaderni del Ministero della Salute" nell'ambito dei criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano ed è stato affrontato il problema della somministrazione dei farmaci in questa categoria di persone. A parte i già noti criteri di Beers, altri criteri di riferimento sono l'indice di appropriatezza dei farmaci (MAI), i test di screening per prescrizioni a persone anziane (STOPP - Screening Tool for Older Persons' Prescriptions); e per delineare i criteri per un corretto trattamento (START - Screening Tool to Alert Right Treatment Criteria) e l'indicazione dei farmaci che aumentano il rischio di cadute (FRID - Falls Risk Increasing Drugs). Il Drug Burden Inventory (DBI) e le scale per il rischio da farmaci anticolinergici sono state utilizzate per meglio definire il possibile rischio iatrogeno da farmaci inappropriati. Attualmente non esistono linee guida per fronteggiare le comorbidità dell'anziano; i criteri di Beers, definendo l'uso di farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano, unitamente ad una collaborazione multidisciplinare tra medici, farmacisti ed infermieri ed all'utilizzo di strumenti informatici, possono essere altri strumenti utili per una migliore definizione del rischio iatrogeno nell'anziano.

BIBLIOGRAFIA

- Gareri P, Marigliano NM, De Fazio S, et al. *La gestione del rischio iatrogeno nell'anziano*. Pratica Medica & Aspetti Legali 2010;4(1):7-18.
- World Health Organization. *International drug monitoring: the role of the hospital*. Technical report series n. 425. Ginevra, 1966.
- Mallet L, Spinewine A, Huang A. *The challenge of managing drug interactions in the elderly*. Lancet 2007;370:185-91.
- Gareri P, De Fazio P, Gallelli L, et al. *Venlafaxine-propafenone interaction resulting in hallucinations and psychomotor agitation*. Ann Pharmacother 2008;42:434-8.
- Gareri P, De Fazio P, Cotroneo A, et al. *Anticholinergic drug-induced delirium in an elderly Alzheimer's dementia patient*. Arch Gerontol Geriatr 2007;44(Suppl 1):199-206.

Simposio

FIBRILLAZIONE ATRIALE NELL'ANZIANO

MODERATORI: LUIGI PADELETTI (FIRENZE), FRANCO RENGO (NAPOLI)

La Fibrillazione Atriale nell'anziano: aspetti fisiopatologici e clinici peculiari

A.A. Bruni, G. Annoni

Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università di Milano-Bicocca e Clinica Geriatrica, AO San Gerardo, Monza, Italia

La Fibrillazione Atriale (FA) rappresenta la principale aritmia cardiaca sostenuta e la sua incidenza aumenta progressivamente con l'avanzare dell'età. Circa l'1% della popolazione adulta ne risulta affetta, ma il dato aumenta al 10% negli ultrasessantacinquenni¹. La popolazione geriatrica è pertanto il principale bersaglio di questa patologia caratterizzata, peraltro, da grande complessità clinica in relazione ai fisiologici processi di invecchiamento organico, alla comorbidità che condiziona non infrequentemente presentazioni atipiche della patologia. L'intersecarsi di questi fattori induce spesso il naufragio del modello biomedico tradizionale, basato sul concetto di malattia quale modificazione fisiopatologica di organi e apparati, per lasciare il posto al modello multidimensionale in cui la malattia è la risultante di fattori clinici, fisiologici, psicologici, cognitivi e sociali.

In effetti, un apparato che, certamente, è particolarmente esposto agli effetti dell'invecchiamento è quello cardiovascolare. Anche in assenza di fenomeni patologici clinicamente evidenti, il muscolo cardiaco va incontro ad un processo di involuzione caratterizzato da modificazioni morfo-funzionali la cui entità varia da individuo ad individuo in relazione alla presenza di fattori che possono accelerare e intensificare il "fisiologico" processo di invecchiamento. Tra questi, attenzione va posta, in particolare, alle eventuali patologie cardiache concomitanti e alle abitudini di vita (attività fisica ridotta, vita progressivamente sempre più sedentaria, alimentazione ipercalorica-iperlipidica con conseguente sovrappeso/obesità, assunzione di sale, abuso di tabacco, caffè, alcool) in grado di agire sull'apparato cardiovascolare attraverso effetti diretti ed interazioni reciproche. Le modificazioni strutturali cardiache connesse con la senescenza, in grado di modificare la genesi e la propagazione del ritmo cardiaco, comprendono una serie di alterazioni istopatologiche (diminuzione del numero dei miociti, ipertrofia cellulare dei miociti residui, au-

mento del collagene e del tessuto fibroso, accumulo di lipidi, lipofusina e amiloide e deposito di calcio) che inducono con maggiore probabilità lo sviluppo di una totale desincronizzazione dell'attività atriale e alla conseguente assenza della contrazione atriale stessa.

Oltre al processo d'invecchiamento sopra-descritto, nell'anziano è possibile identificare anche una serie di condizioni cliniche e farmacologiche che possono incrementare ulteriormente la prevalenza di questa aritmia. È noto, infatti, come nell'anziano coesistano patologie cardiache e non in grado di creare da un lato il substrato strutturale per lo sviluppo dell'FA (cardiopatía valvolare, cardiopatía ischemica, ipertensione arteriosa) e dell'altro il fattore d'innescò, e di eventuale mantenimento, dell'aritmia stessa (squilibri elettrolitici, ipertiroidismo misconosciuto). Sostanzialmente la polipatologia e la polifarmacoterapia, s'intersecano inevitabilmente con l'invecchiamento fisiologico del cuore creando un complesso substrato in grado di permetterne l'insorgenza e poi sostenerla nel tempo.

Dal punto di vista clinico i sintomi dell'FA nell'anziano sono estremamente eterogenei spaziando dalla completa asintomaticità alla presenza di manifestazioni cliniche anche estremamente severe.

La FA asintomatica, a differenza di quanto avviene nel giovane, è un'entità nosologica poco definita. Nel paziente geriatrico è più spesso utilizzato il termine di "FA non databile" in quanto la certezza di una vera assenza sintomatologica è difficile da stabilire considerando sia la diffusa disattenzione dell'anziano nei confronti di sintomi cardio-pneumologici, spesso considerati manifestazioni "intrinseche" dell'invecchiamento, sia per la possibile presenza di deterioramento cognitivo e depressione che alterano da un lato la possibilità di ricostruire la storia sintomatologica dell'aritmia e dall'altro la percezione dell'aritmia stessa. La non databilità della FA implica scelte terapeutiche peculiari, soprattutto in relazione alla scarsa probabilità di ottenere un ripristino del ritmo sinusale.

La FA sintomatica presenta nella popolazione geriatrica un corredo sintomatologico che varia in base alla risposta ventricolare, allo stato funzionale sottostante del cuore e alla durata dell'aritmia. I sintomi associati alla comparsa di FA includono la rapida frequenza cardiaca, spesso percepita come cardiopalmo, dolore toracico, dispnea da sforzo e astenia. Occasionalmente l'unica manifestazione della FA è rappresentata da vertigini o sincope, associate alla pausa che intercorre fra il termine della FA e la ripresa del ritmo sinusale, soprattutto nei pazienti anziani affetti da anomalie del sistema di conduzione ove la comparsa di tachicardia può essere seguita da fasi di riassetto del ritmo specie se sussiste una pre-esistente disfunzione del nodo del seno o una cardiopatía strutturale ostruttiva.

In alcuni casi, inoltre, proprio per la maggiore fragilità tipica dell'anziano, la FA può manifestarsi già all'esordio con l'insorgenza di una complicanza che può essere di ordine embolico o emodinamico (come aggravamento di uno scompenso cardiaco legato ad una cardiopatía sottostante).

Le complicanze trombo-emboliche della FA sono più frequenti e più gravi negli anziani. In oltre il 70% dei casi gli eventi riguardano il distretto cerebrale: pertanto lo stroke rappresenta la più drammatica e frequente manifestazione embolica della FA. Almeno il 15% di tutti gli ictus ischemici e più di un terzo degli ictus nell'anziano sono associati alla FA. Nell'ambito degli stroke cardio-embolici, che

costituiscono il 15-20% di tutti gli ictus ischemici, il 45% di questi si verifica in pazienti con FA non valvolare. Negli individui anziani lo stroke associato alla FA è spesso esteso, gravato da un'elevata mortalità in fase acuta e con esiti spesso invalidanti. Tuttavia anche gli eventi cerebrovascolari asintomatici sono estremamente dannosi per l'encefalo in quanto possono contribuire allo sviluppo di una demenza vascolare e al peggioramento delle funzioni cognitive nei pazienti con FA.

Le complicanze emodinamiche associate alla FA possono essere attribuite sia ad un'eccessiva risposta ventricolare sia al venir meno del contributo atriale alla portata cardiaca, che nell'anziano può ammontare anche al 40-45% (contro il 15-25% delle età antecedenti). Lo scompenso cardiaco e l'EPA da FA sono spesso causa di ospedalizzazione del paziente anziano che, presentando riserve emodinamiche limitate, subisce gravi conseguenze cliniche in seguito alla nuova comparsa di FA in un cuore precedentemente in ritmo sinusale o in seguito all'incremento repentino della risposta ventricolare nei casi di FA pre-esistente².

Le gravi complicanze della FA implicano la necessità di un idoneo trattamento farmacologico tenendo presente che il corretto comportamento terapeutico del paziente anziano affetto da FA non può prescindere da un'attenta valutazione clinica ed anche multidimensionale che prenda in considerazione da un lato la sintomatologia contingente e dall'altro le condizioni cognitive, sociali e patologiche pre-esistenti al fine di individuare un programma personalizzato. La scelta terapeutica si basa pertanto su Linee Guida Internazionali adattandone tuttavia i dettami alla peculiarità dei singoli casi geriatrici ove le interazioni farmacologiche, il grado di autonomia funzionale, la cognitivtà e la rete socio-assistenziale possono rendere inutili o addirittura dannosi provvedimenti ritenuti indispensabili nei pazienti più giovani.

Attraverso un'adeguata stratificazione del rischio individuale è possibile stabilire quali pazienti siano a maggior rischio di complicanze tromboemboliche ed emodinamiche e scegliere la migliore strategia di controllo del ritmo cardiaco e di anticoagulazione.

Nei pazienti anziani la strategia di controllo della risposta ventricolare viene spesso preferita in quanto il riscontro della FA è frequentemente del tutto casuale. La FA non databile, presente cioè da un tempo indefinito, è meno sensibile ad una cardioversione e anche qualora si riuscisse a ripristinare un ritmo sinusale la probabilità di una recidiva è estremamente elevata, soprattutto nel paziente con più di 65 anni ove spesso è presente una cardiopatía sottostante in grado di supportare la comparsa e il mantenimento della FA.

La prevenzione delle complicanze tromboemboliche rappresenta un punto cruciale nel paziente geriatrico con FA. La presenza di questa aritmia può infatti rappresentare la causa di peggioramenti sostanziali sulle performance cognitive e motorie in pazienti che spesso presentano già, in relazione all'età avanzata, limitazioni e invalidità in questi ambiti. L'anticoagulazione a lungo termine rappresenta pertanto forse il punto maggiormente critico dal punto di vista terapeutico. Attualmente viene indicato l'utilizzo della terapia anticoagulante orale in tutti i pazienti affetti da FA che presentino fattori di rischio per tromboembolismo sia che si tratti di pazienti in terapia antiaritmica sia in pazienti precedentemente cardiovertiti elettricamente o con ablazione a radiofrequenza³. A dispetto di

questa forte evidenza di efficacia della terapia antitrombotica, essa risulta di fatto sottoutilizzata tra i pazienti con FA. La riluttanza da parte dei medici alla prescrizione della TAO nella popolazione anziana è la risultante di diversi fattori che sono parte integrante della valutazione complessiva del paziente⁴. L'indice di CHADS₂ individua i principali fattori di rischio tromboembolico (Congestive heart failure, Hypertension, Age > 75 anni, Diabete Mellito e Stroke o TIA precedenti) attraverso l'attribuzione di un punto per i primi 4 items e 2 punti per l'ultimo item. Un paziente viene considerato ad alto rischio se presenta un punteggio uguale o maggiore di 2 e in questo caso è fortemente indicato l'utilizzo della TAO. Un punteggio pari a 1 è considerato invece la "zona grigia" ove l'evidenza scientifica in termini di mortalità ed efficacia non ha mostrato una superiorità della TAO sulla terapia antiaggregante. Viceversa con un punteggio minore di 1 è indicata la sola terapia antiaggregante. È evidente come il semplice dato anagrafico dei pazienti anziani attribuisca automaticamente un punteggio tale da porre la necessità di scegliere tra TAO e non TAO. Inoltre gli altri fattori di rischio presi in considerazione dal CHADS₂ sono tutt'altro che rari nel paziente geriatrico, risultando implicito che, seguendo questo tipo di valutazione, un'elevatissima percentuale di pazienti anziani con FA necessita della TAO. In aggiunta alle difficoltà pratiche nell'utilizzo della TAO, non va dimenticata la necessità di effettuare controlli seriati dell'INR che spesso per pazienti con limitazione nella loro autonomia o affetti da deterioramento cognitivo rappresenta un impegno da non sottovalutare e implica necessariamente un difficile raggiungimento sia della compliance terapeutica sia di un buon livello di sicurezza. Appare quindi centrale, anche in questa scelta terapeutica, un'adeguata valutazione del paziente sia dal punto di vista prettamente clinico e farmacologico sia soprattutto dal punto di vista funzionale, sociale e cognitivo così da consentire un'adeguata stratificazione del rischio che permetta di effettuare la scelta terapeutica più efficace e con il minimo rischio per ciascun paziente.

Tale scenario potrebbe tuttavia subire delle modificazioni in relazione alla recente approvazione (aprile 2011) da parte dell'EMA (European Medicines Agency) all'utilizzo del Dabigatran nella FA⁵

BIBLIOGRAFIA

- Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. *A randomised controlled trial and cost-effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study*. Health Technol Assess 2005;9:1-74.
- Lip GY, Tse HE. *Management of atrial fibrillation*. Lancet 2007;370:604-18.
- Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, et al. *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guideline and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guideline*. Eur Heart J 2006;27:1979-2030.
- Guo Y, Wu Q, Zhang L, et al. *Antithrombotic therapy in very elderly patients with atrial fibrillation: is it enough to assess thromboembolic risk?* Clin Interv Aging 2010;5:157-62.
- Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 *ACCF/AHA/HRS. Focused Update on the Management of Patients with Atrial Fibrillation (Update on Dabigatran)*. J Am Coll Cardiol 2011;57:1330-7.

I nuovi farmaci anticoagulanti

G. Fabbri, A.P. Maggioni

Centro Studi ANMCO, Firenze

La presenza di fibrillazione atriale (FA), aritmia la cui prevalenza aumenta con l'età, è un predittore indipendente di eventi tromboembolici ed, in particolare di eventi cerebrali che costituiscono più dell'80% degli eventi embolici sistemici in corso di FA. L'incidenza di stroke, in questi pazienti, può essere significativamente ridotta effettuando una corretta profilassi antitrombotica con i farmaci antagonisti della vitamina K oppure, a seconda della stratificazione del rischio, con gli antiaggreganti, sostanzialmente ASA. L'uso di questi farmaci, nel mondo reale, non è, però, adeguato a quanto suggerito dalle linee guida internazionali¹.

Gli aspetti che maggiormente condizionano uno scarso utilizzo degli anticoagulanti orali sono il rischio emorragico, le interazioni farmacologiche e nutrizionali e la compliance dei pazienti, tutti aspetti influenzati sia dall'età che dalla presenza di comorbidità.

Lo studio ATA AF è stato condotto da Maggio a Luglio 2010 in Italia in una popolazione non selezionata di pazienti con FA con lo scopo di descrivere il profilo clinico, le strategie antiaritmiche ed antitrombotiche utilizzate in reparti di Cardiologia (C) e di Medicina Interna (MI) in Italia. Sono stati arruolati 7148 pazienti sia ambulatoriali che ospedalizzati da 360 centri (164 C e 196 MI). I pazienti gestiti dalle MI erano più anziani, più spesso di sesso femminile e con una più elevata presenza di comorbidità sia tipo cardiovascolare che non cardiovascolare. Anche la presenza di deficit cognitivo o demenza e di disabilità con necessità di assistenza era riscontrata più frequentemente nei pazienti delle MI. Una FA permanente era presente nel 49,1% dei pazienti, una persistente nel 23,6% ed una parossistica nel 24,0%. La FA di tipo permanente era più spesso rilevata nei pazienti delle MI (63,4% vs. 37,8%, $p < ,0001$) mentre la persistente era riscontrata più frequentemente nei pazienti cardiologici (9,9% vs. 37,8%, $p < ,0001$). Gli anticoagulanti orali erano prescritti nel 58,8% dei pazienti, più frequentemente in C che in MI (67,0% vs. 49,1%, $p < ,0001$). Nei pazienti con FA non valvolare, nei quali il trattamento anticoagulante orale era prescritto nel 55,5%, è stata fatta una valutazione del profilo di rischio tromboembolico attraverso gli score CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc e del rischio emorragico attraverso il Bleeding score (HASBLED modificato, non essendo possibile valutare nella casistica la labilità dei valori di INR). Nei pazienti gestiti dalle MI il rischio tromboembolico risultava più elevato di quello dei pazienti delle C (75,3% dei pazienti con CHADS₂ ≥ 2 vs. 53,1% in C, $p < ,0001$), così come il rischio emorragico con uno score ≥ 3 nel 28,4% dei casi complessivi (41,9% nelle MI vs. 15,8% nelle C, $p < ,0001$). La prescrizione di anticoagulanti orali (59,7% nelle C e 40,3% nelle MI, $p < ,0001$) non era significativamente diversa nei pazienti con CHADS₂ = 1 o CHADS₂ ≥ 2 ed era solo leggermente inferiore nei pazienti con CHADS₂ = 0 (Fig. 1). La prescrizione di ACO non appare, dunque, correlata al livello di rischio tromboembolico a testimonianza del fatto che le raccomandazioni delle linee guida non sono state recepite nella pratica clinica quotidiana. La mancata relazione tra score di rischio e prescrizione di anticoagulanti emerge anche dal sovrautilizzo di questi farmaci riscontrato nei pazienti a basso rischio nei quali questo tipo di trattamento non dovrebbe

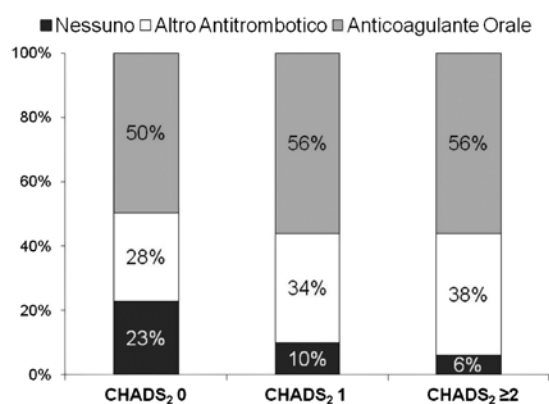


Fig. 1. Trattamenti antitrombotici per CHADS₂ score nei 4845 pazienti con FA non valvolare.

apportare nessun beneficio in termini di incidenza di tromboembolismo. All'analisi multivariata i principali predittori indipendenti di mancata prescrizione di anticoagulanti erano l'età avanzata, la necessità di assistenza e la presenza di deficit cognitivo ed il tipo di FA.

Evidenze relative ai nuovi antitrombotici

L'inibitore diretto della trombina dabigatran e gli inibitori del fattore Xa rivaroxaban e apixaban sono stati recentemente studiati, in termini di efficacia e sicurezza, in grandi trial di confronto con il warfarin: dabigatran (RE-LY)² ha dimostrato di essere in grado di ridurre significativamente la frequenza di stroke ed embolia sistemica (150 mg 1,1%/anno vs. 1,7%, $p < 0,001$), nella stessa direzione vanno i risultati ottenuti con il rivaroxaban (ROCKET AF)³ in cui la frequenza annuale di stroke o embolia sistemica è stata di 1,7% vs. 2,2% nei pazienti trattati con warfarin (HR 0,79 95%CI 0,66-0,96, $p < 0,001$ per la non inferiorità). Infine anche apixaban (ARISTOTLE)⁴ ha dimostrato di ridurre in maniera significativa l'incidenza di stroke ed embolia sistemica nei confronti del warfarin (1,27% anno vs. 1,60% anno; HR 0,79 95%CI 0,66-0,95, $p < 0,001$ per la non inferiorità e $p < 0,01$ per la superiorità). In questi trial c'è stata anche una tendenza alla riduzione delle emorragie, in particolare delle quelle intracraniche.

In conclusione il quadro, che emerge anche dallo studio ATA AF, è quello di una gestione della FA basata più sulla esperienza clinica che sulle evidenze; è possibile che i nuovi antitrombotici, efficaci e più maneggevoli, riescano a modificare i comportamenti clinici. Un punto sicuramente critico, in un'area ricca di innovatività, sarà sicuramente quello dei costi di questi nuovi farmaci non ancora ben definiti.

BIBLIOGRAFIA

- Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, et al. *Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J 2010;31:2369-429.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. *RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
- Patel RM, Mahaffey KW, Garg J et al.; ROCKET AF Steering Committee for the ROCKET AF Investigators. *Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation*. N Engl J Med 2011;365:883-91.

⁴ Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al.; ARISTOTLE Committees and Investigators. *Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation*. N Engl J Med 2011;365:981-92.

Simposio

IL DOLORE CRONICO NELL'ANZIANO

MODERATORI: NICCOLÒ MARCHIONNI (FIRENZE), STEFANO M. ZUCCARO (ROMA)

Il dolore cronico dell'anziano: nuove opzioni terapeutiche

P. Sacerdote

Dipartimento di Farmacologia Chemioterapia e Tossicologia medica, Università di Milano

Il trattamento farmacologico del dolore cronico nell'anziano appare particolarmente complesso: da una parte esistono infatti dei problemi condivisi da tutti i trattamenti farmacologici nel paziente anziano, e dall'altra sono presenti elementi specifici correlati al riconoscimento e alla presenza del dolore.

Il dolore è molto frequente nella popolazione anziana, arrivando ad una prevalenza del 49-84% nei soggetti ricoverati in istituti.

La percezione della intensità del dolore non sembra ridursi con l'età, anzi gli anziani possono percepire maggiormente rispetto ai giovani il dolore, ma lo riferiscono meno, perché convinti che sia un fenomeno fisiologico legato all'invecchiamento. Le patologie associate, il deficit cognitivo e sensoriale e la presenza di depressione sono fattori che fanno sottostimare all'anziano il dolore.

Gli anziani sono meno consapevoli delle strategie terapeutiche esistenti per alleviare il dolore e hanno timore ad aggiungere analgesici alle terapie in atto.

La morbilità dovuta al dolore è alta e si associa a maggiore dipendenza nelle attività quotidiane, minore partecipazione alle attività ricreative e maggiore prevalenza di ansia e depressione.

Accanto a questi aspetti specifici, come per tutti i trattamenti farmacologici devono essere ribaditi alcuni concetti fondamentali.

Prima di tutto si deve considerare l'eterogeneità del processo di invecchiamento, per cui l'età cronologica non corrisponde necessariamente all'età biologica. Siamo infatti di fronte ad un ampio spettro di tipologia di soggetti, con ad un estremo soggetti con problemi medici limitati e all'altro individui fragili e vulnerabili. Ovviamente all'interno degli estremi dobbiamo trattare spesso pazienti con caratteristiche intermedie. Sicuramente la presenza di multimorbilità (2 o più patologie concomitanti), di politrattamento e dell'alterazione dei processi alla base della farmacocinetica rendono difficile il trattamento nell'anziano.

Anche nell'anziano il trattamento del dolore cronico da moderato a severo non può prescindere dall'utilizzo dei farmaci oppiacei. Gli oppioidi hanno rappresentato il cardine del trattamento del dolore da millenni, e lo sono ancora oggi. La morfina, la codeina e la tebaina sono gli alcaloidi naturali presenti nel lattice dal papavero da oppio, isolati per la prima volta nel 1806.

Questi principi attivi sono stati modificati dando origine ad una serie di derivati semisintetici, quali l'eroina, l'idromorfone, l'ossicodone, la buprenorfina e altri. Sono stati sintetizzati anche analoghi sinte-

tici tra i quali ricordiamo il metadone, il fentanil, la meperidina, il tramadolo. Il clinico ha quindi a disposizione numerose molecole da utilizzare per il trattamento del dolore.

Tutti questi farmaci agiscono in quanto mimano l'effetto di sostanze naturali, i peptidi oppioidi endogeni.

Il target fisiologico sia degli oppioidi endogeni sia di quelli esogeni sono tre tipi di recettori accoppiati a proteine G: i recettori μ , κ , δ . I recettori oppioidi tramite l'accoppiamento a proteine G inibiscono l'adenilato ciclasi, aumentano le correnti al potassio, inibiscono l'attività dei canali al calcio, modulano il turnover degli inositoli e attivano le MAP chinasi (mitogen activated protein kinase). Queste azioni hanno come effetto l'inibizione del rilascio di neurotrasmettitori e la modificazione dell'eccitabilità dei neuroni e culminano nell'attenuazione dell'attività neuronale.

Oltre all'analgesia, gli oppioidi hanno una serie di effetti farmacologici che possono diventare collaterali durante la terapia. Diversamente però da un'altra classe di farmaci utilizzati nella terapia antalgica, i farmaci analgesici non steroidei (FANS), gli oppioidi non inducono danno d'organo.

Alcuni sintomi indesiderati possono comparire all'inizio della terapia per poi scomparire per il rapido sviluppo di tolleranza, tipico esempio sono la nausea e il vomito. Altri come la stipsi permangono per la durata della terapia e necessitano un trattamento adeguato.

Al contrario di quanto avviene per gli oppiacei assunti per abuso quali l'eroina, è molto raro il verificarsi di dipendenza psicologica durante un trattamento con oppioidi per il dolore cronico.

Gli oppioidi possono essere assunti secondo varie vie di somministrazione. Sebbene la via orale rimanga quella di elezione, particolarmente interessante e utile per la terapia del dolore cronico sia da cancro sia non oncologico risulta essere la via transdermica. L'utilizzo di dispositivi transdermici permette, infatti, un rilascio controllato di farmaco, con concentrazioni plasmatiche stabili che evitano effetti avversi che si possono verificare al picco di assorbimento, evitando inoltre il metabolismo da primo passaggio. La qualità di vita per il paziente e la compliance risultano migliori.

La risposta individuale ai diversi oppioidi è soggetta ad una notevole variabilità dovuta a vari fattori: assetto genetico del singolo paziente, l'eziopatogenesi del dolore e le caratteristiche farmacologiche della singola molecola.

A questo proposito gli studi sperimentali stanno individuando nuovi meccanismi molecolari degli oppioidi che potrebbero aiutare nella scelta del farmaco giusto per ciascun paziente.

Tapentadolo è un analgesico innovativo, in quanto la sua attività analgesica è dovuta ad un duplice meccanismo d'azione: l'agonismo sul recettore μ tipico di tutti gli oppiacei e il potenziamento del sistema noradrenergico attraverso il blocco della ricaptazione del neurotrasmettitore. I due meccanismi sinergizzano per raggiungere un elevato effetto analgesico, superiore a quello che ci si sarebbe aspettato dalla sola attivazione del recettore μ . Inoltre la presenza di una componente noradrenergica diventa particolarmente rilevante nel dolore neuropatico, nel quale è riconosciuto un importante controllo inibitorio discendente esercitato da noradrenalina.

Quindi mentre tutti i farmaci oppiacei già in uso derivano tutta la loro azione analgesica dalla loro capacità di legarsi e attivare i recettori per gli oppiacei, in particolare il μ , nell'effetto analgesico di tapentadolo

si potrebbe dire che, a parità di effetto analgesico, la componente oppiacea ha un peso inferiore, in quanto l'attività analgesica è sostenuta anche dalla stimolazione del sistema noradrenergico.

Questa caratteristica diventa fondamentale quando si prendono in considerazione gli effetti collaterali tipici degli oppiacei. Considerando infatti il "minor peso" della stimolazione nell'effetto analgesico di tapentadolo, gli effetti collaterali osservati risultano inferiori a quelli presenti durante un trattamento con tutti gli altri farmaci oppiacei. Proprio dall'attivazione del recettore μ derivano sia gli effetti gastrointestinali quali la nausea, il vomito, la stipsi sia quelli a carico del sistema nervoso centrale come la sedazione. Sempre per questo motivo, durante un trattamento prolungato con tapentadolo, si osserva uno sviluppo di tolleranza rallentato in confronto a morfina.

Gli aspetti farmacodinamici e farmacocinetici degli oppiacei sono strettamente correlati. In particolare, negli ultimi anni è emersa l'importanza del ruolo del metabolismo degli oppiacei nel determinarne sia l'analgesia sia gli effetti avversi.

Per quanto riguarda tapentadolo, deve essere sottolineato che questo farmaco viene metabolizzato tramite glucuronidazione a livello epatico, senza un coinvolgimento dei citocromi. Come concetto generale si può affermare che un farmaco che non viene metabolizzato dai citocromi ha un minor rischio di variabilità di risposta interindividuale ed un minor potenziale di interazioni.

Tapentadolo inoltre non è substrato per la glicoproteina P, supportando il concetto che può essere facilmente somministrato nel paziente polimedcato.

Inoltre, al contrario di altri oppiacei quali morfina e ossicodone, in seguito alla biotrasformazione non sono presenti metaboliti attivi. L'assenza di metaboliti attivi è un fattore molto positivo in caso di eventuale compromissione della funzionalità renale, in quanto, nel caso di accumulo dei metaboliti stessi, questi non esercitano alcuna azione farmacologicamente rilevante e potenzialmente tossica.

In conclusione il profilo farmacodinamico e farmacocinetico di tapentadolo dimostra che il farmaco è attivo in diversi tipi di dolore, possiede una tollerabilità superiore agli oppiacei classici, un basso potenziale di interazioni farmacologiche e una certa sicurezza in caso di funzionalità renale alterata. Queste caratteristiche lo rendono molto promettente per il trattamento del dolore cronico nel paziente anziano.

Simposio Glisten Group

LA SARCOPENIA: GRUPPO LAVORO ITALIANO SARCOPENIA – TRATTAMENTO E NUTRIZIONE

MODERATORI: FRANCESCO LANDI (ROMA), MAURIZIO MUSCARITOLI (ROMA), MAURO ZAMBONI (VERONA)

Marker biologici

P. Abete, A. Langellotto, G. Gargiulo, A. Magliocca, C. Basile, C. Mastrobuoni, E. Salsano*, L. Guadagno*, F. Cacciatori**, F. Rengo***

*Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche; *Cattedra di Geriatria, Università degli Studi di Napoli "Federico II"; **Istituto Scientifico di Campoli/Telesse, Fondazione "Salvatore Maugeri", IRCCS, Benevento, Italy*

La sarcopenia è definita come la perdita involontaria di massa, forza e funzione muscolare ed è causa fondamentale di disabilità. È stato

dimostrato che dopo il trentesimo anno di età si verifica una perdita di circa il 3-5% di massa muscolare per decennio, accentuandosi in maniera progressiva con l'avanzare dell'età. L'eziologia della sarcopenia non è chiara, anche se diversi meccanismi sono stati proposti, tra cui la denervazione permanente con conseguente perdita di contatto tra nervo e fibre muscolari, mutazioni del DNA mitocondriale conseguente al danno ossidativo, riduzione del reclutamento di cellule satelliti. La sarcopenia, inoltre, può essere determinata da altri meccanismi, quali l'alterata funzione endocrina, la malnutrizione e l'infiammazione cronica. Tali meccanismi possono essere monitorizzati con biomarcatori sierici con diversa possibilità di realizzazione e che ne rendono possibile l'utilizzo nella pratica clinica (Tab. I) ¹.

Biomarker ormonali

Nell'uomo diversi sistemi ormonali mostrano un graduale declino dell'attività con l'invecchiamento, come dimostrato dalla riduzione di concentrazione sierica di ormoni bioattivi. Di particolare interesse per sarcopenia è la diminuzione livelli circolanti di ormoni anabolici muscolari come il testosterone, il deidroepiandrosterone (DHEA), gli estrogeni, l'ormone della crescita (GH) e l'Insulin-Growth Factor I e II. Anche variazioni di concentrazioni degli ormoni tiroidei sono stati correlati con il fenotipo sarcopenico come una riduzione del TSH e della triiodotironina (T3). Nella sarcopenia con obesità, infine, si riscontrano elevati livelli di insulina associati a bassi livelli di leptina ².

Biomarkers nutrizionali

La malnutrizione è stata associata a ridotti livelli di forza e massa muscolare e di conseguenza ad un elevato rischio di disabilità e

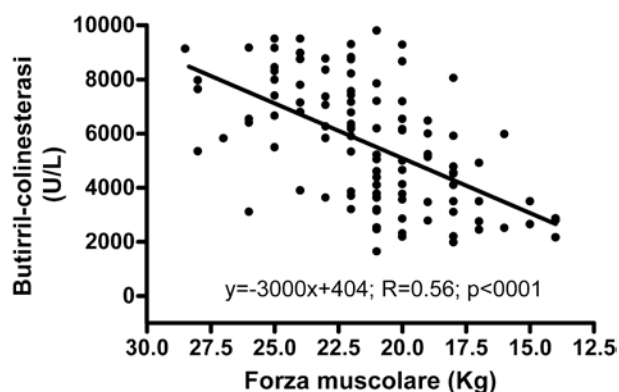


Fig. 1. Relazione lineare tra forza muscolare (kg) e livelli di butirril-colinesterasi (CHE, U/L).

mortalità. Dei biomarcatori della malnutrizione (albumina, pre-albumina, transferrina e colesterolo), l'albumina è stata la più ampiamente studiata in quanto un ridotto livello plasmatico (< 3,8 gr) è in grado di predire la mortalità in soggetti anziani associandosi ad una riduzione significativa della massa muscolare. La transferrina è un indicatore più sensibile per la sua più breve emivita ma è inaffidabile in condizioni quali le infezioni croniche e le malattie epatiche ³.

Biomarkers di infiammazione

L'invecchiamento è associato ad un aumento dei livelli di citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina-6 ed il fattore di necrosi tumorale (TNF-), che svolgono un ruolo centrale nella produzione epatica della proteina C-reattiva. In soggetti anziani, elevati livelli di interleuchina-6 e proteina C-reattiva sono stati associati ad un rischio maggiore di 2-3 volte di perdere oltre il 40% della forza del muscolo in 3 anni ⁴. Alcune evidenze hanno dimostrato, inoltre, che l'attività di esterasi plasmatiche non si modifica con l'età ma presenta uno stretto rapporto con l'infiammazione cronica: in pazienti anziani fragili istituzionalizzati sono stati rilevati ridotti livelli di butirril-colinesterasi in associazione con marker infiammatori quali la PCR, la interleuchina-6 ed il TNF-. Nella Figura 2 è rappresentato il rapporto lineare esistente tra la forza muscolare ed i livelli di butirril-colinesterasi in una popolazione di pazienti anziani ospedalizzati ⁵.

Conclusioni

Dall'analisi della letteratura e dalla valutazione dei nostri risultati si può concludere che alcuni indici ormonali, nutrizionali e di infiammazione cronica ben si correlano con lo stato di sarcopenia nel soggetto anziano. In particolare la butirril-colinesterasi, indice biochimico di facile realizzazione e presente nei dati biochimici di routine, ben si correla con lo stato di sarcopenia età-correlato e potrebbe rappresentare un indice prognostico estremamente efficace nell'allocazione delle risorse per la gestione del paziente anziano con sarcopenia.

BIBLIOGRAFIA

- Rosenberg IH. *Sarcopenia: origins and clinical relevance*. Clin Geriatr Med 2011;27:337-9.
- Chahal HS, Drake WM. *The endocrine system and ageing*. J Pathol 2007;211:173-80.

Tab. I. Biomarcatori di sarcopenia.

Ambito	Biomarcatore	Modifica
Ormonale	Testosterone	↓
	Deidroepiandrosterone (DHEA)	↓
	Estrogeni	↓
	Ormone della crescita (GH)	↓
	Insulin-like-Growth Factor (IGF) I e II	↓
	TSH	↓
	T3	↓
	Insulina	↑
	Leptina	↓
Nutrizionale	Albumina	↓
	Pre-albumina	↓
	Transferrina	↓
	Colesterolo	↓
Infiammazione	Proteina C-reattiva (PCR)	↑
	Interleuchina-6 (IL-6)	↑
	Interleuchina-15 (IL-15)	↑
	Fattore di necrosi tumorale (TNF-),	↑
	Butiril-colinesterasi	↓

³ Fujita S, Volpi E. *Nutrition and sarcopenia of ageing*. Nutr Res Rev 2004;17:69-76.

⁴ Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. *Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength*. Am J Med. 2006;119:526.e9-17.

⁵ Hubbard RE, O'Mahony MS, Calver BL, et al. *Plasma esterases and inflammation in ageing and frailty*. Eur J Clin Pharmacol 2008;64:895-900.

Lettura

La stipsi cronica nell'anziano

A. Pilotto*, M. Franceschi**, K. Rossi***

* *Unità Operativa Geriatria, Azienda ULSS 16 Padova, Ospedale "S. Antonio", Padova*; ** *Servizio Endoscopia ULSS 4 Alto Vicentino, Schio-Thiene (VI)*; *** *Scuola di Specializzazione in Geriatria, Università di Padova*

Definizione

Secondo i criteri definiti recentemente dal gruppo di lavoro di esperti internazionali riunitosi a Roma nell'ambito della Consensus Conference sui Disturbi Funzionali dell'Intestino¹, la diagnosi di stipsi cronica viene posta quando in un periodo di tempo di almeno tre mesi (nel corso dell'ultimo semestre) sono soddisfatti i seguenti requisiti:

1. la presenza di due o più condizioni (in almeno il 25% delle scariche) quali:
 - sforzo nella defecazione;
 - presenza di feci dure o fecalomi;
 - sensazione di incompleta evacuazione;
 - sensazione di ostruzione o blocco ano-rettale;
 - necessità di ricorrere a manovre manuali per l'evacuazione;
 - meno di tre scariche alla settimana;
2. evacuazioni rare in assenza di impiego di lassativi;
3. esclusione della diagnosi di colon irritabile.

Altri sintomi come emissione rettale di muco, gonfiore o tensione addominale, alterata consistenza delle feci, possono essere presenti ma non sono elementi sintomatologici fondamentali.

Prevalenza

La maggior parte degli studi epidemiologici dimostrano una prevalenza di stipsi cronica nei soggetti anziani che raggiunge il 50%; la prevalenza è ancora più elevata nei soggetti anziani istituzionalizzati dove è stato riportato un uso quotidiano di lassativi sino al 74%². Uno studio italiano condotto su 5.387 soggetti anziani ambulatoriali (SOFIA Project) valutati mediante il Gastrointestinal Symptoms Rating Scale (GSRS) ha riportato una prevalenza totale di stipsi, definita secondo i criteri di Roma, del 24%³. La prevalenza di stipsi risulta significativamente più elevata nelle donne rispetto agli uomini ($M = 19,9\%$ vs. $F = 27,2\%$, $p = 0,0001$), aumenta con l'avanzare dell'età (65-69 anni = 32,6%, > 85 anni = 63,7%, $p = 0,0001$) e con l'incremento del numero di farmaci assunti: infatti passa da un 27% nei soggetti che non assumevano farmaci sino ad un 71% nei soggetti in terapia con più di 7 farmaci/die. Dallo stesso studio emerge che la prevalenza di stipsi aumenta significativamente con l'aumentare della disabilità valutata con le attività basali e strumentali della vita quotidiana (ADL, IADL)³.

Cause nell'anziano

I meccanismi fisiopatologici della stipsi cronica vengono classicamente suddivisi in:

1. *stipsi da rallentato transito*: che determina una mancata progressione del contenuto gastrointestinale e può essere conseguenza di alterazioni delle strutture neuro-muscolari intestinali;
2. *stipsi da ridotta sensibilità rettale*, a sua volta legata a stasi rettale e/o abuso di lassativi, oppure condizione primitiva che determina o aggrava una stipsi;
3. *stipsi da dissinergia addomino-pelvica* per mancata coordinazione dei muscoli del pavimento pelvico che non si rilasciano o addirittura presentano una contrazione paradossa.

I fattori più comuni che si associano alla presenza di stipsi nell'anziano sono:

1. lesioni organiche ano-rettali e/o del colon: emorroidi, ragadi anali, fistole e stenosi ano-rettali, prolasso rettale, rettocele, stenosi del colon;
2. malattie sistemiche come diabete mellito, ipotiroidismo, ipercalcemia, ipomagnesemia, uremia, morbo di Parkinson, ictus e malattia cerebrovascolare cronica, sclerosi multipla, danno midollare (traumatico/neoplastico), miopatie, connettiviti, ansia, depressione e demenza;
3. l'uso di farmaci quali antiacidi, anticolinergici, antidepressivi, antistaminici, Ca^{++} antagonisti, supplementi di calcio, diuretici, clonidina, levodopa, psicotropi, anticonvulsivanti, oppioidi, FANS, sali di ferro;
4. stili di vita caratterizzati da scarsa mobilitazione, scarso introito di fibre, liquidi e calorie con la dieta⁴.

Trattamento della stipsi cronica

Comunemente il trattamento della stipsi cronica prevede il suggerimento di modifiche comportamentali e dietetiche come supplementazione di fibre, aumento dell'introito idrico, aumento dell'attività fisica: per tali misure tuttavia non esistono rigorosi studi clinici controllati che supportino la loro efficacia specificamente nei soggetti anziani.

Quando le norme comportamentali non sono sufficienti a contrastare la stipsi è indicato l'impiego di lassativi.

Classicamente i farmaci lassativi vengono suddivisi in⁵:

1. *Lassativi di massa*. La loro azione si esplica aumentando il volume del contenuto intestinale che induce una risposta motoria propulsiva intestinale; l'effetto lassativo è di tipo non irritante sul colon. In questa categoria sono comprese la fibra naturale più comune (crusca), fibre "medicinali" come lo psillio, l'hispa-ghula, la pectina, la gomma di karaya e polimeri sintetici come il polycarbophyl (cellulosa modificata). I pazienti con stipsi da transito rallentato o disfunzione ano-rettale possono non trarre beneficio da questi lassativi. Per essere efficaci, tali preparati vanno assunti assieme ad un'adeguata quantità di acqua; per questo spesso la compliance da parte del paziente anziano per questi farmaci può essere ridotta. In ogni caso va segnalato che un loro uso prolungato può ostacolare l'assorbimento di minerali come calcio, ferro, fosforo e zinco.
2. *Lassativi lubrificanti ed emollienti*. Sono oli non digeribili, come ad esempio l'olio di vaselina, per uso orale o rettale, che lubrificano il contenuto intestinale facilitandone il transito. Possono

essere utili soprattutto quando la defecazione provoca dolori, in presenza di emorroidi e/o ragadi o altre lesioni anorettali. Anche in questo caso l'uso prolungato può provocare malassorbimento vitaminico o di sali.

3. *Lassativi osmotici*. Sono sostanze che non vengono assorbite dall'intestino e richiamano acqua all'interno dell'intestino producendo una sorta di "lavaggio" e favorendo la peristalsi intestinale. Appartengono a questa categoria carboidrati complessi che non vengono assorbiti, come il lattulosio o il mannitolo (che presentano tuttavia l'inconveniente di causare flatulenza e borborigmi particolarmente fastidiosi), sostanze saline, come l'idrossido di magnesio, i fosfati ed i sali di sodio: questi ultimi possono causare alterazioni elettrolitiche, incluse ipokaliemia e sovraccarico di sodio, e pertanto sono controindicati in caso di insufficienza renale o scompenso cardiaco. Appartengono a questa categoria anche il macrogol 4000 e 3350 (Polietilen Glicole, PEG), polimero inerte del glicole etilenico, che sequestra acqua nel lume intestinale aumentandone la massa e favorendo i movimenti della peristalsi. Questi prodotti presentano buona efficacia clinica (raccomandazione di Grado A) e rispetto al lattulosio inducono meno flatulenza. Studi hanno dimostrato l'efficacia di questa terapia e la scarsità di effetti indesiderati a medio termine (2-6 mesi) e recentemente uno studio a lungo termine ha confermato che il PEG mantiene la sua efficacia fino a 24 mesi di trattamento⁶. I preparati PEG sono disponibili sia con, sia senza integrazioni di elettroliti e in dosi differenti.

4. *Lassativi di contatto*. Sono principi attivi irritanti o tossici, sia naturali (come ad esempio senna e rabarbaro, aloe) o sintetici (bisacodil), e l'acido ricinoleico che stimolano la peristalsi intestinale inducendo l'apparato digerente a svuotarsi rapidamente per allontanare le sostanze irritanti. Naturalmente, non vanno impiegati nei soggetti con sospetta ostruzione intestinale. Questi farmaci sono indicati per un impiego occasionale e mai prolungato. Infatti presentano un'azione rapida ma provocano talvolta dolori addominali; il loro uso prolungato può provocare depositi di pigmento nella mucosa (melanosis coli) e, in alcuni casi, atonia del colon.

5. *Farmaci innovativi per la stipsi cronica*

Recentemente alcuni nuovi agenti, con diversi meccanismi d'azione, sono entrati nella pratica clinica per il trattamento della stipsi cronica. Tra essi vanno citati⁷:

- Lubiprostone e linaclotide* sono agonisti del recettore della guanilato ciclasasi di tipo C che si trova sul rivestimento intestinale e promuovono l'attivazione del canale del cloro CFTR, aumentando così la secrezione di liquido da parte dell'intestino e la motilità intestinale promuovendo movimenti spontanei intestinali.
- Alvimopan e metilnaltrexone* sono antagonisti periferici dei recettori oppioidi e sono stati proposti per il trattamento della stipsi cronica indotta da oppioidi. Sono stati proposti anche nella prevenzione e trattamento dell'ileo paretico successivo a chirurgia addominale.
- Prucalopride* è un farmaco che dimostra una azione procinetica gastrointestinale agendo come agonista selettivo dei recettori 5-HT₄ della serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) regolatori della motilità gastrointestinale. Prucalopride esplica attività

dose-dipendente attivando il transito intestinale sia in soggetti sani che in pazienti con stipsi cronica. Al dosaggio di 2 mg e 4 mg una volta al giorno prucalopride si è dimostrata efficace in studi clinici controllati, multicentrici, randomizzati in doppio cieco *vs.* placebo, della durata di 12 settimane in soggetti affetti da stipsi cronica⁸⁻¹⁰. Questi studi hanno ampiamente documentato che la percentuale di soggetti che raggiungevano la normalizzazione del numero delle scariche era significativamente maggiore nei soggetti trattati con prucalopride rispetto ai soggetti trattati con placebo sia dopo 4 che dopo 12 settimane di trattamento. In tutti gli studi, inoltre, il trattamento con prucalopride ha comportato un significativo miglioramento nei sintomi patologici specifici della stipsi come dolori addominali, fastidio/dolore nella defecazione e disturbi rettali. Anche se studi condotti in aperto con una durata di trattamento fino a 30 mesi offrono prove di efficacia e sicurezza anche a lungo termine, tuttavia non sono disponibili dati sull'efficacia da studi controllati con placebo di durata superiore a 12 settimane.

Recentemente il farmaco alla dose di 2 mg/die è stato approvato in Europa per il trattamento della stipsi cronica in soggetti che non rispondono ai comuni lassativi. Nei pazienti anziani, la dose raccomandata è di 1 mg/die, in quanto con l'avanzare dell'età aumenta la bio-disponibilità del farmaco. Altri agonisti dei recettori 5-HT₄ sono attualmente in fase di sviluppo, inclusi alcuni agenti altamente selettivi come il velusetrag (TD-5108) e il naronapride (ATI-7505) che attualmente sono in fase 2 di sperimentazione nella stipsi cronica.

BIBLIOGRAFIA

- Longstreth GL, Thompson WG, Chey WD, et al. *Functional Bowel Disorders*. Gastroenterology 2006;130:1480-91.
- Bouras EP, Tangalos EG. *Chronic constipation in the elderly*. Gastroenterol Clin North Am 2009;38:463-80.
- Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, et al. *The prevalence of constipation and its association with drug use in elderly outpatients: a multicenter study*. Gut 2008;57:A380.
- Gallagher P, O'Mahony D. *Constipation in old age*. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2009;23:875-87.
- Spinzi G, Amato A, Imperiali G, et al. *Constipation in the elderly: management strategies*. Drugs Aging 2009;26:469-74.
- Di Palma JA, Cleveland MV, McGowan J, et al. *A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of constipation*. Am J Gastroenterol 2007;102:1436-41.
- Rao SS, Go JT. *Update on the management of constipation in the elderly: new treatment options*. Clin Interv Aging 2010;9:163-71.
- Camilleri M, Kerstens R, Ryckx A, et al. *A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation*. N Engl J Med 2008;358:2344-54.
- Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, et al. *Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation--a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:315-28.
- Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. *Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives*. Gut 2009;58:357-65.

Letture

L'impiego degli aminoacidi essenziali nell'anziano fragile

A. Ungar, B. Nreu

Cardiologia e Medicina Geriatrica, AOU Careggi e Università di Firenze

L'invecchiamento della popolazione è caratterizzato dall'aumento prevalente degli ultraottantenni (*oldest old*) (Fig. 1). In Italia sono circa 2.3 milioni di ultraottantenni dei quali 800 mila maschi e 1.5 milioni femmine. Gli *oldest old* rappresentano il segmento di popolazione dove maggiormente si concentra la morbidità e la disabilità e dove assai elevato è il numero di soggetti fragili.

Gli anziani rappresentano la maggioranza dei pazienti ospedalizzati¹ e tale numero è destinato a raddoppiare entro il 2030². L'inattività fisica o il riposo a letto durante il ricovero ospedaliero è da tempo proposta come un fattore che contribuisce al declino funzionale degli anziani ricoverati in ospedale^{3,4}. La durata dell'ospedalizzazione tende ad essere più lunga negli anziani¹, in parte dovuta alla perdita della capacità funzionale con perdita della massa muscolare. Dal 30 al 50% dei pazienti anziani vanno incontro ad un declino delle attività della vita quotidiana, e più del 65% mostrano una riduzione delle capacità motorie durante l'ospedalizzazione^{5,6}. Molti anziani sono istituzionalizzati prima dell'ospedalizzazione, e ben il 50% hanno una malnutrizione proteica^{7,8}. Durante l'ospedalizzazione, la risposta allo stress accoppiato con l'inattività e l'inadeguata assunzione di proteine si traduce in una ulteriore perdita di massa muscolare e ritardato recupero funzionale. Il 21% dei pazienti anziani ricevono meno del 50% del loro fabbisogno giornaliero di nutrienti (tra cui proteine), e questo deficit aumenta il rischio di mortalità⁹.

Tradizionalmente, l'assunzione di proteine diminuisce con l'aumentare dell'età¹⁰, e può essere una conseguenza di fattori quali il costo, l'alterazione del gusto, la difficoltà di masticazione e deglutizione, e la difficoltà nella preparazione dei pasti¹¹. La malnutrizione è una delle condizioni più rilevanti che influisce negativamente lo stato di salute dei pazienti anziani¹². In questo gruppo di soggetti è estremamente frequente la cosiddetta sindrome clinica da fragilità. Essa esprime una condizione dell'anziano caratterizzata da una riduzione grave della riserva funzionale di organi ed apparati, molto prossima alla soglia della comparsa clinica di sintomi di scompenso d'organo che mette l'anziano a rischio di gravi complicanze, perdita

dell'autosufficienza, istituzionalizzazione e morte anche per eventi di per sé di modesta entità. La fragilità rappresenterebbe il risultato finale di un processo di accelerato decadimento psico-fisico che, una volta innescato, tende a progredire. Esiste ampio accordo sul fatto che la fragilità sia l'espressione di un'estrema precarietà omeostatica dell'organismo dovuta alla contemporanea compromissione di più sistemi anatomico-funzionali indotta dal sommarsi agli effetti dell'invecchiamento dei danni conseguenti ad uno stile di vita inadeguato ed a malattie in atto o subite nel corso della vita. Naturalmente, tanto maggiore è il grado di fragilità, tanto maggiore è il rischio che fattori, anche banali, inneschino nel volgere di breve tempo una catena di eventi ad esito catastrofico (il cosiddetto "scompenso a cascata").

Un ruolo centrale nel determinismo della condizione di fragilità viene oggi attribuito ad una riduzione della massa muscolare (sarcopenia) di entità tale da compromettere in misura significativa le funzioni a cui essa è fisiologicamente deputata. Fried et al. elaborano una definizione fenotipica della fragilità basata sugli aspetti fisici facilmente identificabili; tre o più delle seguenti caratteristiche supportano una diagnosi di fragilità; l'involontaria perdita di peso, stanchezza, debolezza, la velocità di andatura lenta e scarsa attività fisica¹⁹.

Fragilità e sarcopenia si sovrappongono; anziani più fragili sono sarcopenici, e alcune persone anziane con sarcopenia sono anche fragili. Il concetto generale di fragilità, tuttavia, va al di là dei fattori fisici e comprende le dimensioni psicologiche e sociali, nonché, lo stato cognitivo, il sostegno sociale e altri fattori ambientali²⁰.

La sarcopenia è una sindrome caratterizzata dalla perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare scheletrica e della forza con un rischio di esiti avversi quali la disabilità fisica, scarsa qualità di vita e la morte^{13,14}. Il EWGSOP raccomanda la presenza di bassa massa muscolare e la ridotta funzione muscolare (la forza o le prestazioni) per la diagnosi della sarcopenia. Quindi, la diagnosi richiede documentazione del criterio 1 più la documentazione di uno dei due tra criterio 2 o criterio 3¹⁵ (Tab. I).

Il razionale per l'utilizzo di due criteri è che la forza muscolare non dipende solo dalla massa muscolare, ed il rapporto tra forza e la massa non è lineare^{16,17}. Così, definendo la sarcopenia solo in termini di massa muscolare è troppo stretto e può essere di limitato valore clinico. Alcuni autori sostengono che il termine "dynapenia" sia più adatto per descrivere la perdita di forza muscolare e della funzione correlate con l'età¹⁸. Tuttavia, sarcopenia è già un termine ampiamente riconosciuto, per cui sostituzione potrebbe portare ad ulteriore confusione¹⁵.

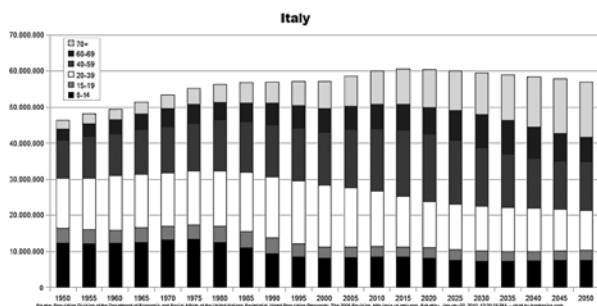


Fig. 1. Fonte: Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations, World Population Prospects.

Tab. I. Criteri per la diagnosi della sarcopenia.

La diagnosi si basa sulla documentazione del criterio 1 più uno degli altri due

1. Ridotta massa muscolare
2. Ridotta forza muscolare
3. Scarsa performance fisica

Modificata da Cruz-Jentoft et al.¹⁷

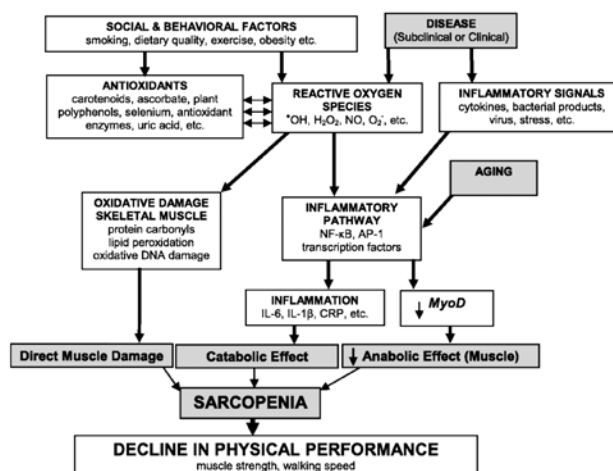


Fig. 2. Sarcopenia. Le specie reattive dell'ossigeno aumentano con l'età, così come la presenza di processi infiammatori, con conseguente effetti sia catabolici sia anabolici sul muscolo. Lo stress ossidativo può anche danneggiare direttamente il muscolo, come suggerito da Howard et al., contribuendo al quadro composito di sarcopenia e fragilità in alcuni, ma non tutti, anziani. (AP-1, proteina attivatrice 1; CRP, proteina C-reattiva) (da Ershler et al.⁶⁴).

Ci sono diversi meccanismi che possono essere coinvolti nell'insorgenza e nella progressione della sarcopenia (Fig. 2). Questi meccanismi riguardano, tra gli altri, la sintesi proteica, la proteolisi, l'integrità neuromuscolare ed il contenuto adiposo muscolare. In un individuo con sarcopenia, diversi meccanismi possono essere coinvolti, e relativi contributi possono variare nel tempo. Le categorie di sarcopenia primaria e secondaria possono essere utili nella pratica clinica. La sarcopenia può essere considerata 'primaria' (o legata all'età) in assenza di altra causa evidente, mentre la sarcopenia può essere considerata 'secondaria', quando una o più cause sono evidenti (Tab. II). In molti anziani, l'eziologia della sarcopenia è multifattoriale e spesso non è possibile comprendere se la sarcopenia è primaria o secondaria. Questa situazione riconosce la sarcopenia come una sindrome geriatrica dalle mille sfaccettature (multi-faceted geriatric syndrome.) In condizioni come tumori maligni, l'artrite reumatoide e l'invecchiamento, la massa corporea magra viene persa, mentre la massa grassa può essere conservata o addirittura aumentata²². Questo stato si chiama obesità sarcopenica, e quindi la relazione tra riduzione della massa muscolare età-correlata e

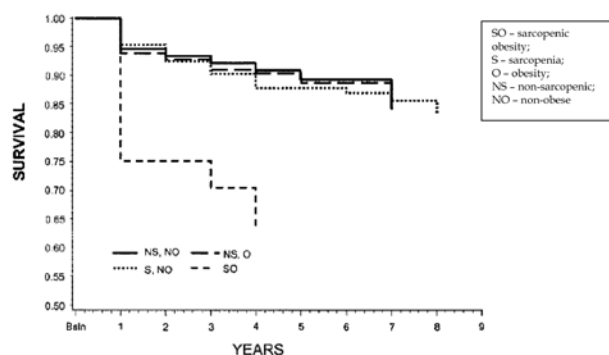


Fig. 3. Disabilità incidente nel tempo. L'associazione tra obesità e sarcopenia è profondamente disabilitante (da lanssen et al. 2004¹⁹). SO: sarcopenic obesity; S: sarcopenia; O: obesity; NS: non-sarcopenic; NO: non-obese.

la forza è spesso indipendente dalla massa corporea. Baumgartner et al hanno dimostrato una maggiore disabilità nei pazienti con obesità sarcopenica rispetto ai pazienti obesi o sarcopenici o senza una o l'altra (Fig. 3). Tuttavia, i cambiamenti nella composizione del muscolo come la "marmorizzazione", o l'infiltrazione di grasso sono importanti perché riducono la massa muscolare e la prestazione lavorativa²³.

Ci sono dei dati convincenti che supportano l'efficacia dell'attività fisica e della resistenza all'esercizio per il mantenimento della funzione della massa muscolare nei pazienti anziani. Tuttavia, mentre i benefici per la salute dell'attività fisica sono innegabili, in molti anziani la possibilità di esercizio è compromessa da disabilità fisica, fragilità, o malattia²⁴. In tali casi, il controllo dell'assunzione di proteine e amino acidi derivati dalla dieta rappresenta una delle poche alternative rimanenti per rallentare o prevenire il catabolismo muscolare²⁵⁻²⁶. Purtroppo, l'assunzione di proteine e l'efficienza d'uso sembra diminuisce con l'età²⁷⁻³⁰. Ciò può essere dovuto a una combinazione di fattori, tra cui una maggiore spesa, aumento della sazietà, dentatura/difficoltà di masticazione, e cambiamenti nella digestione, lo svuotamento gastrico, l'assorbimento splancnico, e utilizzazione periferica.

Tra il 15% e il 38% degli uomini adulti e il 27% e il 41% delle donne adulte hanno introiti di proteine nella dieta sotto l'attuale RDA di 0,8 g/kg/die che rappresenta la richiesta minima di proteine nei pazienti anziani³¹.

Tab. II. Categorie di sarcopenia in base alla causa.

Primaria	
Sarcopenia legata all'età	Non ci sono cause evidenti ad eccezione dell'età
Secondaria	
Sarcopenia correlata all'attività fisica	È dovuta al riposo a letto, stile di vita sedentario, decondizionamento
Sarcopenia correlata ad altre malattie	Associata ad avanzato scompenso d'organo (cuore, polmoni, fegato, reni, sistema nervoso) malattie infiammatorie ed endocrine, tumori maligni.
Sarcopenia legata alla nutrizione	È dovuto all'inadeguato introito dietetico di energia e/o proteine, al malassorbimento, a disordini gastrointestinali o all'utilizzo di farmaci che causano anoressia.

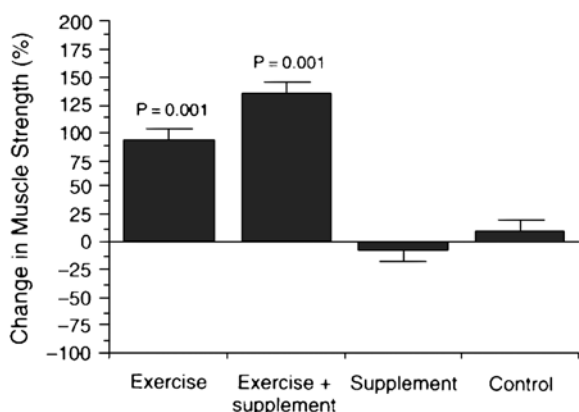


Fig. 4. Cambiamenti nella forza muscolare dopo esercizio, supplemento nutrizionale, nessuno, o entrambi. Dopo aggiustamento per età, sesso, stato funzionale, forza muscolare basale ed ipertensione l'esercizio fisico aumenta la massa muscolare, soprattutto quando associato a supplemento nutrizionale. Il solo supplemento nutrizionale non ha effetti di rilievo (da Fiatarone et al.³¹).

Tuttavia, è stato dimostrato che l'integrazione di macronutrienti in anziani fragili o gravemente malati può portare ad una riduzione dell'assunzione di cibo per la precoce sensazione di sazietà che la dieta ricca di proteine può portare e senza l'esercizio di resistenza concomitante può non migliorare la massa muscolare o la forza³² (Fig. 4).

La deposizione del muscolo si verifica in risposta ad una complessa interazione tra stimoli come l'attività fisica e stimoli ormonali. Oltre alla scarsa assunzione di proteine, la ridotta sensibilità all'azione anabolizzante dell'insulina e degli aminoacidi possono precedere i cambiamenti evidenti nella massa muscolare scheletrica³³⁻³⁶. Inoltre, la ridotta risposta vasodilatatoria muscolare all'insulina può ridurre l'anabolismo diminuendo il flusso sanguigno e la disponibilità di precursori. Considerando che vi è una chiara evidenza che l'ingestione di una quantità relativamente elevate di proteine oppure di aminoacidi essenziali aumenta la sintesi proteica muscolare in entrambe le persone giovani e meno giovani³⁷⁻⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴⁵, è stato dimostrato che durante la concomitante iperglicemia⁴⁶ o quando vengono aggiunti carboidrati ad un integratore di aminoacidi⁴⁷, le persone anziane rispondono con una diminuita risposta anabolizzante rispetto alla controparte più giovane. Per esempio, Volpi et al.⁴⁷ hanno dimostrato che dopo l'ingestione di una miscela aminoacido-glucosio, la sintesi proteica muscolare aumenta nei giovani, ma è rimane invariato in gli anziani. In termini pratici, questi risultati suggeriscono che l'invecchiamento può essere associato con una ridotta efficienza anabolizzante in risposta ad un pasto normale. In ultima analisi, questi dati indicano la necessità di individuare strategie nutrizionali in grado di massimizzare la stimolazione della sintesi proteica muscolare negli individui anziani. La raccomandazione corrente per l'assunzione di proteine per tutti gli uomini e le donne di età superiore a 19 anni è di 0,8 g/kg/die, stabilito dall'Istituto di Medicina e basata principalmente su dati provenienti da

studi sul bilancio azotato a breve termine in giovani adulti⁴⁸⁻⁴⁹. Attualmente non c'è consenso su come il fabbisogno dietetico di proteine cambi con l'avanzare dell'età. Diete molto ricche di proteine (energia > 45%) sono state associate con una serie di eventi avversi, tra cui nausea, diarrea, aumentata escrezione di calcio nelle diete ricche di aminoacidi contenenti zolfo, e la maggiore morbilità⁵⁰⁻⁵¹. Tuttavia, diete contenenti una moderata quantità di proteine (20-35% di energia) non sembrano essere associati ad esiti negativi per la salute⁵²⁻⁵³. Inoltre, in studi clinici sull'uomo, a parte casi isolati di intolleranza o di ipersensibilità, non sono stati riportati casi di tossicità associata con la somministrazione di aminoacidi⁵².

Oltre alla quantità di proteine, non sembrano esserci differenze intrinseche nella capacità di fonti proteiche diverse nel promuovere la sintesi proteica muscolare. Queste differenze sembrano essere governato da 2 fattori determinanti. In primo luogo, e forse più importante, è il contenuto di aminoacidi essenziali di una proteina, in particolare la leucina, che è il determinante dominante del suo potenziale anabolizzante⁴⁴⁻⁵⁴.

Ci sono poche evidenze per collegare l'assunzione di proteine (fino a 2 g/kg/die) ad un aumento del rischio di compromissione della funzione renale in soggetti sani, uomini e donne fisicamente attivi⁵⁵⁻⁵⁷. Tuttavia, vi è prova che un apporto proteico superiore può facilitare un maggiore declino della funzione renale nei pazienti con modesta compromissione della funzionalità renale⁵⁵. In popolazioni di pazienti, la dieta ricca di proteine può portare all'iperfiltrazione glomerulare e iperemia, ad accelerazione della malattia renale cronica e le varie alterazioni metaboliche associate⁵⁷. Nei gruppi ad alto rischio, compresi quelli con malattia renale, dieta ricca di proteine dovrebbe essere evitata⁵⁸. La somministrazione di aminoacidi a dose efficace anche se non molto elevata sembra invece non peggiorare la funzione renale ed è in grado di migliorare l'ipalbuminemia, ridurre i valori della Proteina C Reattiva, e migliorare l'anemia nei pazienti sottoposti all'emodialisi⁶⁷. L'esordio iniziale e la progressione della malattia renale cronica sono spesso asintomatiche. Di conseguenza, lo screening iniziale (creatinina serica e proteinuria) ed il successivo monitoraggio della funzionalità renale e clearance della creatinina va eseguita prudentemente negli individui anziani prima di iniziare una dieta a più alto contenuto proteico. In specifiche malattie come l'insufficienza cardiaca cronica, il diabete, senescenza, sepsi e trauma, il tasso di catabolismo proteico è notevolmente aumentato a causa di livelli elevati nel sangue di ormoni e molecole cataboliche⁶⁵⁻⁶⁶.

La somministrazione orale di una specifica miscela di AA stimola enzimi fondamentali della sintesi proteica quali p70 kinasi (S6K1) ed il fattore eucariotico di inizio della sintesi eIF4E. È altresì interessante notare che 12 L-amin esplica questa azione stimolando mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), una chinasi ubiquitaria che integra il signalling endocellulare di nutrienti ed ormoni. mTOR regola la crescita cellulare ed i processi anti-apoptotici con un meccanismo insulino indipendente. L'efficacia clinica dell'attivazione delle vie intracellulari si traduce nell'attivazione della mitocondriogenesi⁶⁰, nell'attivazione di una via alternativa all'insulina capace di stimolare la sintesi proteica anche in condizioni di insulino-

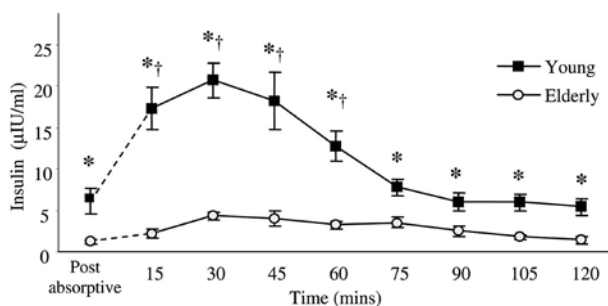


Figura 5. Concentrazioni di insulina plasmatica prima e dopo ingestione di 15 g di EAA. * Differenze significative tra giovani ed anziani, $p < 0.05$; † Differenze significative fra valori di post-assorbimento in giovani soggetti, $p < 0.05$.

resistenza⁶¹, e nel miglioramento strutturale del muscolo scheletrico e cardiaco^{62,63} (Fig. 5).

Il miglioramento del metabolismo generale e la riduzione della insulino-resistenza consente ai pazienti con lesioni cutanee di velocizzare il processo riparativo, e di rispondere meglio alla terapia medica. Sul versante immunitario l'aumento della sintesi proteica specialmente di proteine plasmatiche quali le globuline e l'albumina che si traduce in una capacità del soggetto di prevenire e combattere le infezioni.

In conclusione la somministrazione di aminoacidi essenziali ha ampie indicazioni nell'anziano fragile ed è già supportata da evidenze scientifiche piuttosto rilevanti.

BIBLIOGRAFIA

- He W, Sengupta M, Velkoff V, et al. *Current population reports 65p in the United States*. In: Bureau UC, ed. US Government Printing Office 2005, pp. 23-209.
- Chartbook on Trends in the Health of Americans. In: Statistics NcFH, editor. Hyattsville, MD 2005.
- Hoening HM, Rubenstein LZ. *Hospital-associated deconditioning and dysfunction*. J Am Geriatr Soc 1991;39:220-2.
- Creditor MC. *Hazards of hospitalization of the elderly*. Ann Intern Med 1993;118:219-23.
- Hirsch CH, Sommers L, Olsen A, et al. *The natural history of functional morbidity in hospitalized older patients*. J Am Geriatr Soc 1990;38:1296-303.
- Sager MA, Franke T, Inouye SK, et al. *Functional outcomes of acute medical illness and hospitalization in older persons*. Arch Intern Med 1996;156:645-52.
- Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. *Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment*. Clin Geriatr Med 2002;18:737-57.
- Posner BM, Jette AM, Smith KW, et al. *Nutrition and health risks in the elderly: the nutrition screening initiative*. Am J Public Health 1993;83:972-8.
- Sullivan DH, Sun S, Walls RC. *Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study*. JAMA 1999;281:2013-9.
- Wakimoto P, Block G. *Dietary intake, dietary patterns, and changes with age: an epidemiological perspective*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56(Spec No 2):65-80.
- Wolfe RR, Miller S, Miller K. *Optimal protein intake in the elderly*. Clin Nutr 2008;27:675-84.
- Norman K, Pichard C, Lochs H, et al. *Prognostic impact of disease-related malnutrition*. Clin Nutr 2008;27:5-15.

- Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS, et al. *Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women*. J Am Geriatr Soc 2007;55:769-74.
- Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. *The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006;61:1059-64.
- Alfonso J, Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. *Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. Age Ageing 2010;39:412-23.
- Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. *The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: The health, aging and body composition study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006;61:1059-64.
- Janssen I, Baumgartner R, Ross R et al. *Skeletal muscle cut-points associated with elevated physical disability risk in older men and women*. Am J Epidemiol 2004;159:413-21.
- Clark BC, Manini TM. *Sarcopenia =/= dynapenia*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008;63:829-34.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. *Frailty in older adults: evidence for a phenotype*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-56.
- Bauer JM, Sieber CC. *Sarcopenia and frailty: a clinician's controversial point of view*. Exp Gerontol 2008;43:674.
- Lexell J, Downham DY. *The occurrence of fibre-typegrouping in healthy human muscle: a quantitative study of cross-sections of whole vastus lateralis from men between 15 and 83 years*. Acta Neuropathol 1991;81:377-81.
- Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. *Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study*. Lancet Oncol 2008;9:629-35.
- Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. *Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2008;11:693-700.
- Kortebein P, Ferrando AA, Lombeida J, et al. *Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults*. JAMA 2007;297:1772-4.
- Paddon-Jones D. *Interplay of stress and physical inactivity on muscle loss: Nutritional countermeasures*. J Nutr 2006;136:2123-6.
- Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, et al. *Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4351-8.
- Roussel S, Patureau Mirand P, Brandolini M, et al. *Daily protein intakes and eating patterns in young and elderly French*. Br J Nutr 2003;90:1107-15.
- Walrand S, Boirie Y. *Optimizing protein intake in aging*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:89-94.
- Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, et al. *Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle*. FASEB J 2005;19:422-4.
- Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL, et al. *Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal*. Am J Clin Nutr 2007;86:451-6.
- Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, et al. *The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001;56:M373-80.
- Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. *Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people*. N Engl J Med 1994;330:1769-75.
- Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, et al. *Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle*. FASEB J 2005;19:422-4.
- Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, et al. *The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-*

- induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly.* J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4481-90.
- ³⁵ Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, et al. *Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging.* FASEB J 2006;20:768-9.
- ³⁶ Guillet C, Prod'homme M, Balage M, et al. *Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans.* FASEB J 2004;18:1586-7.
- ³⁷ Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, et al. *Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest.* J Clin Endocrinol Metab 2004;89:4351-8.
- ³⁸ Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Katsanos CS, et al. *Differential stimulation of muscle protein synthesis in elderly humans following isocaloric ingestion of amino acids or whey protein.* Exp Gerontol 2006;41:215-9.
- ³⁹ Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, et al. *Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly.* Am J Physiol 2004;286:E321-8.
- ⁴⁰ Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, et al. *Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction.* Am J Physiol 1999;277:E13-20.
- ⁴¹ Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Aarsland A, et al. *Exogenous amino acids stimulate human muscle anabolism without interfering with the response to mixed meal ingestion.* Am J Physiol 2005;288:E761-7.
- ⁴² Paddon Jones D, Wolfe RR, Ferrando AA. *Amino acid supplementation for reversing bed rest and steroid myopathies.* J Nutr 2005;135:1809S-1812S.
- ⁴³ Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, et al. *Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly.* J Clin Invest 1998;101:2000-7.
- ⁴⁴ Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al. *Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults.* Am J Clin Nutr 2003;78:250-8.
- ⁴⁵ Volpi E, Lucidi P, Cruciani G, et al. *Contribution of amino acids and insulin to protein anabolism during meal absorption.* Diabetes 1996;45:1245-52.
- ⁴⁶ Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, et al. *Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging.* FASEB J 2006;20:768-9.
- ⁴⁷ Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, et al. *The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly.* J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4481-90.
- ⁴⁸ Rand WM, Pellett PL, Young VR. *Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults.* Am J Clin Nutr 2003;77:109-27.
- ⁴⁹ Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, et al. *Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids.* J Am Diet Assoc 2002;102:1621-30.
- ⁵⁰ Allen LH, Oddoye EA, Margen S. *Protein-induced hypercalciuria: a longer term study.* Am J Clin Nutr 1979;32:741-9.
- ⁵¹ Lemon PW. *Is increased dietary protein necessary or beneficial for individuals with a physically active lifestyle?* Nutr Rev 1996;54:S169-75.
- ⁵² Hayashi Y. *Application of the concepts of risk assessment to the study of amino acid supplements.* J Nutr 2003;133:2021S-2024S.
- ⁵³ Cordain L, Miller JB, Eaton SB, et al. *Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets.* Am J Clin Nutr 2000;71:682-92.
- ⁵⁴ Tipton KD, Gurki BE, Matin S, et al. *Nonessential amino acids are not necessary to stimulate net muscle protein synthesis in healthy volunteers.* J Nutr Biochem 1999;10:89-95.
- ⁵⁵ Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, et al. *The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency.* Ann Intern Med 2003;138:460-7.
- ⁵⁶ Martin WF, Armstrong LE, Rodriguez NR. *Dietary protein intake and renal function.* Nutr Metab (Lond) 2005;2:25.
- ⁵⁷ Friedman AN. *High-protein diets: potential effects on the kidney in renal health and disease.* Am J Kidney Dis 2004;44:950-62.
- ⁵⁸ Halton TL, Hu FB. *The effects of high protein diets on thermogenesis, satiety and weight loss: a critical review.* J Am Coll Nutr 2004;23:373-85.
- ⁵⁹ Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS, et al. *Hypercatabolic syndrome: molecular basis and effects of nutritional supplements with amino acids.* Am J Cardiol 2008;101:11E-15E.
- ⁶⁰ Nisoli E, Cozzi V, Carruba MO. *Amino acids and mitochondrial biogenesis.* Am J Cardiol 2008;101:22E-25E.
- ⁶¹ Pellegrino MA, Patrini C, Pasini E, et al. *Amino acid supplementation counteracts metabolic and functional damage in the diabetic rat heart.* Am J Cardiol 2008;101:49E-56E.
- ⁶² Pansarasa O, Flati V, Corsetti G, et al. *Oral amino acid supplementation counteracts age-induced sarcopenia in elderly rats.* Am J Cardiol 2008;101(11A):35E-41E.
- ⁶³ Corsetti G, Pasini E, D'Antona G, et al. *Morphometric changes induced by amino acid supplementation in skeletal and cardiac muscles of old mice.* Am J Cardiol 2008;101:26E-34E.
- ⁶⁴ Ershler WB. *A gripping reality: oxidative stress, inflammation, and the pathway to frailty.* J Appl Physiol 2007;103:3-5.
- ⁶⁵ Anker SD, Chua TP, Ponikowski P, et al. *Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia.* Circulation 1997;96:526-34.
- ⁶⁶ Pasini E, Aquilani R, Dioguardi FS. *Amino acids: chemistry and metabolism in normal and hypercatabolic states.* Am J Cardiol 2004;93:3A-5A.
- ⁶⁷ Bolasco P, Caria S, Cupisti A, et al. *A novel amino acids oral supplementation in hemodialysis patients: a pilot study.* Ren Fail 2011;33:1-5.

Simposio

LA DEPRESSIONE SOTTOGLOIA: ALLA RICERCA DI CRITERI DIAGNOSTICI E INTERVENTI TERAPEUTICI

MODERATORI: VINCENZO CANONICO (NAPOLI), MARCO TRABUCCHI (BRESCIA)

Il trattamento farmacologico della depressione sottogloia: lo specifico senile

C. Vampini

2° Servizio di Psichiatria, Ospedale Civile Maggiore, Verona

La definizione di depressione sottogloia (DSS) rimane tutt'oggi, in letteratura, alquanto eterogenea, con la conseguenza di una notevole difficoltà a confrontare i risultati dei diversi studi epidemiologici e clinici. Secondo dati recenti, nella popolazione anziana la DSS, includendo con questo termine sia la depressione minore che le forme subsindromiche, ha in genere un prevalenza 2-3 volte più elevata ("point-prevalence" mediana negli studi sul territorio: 9,6%) rispetto alla depressione maggiore. La prevalenza risulta più bassa sul territorio rispetto al setting della medicina generale e più elevata, invece, nelle strutture di lungo assistenza. Il decorso della DSS è più favorevole rispetto a quello della depressione maggiore, ma è lontano dall'essere benigno, con un tasso annuale mediano di remissione sintomato-

logica completa pari solamente al 27%. Circa l'8-10% delle persone anziane con DSS sviluppano una depressione maggiore nell'arco di un anno. La DSS è inoltre associata ad un incremento di numero e gravità di patologie somatiche croniche, a limitazione funzionale, ad incremento di utilizzo di servizi sociosanitari e ad un accresciuto rischio di mortalità. A fronte dell'elevata prevalenza e di un outcome non favorevole della DSS, i dati relativi al trattamento farmacologico negli anziani riguardano principalmente la depressione maggiore, mentre risultano a tutt'oggi sorprendentemente scarsi gli studi controllati effettuati in modo mirato su forme cliniche sottosoglia e subsindromiche. L'efficacia dei trattamenti farmacologici nella DSS nella popolazione generale è tuttora oggetto di dibattito nella comunità scientifica. Una recente metanalisi non conferma l'efficacia degli antidepressivi nella DSS, anche se sottolinea i notevoli limiti metodologici degli studi presi in esame e la conseguente debolezza dei risultati conclusivi. Per quanto riguarda gli anziani gli studi disponibili, condotti soprattutto con SSRI, hanno dato risultati contrastanti e sono caratterizzati per lo più da un'elevata risposta al placebo. È ipotizzabile, da un lato, che le peculiari manifestazioni cliniche della depressione senile, non infrequentemente paucisintomatica ed "atipica" soprattutto nei casi di concomitante deficit cognitivo, non vengano adeguatamente intercettate dai rigidi criteri di selezione degli RCT, dall'altro che le comuni scale di valutazione adottate negli stessi non siano adeguate a cogliere un effettivo miglioramento clinico, laddove questo si verifichi. Sono necessari ulteriori studi nella DSS dell'anziano, condotti con una metodica idonea alla specifica popolazione. Nel frattempo l'operatività dei clinici deve essere basata: a) sull'individuazione di elementi nucleari della depressione anche in forme apparentemente lievi; b) su una scelta farmacoterapeutica che privilegi composti con favorevole profilo di tollerabilità e sicurezza, specie sotto il profilo cognitivo; c) sulla messa in atto anche di interventi terapeutici non farmacologici.

BIBLIOGRAFIA

- Barbui C, Cipriani A, Patel V. *Efficacy of antidepressants and benzodiazepines in minor depression: systematic review and meta-analysis*. Br J Psychiatry 2011;198:11-6.
- Meeks TW, Vahia IV, Lavretsky H, et al. *A tune in "a minor" can "b major": a review of epidemiology, illness course, and public health implications of subthreshold depression in older adults*. J Affect Disord 2011;129:126-42.
- Rodda J, Walker Z, Carter J. *Depression in older adults*. BMJ 2011;343:d5219.

Giovedì, 1 dicembre 2011

Letture

Dalla multimorbilità ai cluster di malattie: ragioni, metodi e finalità di ricerca

A. Marengoni

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Brescia; Ageing Research Center, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

Durante gli ultimi 50 anni, l'invecchiamento della popolazione è stato accompagnato da altri cambiamenti significativi nella comunità,

incluso il fatto che le malattie croniche hanno sostituito le malattie infettive come il problema di salute dominante. Questo fenomeno è dovuto a numerosi fattori, non ultimo il progresso medico-scientifico che ha permesso di vivere più a lungo con specifiche malattie croniche, ma soprattutto alla transizione demografica. Infatti, è diffuso in tutta la popolazione ma è massimo negli anziani perché molte malattie croniche sono strettamente legate all'invecchiamento. Sebbene sia ampiamente riconosciuto che la coesistenza di malattie croniche nell'anziano sia la vera sfida per il prossimo futuro, la ricerca scientifica per la maggior parte è ancora focalizzata sulla valutazione delle singole malattie o sulla comorbilità intesa come lo studio delle malattie associate ad una specifica malattia indice. Sebbene tali studi abbiano dato un grosso contributo al miglioramento della diagnosi e del trattamento di specifiche malattie, poco si adattano alla popolazione geriatrica. Infatti gli anziani non considerano le malattie da cui sono affetti come singole o indici, ma vivono un'esperienza individuale delle multiple patologie da cui sono affetti, la multimorbilità. Per quanto negli ultimi cinque anni si sia verificato un notevole incremento dell'interesse della ricerca geriatrica sul problema, pochi studi sono stati pubblicati sulla multimorbilità e, per la maggior parte, hanno valutato il fenomeno da un punto di vista 'quantitativo'¹. Definizioni diverse sono state utilizzate, quali il numero di malattie coesistenti nella stessa persona; indici cumulativi per la valutazione del numero e della severità di malattie coesistenti; la presenza simultanea di malattie e limitazioni cognitive o funzionali. Nonostante alcune differenze concettuali, il denominatore comune di queste definizioni è dato dalla coesistenza di un certo numero di malattie 'qualsiasi esse siano'; questo tipo di analisi ha fornito importanti risultati sulla prevalenza e le conseguenze della multi morbilità¹, mentre mancano studi longitudinali su possibili fattori di rischio o protettivi nei confronti dello sviluppo della multimorbilità nel tempo. Tuttavia l'utilizzo di un metodo quantitativo fallisce nell'identificazione di specifici cluster o pattern di malattie. Un avanzamento in questo campo di ricerca potrebbe essere dato dallo sviluppo di un'analisi 'qualitativa' della multimorbilità, per descrivere come e perché malattie coesistenti si distribuiscono nella popolazione. Recenti evidenze sottolineano che la prevalenza osservata della coesistenza di molte malattie è superiore a quella attesa; infatti, due o più patologie possono coesistere per caso, per errori nello studio o perché vi è un'associazione diretta fra di esse (multimorbilità causale), o un'associazione fra fattori di rischio (multimorbilità associativa)². Non c'è consenso riguardo al miglior approccio da utilizzare per lo studio della distribuzione delle malattie. Metodi diversi sono stati utilizzati, come il rapporto della prevalenza osservata/attesa di malattie (coefficiente di multimorbilità), la stima di odds ratio e risk ratio, analisi di cluster e fattoriale. In particolare con questi due ultimi metodi è possibile ottenere una visione completa di come le patologie si distribuiscono nella popolazione e in quale cluster si colloca una specifica malattia. Sebbene gli studi che hanno utilizzato queste tecniche statistiche siano stati condotti su popolazioni diverse, i risultati hanno mostrato delle somiglianze nell'identificazione di pattern specifici di malattie. Queste tecniche descrittive hanno fornito importanti dati epidemiologici, tuttavia fino ad ora sono state impiegate solo in studi trasversali che non chiariscono il percorso che porta a diversi pattern di multimorbilità.

Mancano studi longitudinali che permettano di eliminare i bias di sopravvivenza e non ci sono dati riguardo ai meccanismi biologici e alle vie che portano allo sviluppo di molti specifici cluster.

La rilevanza scientifica potrebbe essere notevole: nuove ipotesi di ricerca potrebbero essere formulate per cluster di malattie che non hanno una spiegazione causale o associativa conosciuta; quali sono i meccanismi patogenetici che portano alla coesistenza di malattie apparentemente non correlate dal punto di vista eziopatogenetico? L'infiammazione cronica? I geni, l'ambiente?

Inoltre, vi sono implicazioni cliniche e pubbliche rilevanti, come lo studio di modelli di cura e programmi educativi specifici per persone con cluster di malattie particolarmente frequenti o di difficile gestione; lo sviluppo della prevenzione secondaria dipende dai progressi scientifici in questo campo; gruppi di pazienti a elevato rischio di eventi avversi come disabilità, politerapia, mortalità potrebbero essere identificati e trattati precocemente con un beneficio diretto sulla loro qualità della vita; infine, costi e bisogni potrebbero essere calcolati e le risorse equamente distribuite.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. *Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature*. Ageing Res Rev 2011;10:430-9.
- 2 Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, et al. *Defining comorbidity: implications for understanding health and health services*. Ann Fam Med. 2009;7:357-63.

Simposio

LA GOTTA NELL'ANZIANO: UNA MALATTIA COMPLESSA

MODERATORI: ANTONIO CHERUBINI (PERUGIA), ENZO MANZATO (PADOVA)

La gotta: un aggiornamento fisiopatologico

C. Ferri, L. Ferri*

*Università dell'Aquila, Ospedale "San Salvatore", Cattedra e Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Divisione di Medicina Interna Universitaria 1; *Sapienza Università di Roma*

La gotta è una malattia *antica*, che coinvolge principalmente le articolazioni, ma non per questo risparmia altri organi ed apparati. L'origine "metabolica" della patologia gottosa, d'altra parte, rende ragione del sempre più comune coinvolgimento del "dismetabolismo degli urati" – per altro spesso in assenza di manifestazioni gottose vere e proprie – nel contesto della cosiddetta sindrome metabolica. Questo fenomeno sta progressivamente spostando l'attenzione del medico nei confronti della gotta. Ciò non solo nell'anziano, bensì anche in altre età della vita ed in condizioni che, per varia natura, possono caratterizzarsi per un eccesso assoluto o relativo di acido urico. In linea con questo, l'escrezione renale dell'acido urico ed il suo suggerito ruolo ambivalente – antiossidante in condizioni fisiologiche, ma pro-infiammatorio in condizioni caratterizzate da un elevato rischio cardiovascolare – sta ulteriormente contribuendo a riaccendere ed a modulare l'attenzione del clinico nei confronti della gotta e dell'iperuricemia. Entrambe queste condizioni, infatti, vengono viste odieramente anche come marcatori di un elevato ri-

schio di sviluppare nel tempo malattia coronarica, cerebrovascolare, renale e/o diabete mellito di tipo 2.

Per tutti i suddetti motivi, è necessario ritornare sui "banchi di scuola", ricordando le caratteristiche della gotta e, soprattutto, il potenziale ad un tempo stesso protettivo e lesivo dell'acido urico, spesso anche a concentrazioni "fisiologiche". Infatti, solo la conoscenza approfondita dei meccanismi che possono condurre ad un eccesso *assoluto* o *relativo* di acido urico può condurre il geriatra ad individuare le migliori strategie che, mai come in questo caso, sono spesso più preventive che terapeutiche vere e proprie.

In accordo con questo assunto, non è solo la considerazione che si ha nei confronti della gotta ad essere mutata. Al contrario, infatti, è la gotta stessa ad aver cambiato volto, divenendo da patologia drammatica, caratterizzata da dolori lancinanti e fortemente invalidanti, come nell'antica ed insuperabile descrizione di Thomas Sydenham: *The patient goes to bed and sleeps quietly until about two in the morning when he is awakened by a pain which usually seizes the great toe, but sometimes the heel, the calf of the leg or the ankle. The pain resembles that of a dislocated bone [...] and this is immediately succeeded by a chillness, shivering and a slight fever [...] the pain [...], which is mild in the beginning [...], grows gradually more violent every hour ... so exquisitely painful as not to endure the weight of the clothes nor the shaking of the room from a person walking briskly therein*¹.

una patologia sempre "ultracronica", ma in cui gli episodi articolari diventano meno "aggressivi" e frequenti, ed il coinvolgimento extra-articolare più comune.

I tanti "perché" dell'iperuricemia

L'acido urico non è altro che il prodotto finale del metabolismo delle purine. Queste ultime, a loro volta, possono avere origine endogena oppure esogena². Per questo motivo, come è ben noto tanto agli storici quanto ai clinici, una condizione di iperuricemia conclamata può originare da "entrambi i versanti", accomunando così il paziente con gotta secondaria a quello incline ad errori alimentari di tipo quantitativo e/o qualitativo.

Per iperuricemia, in tale ambito, si intende la presenza di concentrazioni sieriche di urati eccedenti i livelli di saturazione nel plasma a 37°C (6,8 mg/dl a temperature e pH fisiologici)². In accordo con questo, il range di normalità per le concentrazioni di urati viene considerato di 7 mg/dl negli uomini e 6 mg/dl nelle donne. Ciò anche se diversi studi indicano con forza la necessità di adattare questi valori ad ogni specifica popolazione/condizione considerata e di ripensare al concetto di normalità, per ambo i generi, "mirando" a valori anche ben al di sotto di 7 mg/dl. Tale valore, infatti, può consentire facilmente il precipitare degli urati in condizioni caratterizzate, ad esempio, da modeste variazioni del pH. Questo soprattutto nel paziente che ha già manifestato episodi gottosi, oppure che ha altre condizioni predisponenti (uso di tiazidici, abuso di alcoolici, etc) in cui è bene mantenere l'uricemia anche al di sotto di 6 mg/dl³. Non a caso, d'altra parte, sono in gestazione oppure già a nostra disposizione farmaci come il febuxostat, che sono in grado di indurre un controllo molto più marcato delle condizioni di iperuricemia rispetto al "vecchio" allopurinolo, anche quando usato a dosi "piene"^{4,5}.

A questo proposito, va anche ricordato come la presenza di iperuricemia non sia sempre assolutamente seguita dalla comparsa di una manifestazione gottosa². Per converso, i cristalli di urato possono precipitare e dare manifestazioni cliniche gottose anche in soggetti con normali valori di uricemia^{2,3}. Per questo motivo, ogni volta che si sospetti la presenza di una patologia legata all'acido urico ed al suo metabolismo è fondamentale il monitoraggio della sua concentrazione circolante. Allorquando, infatti, fenomeni gottosi oppure litiasici compaiono in un paziente ad uricemia normale, sarà indispensabile verificare che la terapia medica garantisca l'ulteriore riduzione della suddetta concentrazione. Nei ben più numerosi casi, invece, in cui la patologia gottosa consegue all'iperuricemia, ancor più necessario sarà valutare non solo basalmente, bensì soprattutto nel tempo, l'effettiva ed efficace riduzione del livello di uricemia indotta dalla terapia medica ed idropinica.

La gotta, ne consegue, nella sua forma "comune" non è altro che una sorta di epifenomeno di un dismetabolismo che può coinvolgere le purine come altri metabolismi. Già di interesse reumatologico e nefrologico, pertanto, tanto la gotta quanto l'iperuricemia stanno diventando sempre più prepotentemente due condizioni di interesse per altri orizzonti medici: quello geriatrico in particolare.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Cain AJ. *Thomas Sydenham, John Ray, and some contemporaries on species*. Arch Nat Hist 1999;26:55-83.
- 2 Richette P, Bardin T. *Gout*. Lancet 2010;375:318-28.
- 3 Ferri C, Ferri L, Grassi D. *La gotta ed il rischio cardiovascolare*. Cardiores J 2011, in press.
- 4 Jansen TL, Richette P, Perez-Ruiz F, et al. *International position paper on febuxostat*. Clin Rheumatol 2010 Apr 18 [Epub ahead of print].
- 5 Becke MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. *Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout*. N Engl J Med 2005;353:2450-61.

Iperuricemia e rischio di diabete tipo 2

R. Pontremoli, F. Viazzi, G. Leoncini
IRCCS AOU "San Martino", IST Genova

Il fatto che l'iperuricemia sia comunemente associata ad altri fattori di rischio cardiovascolare rende difficile individuare il ruolo indipendente dell'uricemia nella patogenesi dello sviluppo della malattia cardiovascolare e renale¹. Ciò nonostante, elevati valori di acido urico si sono dimostrati attendibili predittori di aumentata mortalità e di sfavorevole prognosi cardiovascolare soprattutto nei pazienti ipertesi e nei pazienti ad alto rischio². Alcuni studi epidemiologici suggeriscono inoltre una significativa e indipendente correlazione tra livelli di acido urico e progressione del danno renale.

Più recentemente, l'iperuricemia lieve è stata messa in relazione con l'aumentata incidenza di diabete mellito nella popolazione generale. Uno studio prospettico osservazionale condotto su una coorte di pazienti con ipertensione arteriosa essenziale ha evidenziato che un aumento anche lieve dei valori di uricemia costituisce un potente predittore per l'insorgenza di diabete mellito³.

Inoltre studi sperimentali condotti su animali resi moderatamente iperuricemici e su colture cellulari, hanno fornito importanti evidenze che rinforzano l'ipotesi secondo la quale l'acido urico avrebbe un ruolo nel favorire lo sviluppo la progressione del danno renale.

È possibile che lo sviluppo di un danno renale, anche subclinico, costituisca il tramite per collegare, dal punto di vista fisiopatologico, iperuricemia, insulino-resistenza e diabete⁴.

Diversi farmaci sono in grado di ridurre in maniera significativa i livelli di acido urico. Rimane da verificare il ruolo prognostico della riduzione dell'iperuricemia lieve ai fini della prevenzione del diabete e del danno cardiorenale

BIBLIOGRAFIA

- 1 Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, et al. *Serum uric acid as a risk factor for cardiovascular and renal disease: an old controversy revived*. J Clin Hypertens (Greenwich) 2006;8:510-8.
- 2 Viazzi F, Parodi D, Leoncini G, et al. *Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension*. Hypertension 2005;45:991-6.
- 3 Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, et al. *Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study*. Diabetes Care 2011;34:126-8.
- 4 Viazzi F, Leoncini G, Ratto E, et al. *Mild hyperuricemia and subclinical renal damage in untreated primary hypertension*. Am J Hypertens 2007;20:1276-82.

Iperuricemia e rischio cardio-renale

N. Ferrara* **, O. Bollella*, E. Lubrano*, G. Testa*, I. Masciotra*, G. Corbi*

*Dip. Scienze per la Salute, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università del Molise; **Fondazione "S. Maugeri", Istituto di Telese Terme (BN), IRCCS

La discussione sulla possibile associazione tra uricemia e malattia cardiovascolare o renale risale alla fine del XIX secolo¹, quando Davis descrisse una possibile relazione tra "elevati valori pressori e le concentrazioni di acido urico nel siero che determinavano aumento del tono arteriolare (renale)", per poi essere ridiscussa negli anni '50-'60. Da allora numerosi studi epidemiologici hanno indagato il link tra livelli di uricemia e numerose condizioni cardiovascolari e renali, quali l'ipertensione, la sindrome metabolica, la malattia renale, la cardiopatia ischemica etc., sebbene non sia ancora chiaro se tale relazione sia indipendente o meno. Ad esempio, dati dal Framingham Heart Study² e dall'Atherosclerosis Risk in Communities Study³ hanno indicato come l'uricemia sierica non si associ ad eventi coronarici, mentre in una metanalisi⁴ coinvolgente 16 studi prospettici è stata dimostrata solo una debole associazione tra livelli sierici di acido urico ed eventi cardiovascolari, indicando una bassa probabilità predittiva dell'uricemia nei confronti delle malattie cardiovascolari ed un suo ruolo non determinante nella genesi di tali patologie. Nondimeno il Rotterdam Study ed il MRFIT hanno riportato, dopo analisi multivariata con aggiustamento per i noti fattori di rischio cardiovascolare, che i soggetti con elevati livelli di uricemia erano a maggior rischio di patologie cardiovascolari indipendentemente da altre variabili considerate. A contraddire il possibile ruolo di fattori di rischio contribuisce l'osservazione di alcuni autori che hanno postulato come una delle funzioni principali dell'acido urico sia l'azione antiossidante ipotizzando un teorico vantaggio per le persone affette da patologia cardiovascolare (e che l'elevazione dei livelli di acido urico nei pazienti con malattie cardiovascolari potrebbe semplicemente essere il risultato della presenza di fattori comuni, come una ridotta velocità di filtrazione glomerulare, l'iperinsulinemia, una vasocostrizione renale, o l'utilizzo di diuretici

(tutti elementi che riducono l'escrezione renale di acido urico) o di consumo di alcol, di ischemia tissutale, o stress ossidativo (che determinano aumentata produzione di acido urico). Prima dell'avvento dei farmaci anti-iperuricemia, oltre il 50% dei pazienti con gotta presentava insufficienza renale e quasi il 100% mostrava una malattia renale all'esame autoptico, con lesioni renali caratterizzate da arteriolosclerosi avanzata, glomerulosclerosi e fibrosi interstiziale, spesso con la presenza di cristalli di urato. Tuttavia, l'ipotesi che il danno renale sia causato dal deposito di cristalli di urato sembra non sufficiente a spiegare la natura di una malattia diffusa, visto che i cristalli possono anche essere trovati nei reni normali, in assenza di infiammazione. Inoltre, le alterazioni da arteriolosclerosi avanzata e glomerulosclerosi sono indistinguibili da quelle osservate in corso di ipertensione di lunga data o legate all'età, ed in particolare, la glomerulosclerosi può semplicemente esser spiegata dall'evidenza che la maggior parte dei pazienti con gotta sono ipertesi ed anziani. Di conseguenza, negli ultimi 30 anni è stata diffusa la convinzione che l'acido urico è improbabile che rappresenti un fattore di rischio per malattia renale e cardiovascolare. Ed infatti, per molte decadi la principale ragione di una terapia di riduzione dell'iperuricemia è stato il rischio di artrite gottosa, tofi gottosi e litiasi renale da calcoli di acido urico.

Inoltre, una delle difficoltà nel determinare se l'acido urico di per sé debba essere considerato un fattore di rischio è che i livelli elevati di acido urico sono spesso associati a noti fattori di rischio cardiovascolare (ad es. sono più alti nei gruppi a maggiore rischio come le donne in post-menopausa, i neri, e le persone con ipertensione, sindrome metabolica, o malattia renale). Il forte aumento di ipertensione, obesità, diabete e malattie renali negli Stati Uniti negli ultimi 100 anni, inoltre, si è anche associato ad un aumento progressivo dell'uricemia, passando nell'uomo da meno di 3,5 mg/dl nel 1920 a 6,0-6,5 mg/dl negli anni '70. Recentemente però alcuni studi che hanno rilevato che un elevato livello di acido urico predice lo sviluppo di ipertensione, obesità, malattie renali e diabete. In particolare numerosi studi hanno riportato che l'iperuricemia comporta un aumentato rischio di sviluppare ipertensione entro 5 anni, indipendentemente da altri fattori di rischio, essendo comune già nei soggetti con pre-ipertensione, soprattutto in concomitanza con la microalbuminuria, suggerendo, quindi, che non è semplicemente il risultato dello stato ipertensivo. Comunque, la forza dell'associazione tra livelli di acido urico ed ipertensione arteriosa diminuisce con l'aumentare dell'età del paziente e la durata di ipertensione, suggerendo che l'acido urico può essere più importante nei soggetti più giovani con esordio precoce dell'ipertensione.

Studi con modelli animali e colture cellulari hanno identificato meccanismi attraverso i quali l'acido urico potrebbe essere un mediatore responsabile dell'instaurarsi di malattie cardiovascolari e renali, e suggerito benefici nell'abbassamento dell'uricemia in trials clinici preliminari. In genere, infatti, gli esseri umani e le scimmie presentano livelli più elevati di acido urico rispetto alla maggior parte degli altri mammiferi, dal momento che non hanno l'enzima uricasi epatico, che degrada l'acido urico ad allantoina. In ratti resi iperuricemici mediante l'inibizione dell'uricasi, diverse settimane dopo che il livello di acido urico è aumentato, si sviluppava ipertensione, con diretta correlazione tra pressione arteriosa e livelli sierici

di acido urico. Inoltre l'utilizzo di un inibitore della xantina ossidasi o un farmaco uricosurico determinava riduzione dei valori pressori. In questo modello, l'ipertensione era causa di vasocostrizione renale acido urico-mediata derivante da una riduzione dei livelli di ossido nitrico endoteliale, con conseguente attivazione del sistema renina-angiotensina⁵. Coerentemente con queste osservazioni, negli esseri umani l'uricemia potrebbe essere anche in correlazione con la disfunzione endoteliale e l'aumento dell'attività plasmatica della renina. Pertanto, nel tempo, nei ratti con iperuricemia si sviluppa una malattia microvascolare renale, con istologia simile all'arteriolosclerosi. L'evidenza che tali cambiamenti si instaurino anche in presenza di un controllo pressorio mediante diuretico, rappresenta la dimostrazione degli effetti diretti dell'acido urico sulle cellule endoteliali vascolari e sulle portando quindi all'evidenza che l'acido urico può causare malattia microvascolare indipendentemente dall'ipertensione. Ciò trova conferma anche in esperimenti su colture di cellule della muscolatura liscia vascolare, in cui l'acido urico induce proliferazione cellulare, infiammazione, stress ossidativo, ed attivazione locale del sistema renina-angiotensina.

Anche studi clinici preliminari supportano un ruolo dell'acido urico nell'insorgenza precoce della ipertensione primaria. In uno studio crossover in doppio cieco, placebo-controllato, su 30 adolescenti con iperuricemia ed ipertensione il trattamento con allopurinolo era associato ad una significativa riduzione della misurazione pressoria sia casuale che ambulatoriale, di grado simile a quella ottenuta con la maggior parte dei farmaci antipertensivi. Per i pazienti in cui i livelli di acido urico scendevano a meno di 5 mg/dl durante terapia con allopurinolo, la pressione sanguigna è diventata normale nel 86% dei casi.

Oltre all'evidenza delle patologie cardiovascolari correlate all'iperuricemia, entrambi gli studi, sperimentali e clinici, suggeriscono la possibilità che un elevato livello di acido urico possa causare anche malattie renali, senza la deposizione di cristalli di acido urico. Infatti, studi su ratti hanno dimostrato come l'aumento dei livelli di acido urico può causare de novo malattia renale così come accelerare una malattia renale preesistente. Il meccanismo della lesione sembra essere correlato allo sviluppo di malattia arteriolare preglomerulare che altera la capacità di autoregolazione nella risposta renale e di conseguenza provoca ipertensione glomerulare. Altri studi epidemiologici suggeriscono anche che l'acido urico può avere un ruolo nel causare malattia renale, poiché, per esempio, un elevato livello di acido urico è predittore indipendente di sviluppo sia di microalbuminuria sia di disfunzione renale in soggetti con normale funzionalità renale ed è associata con un tasso di filtrazione glomerulare ridotto nei pazienti con diabete di tipo 1 senza proteinuria. Al contrario, l'uricemia non predice la progressione di una malattia renale cronica stabilizzata, suggerendo che nella malattia stabilizzata le lesioni strutturali (e non reversibili) e microvascolari glomerulari si sono già sviluppate e stanno guidando la progressione della malattia in modo indipendente dai livelli di acido urico. Comunque, studi recenti suggeriscono che l'abbassamento dei livelli di acido urico può rallentare la progressione della malattia renale, specialmente in pazienti con iperuricemia. Siu et al. hanno riportato che il trattamento dell'iperuricemia asintomatica in pazienti con lieve insufficienza renale (malattia renale cronica allo stadio 3) ha

portato ad una ritardata progressione della malattia. Allo stesso modo, Kanbay et al. recentemente hanno dimostrato che il trattamento dell'iperuricemia asintomatica migliora la funzione renale. Talaat et al. eliminando dalla terapia, in un gruppo di pazienti con malattia renale cronica che erano in condizioni stabili, l'allopurinolo hanno evidenziato come questo determinasse un peggioramento dell'ipertensione e l'accelerazione della disfunzione renale in pazienti che non assumevano Ace-inibitori.

Infine, l'iperuricemia è fortemente associata a malattie vascolari periferiche, carotidiche, coronariche, con sviluppo di ictus, preeclampsia, e demenza vascolare. Alcuni dei benefici cardiovascolari del losartan, riportati nello studio Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE), e dell'atorvastatina, riportati nel Greek Atorvastatin and Coronary-Heart-Disease Evaluation (GREACE) study sono state attribuite anche alla capacità di questi farmaci di abbassare i livelli di acido urico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Davis N. *The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout*. JAMA 1897;29:261-2.
- 2 Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, et al. *Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study*. Ann Intern Med 1999;13:7-13.
- 3 Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, et al. *Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study*. Ann Epidemiol 2000;10:136-43.
- 4 Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, et al. *Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis*. PLoS Med 2005;2:e76.
- 5 Sánchez-Lozada LG, Tapia E, López-Molina R, et al. *Effects of acute and chronic L-arginine treatment in experimental hyperuricemia*. Am J Physiol Renal Physiol 2007;292:F1238-44.

Simposio

LE MIELODISPLASIE NELL'ANZIANO

MODERATORI: DANIELA MARI (MILANO), GIUSEPPE ROMANELLI (BRESCIA)

Le mielodisplasie nell'anziano – Impatto clinico dell'anemia

M.G. Della Porta

Dipartimento di Ematologia e Oncologia, Fondazione IRCCS Policlinico "S. Matteo" & Università di Pavia

Le sindromi mielodisplastiche (MDS) sono disordini ematologici caratterizzati da citopenia periferica ed aumentato rischio di evoluzione leucemica.

Nel 2001 la WHO ha formulato la proposta di una nuova classificazione delle MDS, basata sulla presenza di displasia uni- o multilineare a livello midollare, sulla percentuale di blasti midollari e sulla presenza di alterazioni cromosomiche peculiari. Tale classificazione ha mostrato un valore prognostico sia in studi retrospettivi che prospettici.

All'interno dei sottogruppi WHO, la presenza di un regolare fabbisogno trasfusionale può essere considerato un indicatore indipendente di severità della malattia.

L'effetto negativo del fabbisogno trasfusionale sull'outcome dei pazienti con MDS può essere determinato da diversi fattori: una malattia biologicamente più severa (i pazienti trasfusione-dipendenti evolvono più spesso e prima in leucemia acuta rispetto ai soggetti non trasfusione-dipendenti), un effetto detrimentalmente della severità dell'anemia "per sé" (i pazienti trasfusione-dipendenti sviluppano più frequentemente complicanze cardiovascolari) e un effetto dovuto ai danni d'organo da sovraccarico marziale secondario. Basandosi su queste osservazioni è stato definito un nuovo score prognostico, denominato WHO classification-based prognostic scoring system (WPSS), che include come variabili i sottogruppi WHO, le anomalie citogenetiche e la presenza di fabbisogno trasfusionale. I pazienti vengono distinti in 5 gruppi di rischio con differente sopravvivenza e probabilità di evoluzione leucemica. Lo score WPSS consente un'accurata stima della sopravvivenza e della probabilità di evoluzione leucemica nelle MDS e può essere uno strumento utile nell'implementazione delle strategie terapeutiche adattate al rischio individuale in questi pazienti

BIBLIOGRAFIA

- Della Porta MG, Malcovati L, Boveri E, et al. *Clinical relevance of bone marrow fibrosis and CD34-positive cell clusters in primary myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol 2009;27:754-62.
- Della Porta MG, Malcovati L, Strupp C, et al. *Risk stratification based on both disease status and extra-hematologic comorbidities in patients with myelodysplastic syndrome*. Haematologica 2011;96:441-9.
- Malcovati L, Della Porta MG, Pascutto C, et al. *Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making*. J Clin Oncol 2005;23:7594-603.
- Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes*. J Clin Oncol 2007;25:3503-10.
- Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. *Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS)*. Haematologica 2011;96:1433-40.

Simposio

NUOVE TECNOLOGIE IN CARDIOLOGIA GERIATRICA – UPDATE 2011

MODERATORI: GIOVAMBATTISTA DESIDERI (L'AQUILA), STEFANO TADDEI (PISA), ANDREA UNGAR (FIRENZE)

Defibrillatore impiantabile (ICD) nello scompenso cardiaco: evidenze nell'anziano

S. Fumagalli*, S. Valsecchi**, L. Mangoni***, D. Gabbai*, M. Casalone Rinaldi*, L. Padeletti***, N. Marchionni*, per i Ricercatori del Clinical Service® Project

* SOD Cardiologia e Medicina Geriatrica, AOU Careggi e Università di Firenze; ** Medtronic Italia, Roma; *** Laboratorio di Elettrofisiologia, AOU Careggi e Università di Firenze

Introduzione

Dati epidemiologici indicano che lo scompenso cardiaco cronico (CHF) è una sindrome di grande rilevanza nel paziente geriatrico. I grandi studi di registro dimostrano, infatti, che la prevalenza di CHF

è dell'11% al di sopra degli 80 anni di età, mentre l'incidenza passa dal 15 per mille per anno negli uomini con età 65-74 anni al 65 per mille per anno in quelli con età ≥ 85 anni. Nelle donne l'andamento è simile, anche se con crescita meno marcata. Inoltre, mentre per molte altre malattie si è osservata negli ultimi anni una diminuzione di nuovi casi, l'incidenza di CHF è rimasta sostanzialmente identica tra il 1980 e il 2000 e, se mai, risulta aumentata proprio in età più avanzata¹. Nonostante i notevoli progressi della terapia medica, la mortalità dei pazienti con CHF è ad oggi ancora del 50% a 5 anni¹.

ICD

Consolidate evidenze hanno dimostrato che l'impianto di ICD da solo, o in associazione con terapia di resincronizzazione cardiaca mediante pacemaker biventriolare (CRT-D), si associa a importanti miglioramenti della sopravvivenza nei pazienti con CHF avanzato. Le più recenti linee guida internazionali contengono raccomandazioni di Classe I (livello di evidenza: A) all'impianto di ICD: in prevenzione secondaria nel CHF con ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) dopo arresto cardiaco o tachicardia ventricolare con instabilità emodinamica²; in prevenzione primaria in pazienti

con cardiopatia dilatativa di qualsiasi origine (ischemica e non ischemica) e grave riduzione della LVEF ($\leq 35\%$), in Classe NYHA II o III, dopo ottimizzazione del trattamento medico e con attesa di vita > 1 anno².

Proprio per le premesse epidemiologiche e cliniche, l'uso di ICD in pazienti di età avanzata costituisce un argomento di grande attualità, tuttavia ancora senza risposte certe in termini di potenziali benefici, rischi, e di costi. A questo riguardo, una meta-analisi di 5 studi ha dimostrato che ICD e CRT-D sono efficaci nel ridurre la mortalità in prevenzione primaria anche in pazienti con età ≥ 65 anni, con un rapporto incrementale costo-efficacia variabile tra i 37.000 e i 138.000 \$ per anno di vita salvata³. Dato che, alcune stime sembrano suggerire che, in Italia, volendo seguire le raccomandazioni delle linee guida, i *device* dovrebbero essere impiantati addirittura in 2671 soggetti per milione di abitanti⁴, sono facilmente intuibili le conseguenze economiche della mancanza di una strategia efficace per la stratificazione del rischio⁴.

La proporzione di morti cardiache improvvise rispetto alle morti per tutte le cause nel CHF diminuisce significativamente con l'età,

Tab. I. Caratteristiche cliniche, per gruppi di età, dei 6276 pazienti arruolati nel registro "Clinical Service® Project" (Medtronic, Italia).

	<65 anni (n = 2455)	65-74 anni (n = 2318)	≥ 75 anni (n = 1503)	p
Età (anni)	55 \pm 9	70 \pm 3	78 \pm 3	/
Uomini (%)	83,2	82,0	81,8	0,463
BPCO (%)	7,6	14,1	17,0	< 0,001
CAD (%)	44,2	58,2	64,7	< 0,001
Diabete (%)	20,5	28,3	24,8	< 0,001
FA/Flutter (%)	8,1	12,6	18,3	< 0,001
Ins. renale cronica (%)	6,6	10,7	13,8	< 0,001
Iperensione art. (%)	45,0	59,0	60,5	< 0,001
Valvulopatie (%)	16,5	19,2	16,3	0,03
LVEDV (ml)	218 \pm 88	202 \pm 75	183 \pm 67	< 0,001
LVESV (ml)	159 \pm 73	146 \pm 61	132 \pm 56	< 0,001
LVEF (%)	29 \pm 10	29 \pm 8	29 \pm 8	0,112
Classe NYHA (%) I	10,9	4,2	3,7	
II	43,6	40,1	36,8	< 0,001
III	43,1	53,2	56,8	
IV	2,3	2,5	2,7	
ACE-I/Sartani (%)	81,1	80,2	77,2	0,029
-bloccanti (%)	87,8	79,8	74,0	< 0,001
Diuretici (%)	94,4	96,2	96,7	0,005
Amiodarone (%)	43,6	49,3	49,0	0,004
CRT (%)	62,4	70,7	67,7	< 0,001
Ricoveri (%)	49,5	50,9	49,7	0,673

BPCO: broncopneumopatia cronica ostruttiva; CAD: malattia coronarica; FA/Flutter: fibrillazione/flutter atriale; Ins: insufficienza; art.: arteriosa; LVEDV/LVESV: volume telediastolico/telesistolico del ventricolo sinistro; LVEF: frazione di eiezione del ventricolo sinistro; ACE-I: ACE-inibitori; CRT: terapia di resincronizzazione con pacemaker biventriolare; Ricoveri: pazienti ricoverati nei dodici mesi precedenti.

passando dal 51% nei pazienti con età < 50 anni al 26% in quelli con età > 80 anni. Tuttavia, l'aumento di letalità del CHF età-correlato è tale che, in termini assoluti, la morte cardiaca improvvisa è comunque più rappresentata proprio in età avanzata⁵.

Un aiuto importante nell'indirizzo di pratica clinica e la progettazione di nuovi studi deriva dall'analisi del mondo reale. A questo proposito, nell'Olmsted County Study, è stato osservato che tra, il 1989 e il 2004, aumentava in modo apprezzabile il numero di anziani sottoposti a impianto di ICD, con crescita nettamente più evidente negli uomini⁶. Più recentemente l'analisi del PREMIER's Perspective Comparative Database ha evidenziato che, dei 26.887 pazienti trattati con impianto di ICD o di CRT-D, l'età mediana era 70 anni e gli ultra80enni rappresentavano il 17,5% dell'intera casistica. La mortalità intra-ospedaliera era maggiore nel gruppo dei più vecchi (< 80: 0,7% vs. 80-85: 1,2% vs. > 85 anni: 2,2%, $p < 0,001$), correlata alla comorbilità, all'uso di inotropi ed alla presenza di complicanze peri-procedurali⁷.

ICD, età e mortalità

È quindi necessario approfondire l'analisi dei benefici dell'impianto di ICD in pazienti con CHF in età avanzata. In una meta-analisi recente condotta per valutare l'influenza del *device* sulla prognosi, sono stati valutati i 5 principali *trial* clinici sinora pubblicati (MADIT-II, DEFINITE, DINAMIT, SCDHeFT e IRIS), che hanno arruolato complessivamente 5.783 pazienti (il 44% dei quali, definiti anziani, avevano un'età ≥ 65 anni). I risultati hanno dimostrato che l'ICD riduceva significativamente la mortalità nei pazienti più giovani (HR = 0,65, 95%CI = 0,50-0,83, $p < 0,001$) ma soltanto in misura tendenziale nei più anziani (HR = 0,81, 95%CI = 0,62-1,05, $p = 0,11$)⁸.

Per arricchire l'analisi al di là della rigorosa ma limitata prospettiva dei *trial* clinici, abbiamo valutato i 6.276 pazienti del database "Clinical Service® Project" (Medtronic, Italia) sottoposti ad impianto di ICD tra il marzo 2004 e il maggio 2011 in 30 centri italiani. La popolazione studiata è stata suddivisa in tre gruppi di età (< 65, 65-74 e ≥ 75 anni). Gli ultra75enni rappresentavano il 23,9% dell'intera casistica. Le principali caratteristiche cliniche sono riportate in Tabella I.

In tutti i gruppi era evidente una assoluta maggioranza di uomini, senza apprezzabili differenze. La malattia coronarica era la principale causa di CHF nei soggetti più anziani, che avevano, a parità di valori di LVEF, una peggiore classe funzionale NYHA e più piccoli volumi del ventricolo sinistro. Tutte le principali patologie associate, in particolare, diabete, fibrillazione atriale ed insufficienza renale cronica, aumentavano al crescere dell'età. Nonostante la raccomandazione di ottimizzare il trattamento medico nei soggetti sottoposti ad impianto di ICD, l'utilizzo di -bloccanti diminuiva nei più anziani (Tab. I).

Dopo un follow-up di 31 mesi (25/75 percentile: 14/44 mesi), come atteso, la mortalità per tutte le cause aumentava con l'età (< 65: 7,0% vs. 65-74: 12,1% vs. ≥ 75 anni: 15,2%) (Modello di Cox univariato – HR = 1,65, $p < 0,0001$). Un primo modello di analisi multivariata, limitato alle sole variabili cardiologiche, ha dimostrato che, oltre all'età, sono fattori clinici correlati alla prognosi la Classe funzionale NYHA, l'eziologia ischemica del CHF, la presenza di fibrillazione

Tab. II. Fattori clinici associati alla mortalità nei pazienti arruolati nel registro "Clinical Service® Project" (Medtronic, Italia): risultati dell'analisi multivariata con modello di Cox.

	\pm es	HR	p
Gruppi di età	0,45 \pm 0,06	1,57	< 0,0001
NYHA (III-IV vs. I-II)	0,35 \pm 0,10	1,42	0,0003
CAD (Si vs. No)	0,45 \pm 0,09	1,56	<0,0001
FA/Flutter (Si vs. No)	0,34 \pm 0,12	1,40	0,0045
LVEF (%)	-0,03 \pm 0,01	0,97	< 0,0001

CAD: malattia coronarica; FA/Flutter: fibrillazione/flutter atriale; LVEF: frazione di eiezione del ventricolo sinistro.

atriale e la LVEF (Tab. II). L'introduzione nel modello delle patologie associate, oltre all'esclusione della fibrillazione atriale, ha portato alla dimostrazione del ruolo prognostico negativo indipendente di BPCO ($p = 0,0037$) ed insufficienza renale cronica (< 0,0001). Il rischio relativo di mortalità correlato all'età si riduceva da 1,65 nel modello univariato a 1,57 nel modello multivariato.

Conclusioni

L'analisi del database "Clinical Service® Project" ha permesso di ottenere risultati importanti nella definizione delle variabili che influenzano la mortalità, l'evento principale negli studi di valutazione di un intervento terapeutico, in una popolazione finora poco conosciuta, quella dei più anziani. La presenza in un unico registro di circa 6300 pazienti, un quarto dei quali con un'età ≥ 75 anni, rappresenta sicuramente un fattore di novità rispetto a studi analoghi. L'introduzione nella pratica clinica di strumenti tecnologicamente sempre più avanzati, efficaci e costosi è alla base di questioni importanti che devono essere di volta in volta affrontate. Tra queste, la consapevolezza del medico di avere a disposizione mezzi che possono prolungare la sopravvivenza, ma diminuire anche in modo rilevante la qualità della vita residua; l'aspettativa del paziente e dei familiari, che dovrebbero, guidati, riuscire a bilanciare i benefici offerti dall'intervento e i suoi possibili svantaggi; il costo, in epoca di limitazione delle risorse, degli strumenti utilizzati⁹. L'ICD, con la sua eccezionale possibilità di evitare la morte cardiaca improvvisa ma di permettere, al tempo stesso, lo sviluppo delle forme più avanzate e drammatiche di CHF, rappresenta probabilmente l'esempio più attuale a proposito. I risultati ottenuti nell'analisi di un ampio database del mondo reale confermano che la indicazione all'impianto di un ICD nel CHF avanzato deve tener conto non tanto - o non solo - dell'età, quanto delle comorbilità associate e ulteriormente confermano una tendenza al sotto-trattamento dei pazienti più anziani, almeno in parte responsabile della peggiore prognosi.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. *Heart Disease and Stroke Statistics - 2011 Update. A Report From the American Heart Association.* Circulation 2011;123:e18-209.
- 2 Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. *2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: devel-*

oped in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.

- ³ Sanders GD, Kong MH, Al Khatib SM, et al. *Cost-effectiveness of implantable cardioverter defibrillators in patients > or = 65 years of age*. *Am Heart J* 2010;160:122-31.
- ⁴ Pedretti RF, Curnis A, Massa R, et al. *Proportion of patients needing an implantable cardioverter defibrillator on the basis of current guidelines: impact on healthcare resources in Italy and the USA. Data from the ALPHA study registry*. *Europace* 2010;12:1105-11.
- ⁵ Krahn AD, Connolly SJ, Roberts RS, et al. *Diminishing proportional risk of sudden death with advancing age: implications for prevention of sudden death*. *Am Heart J* 2004;147:837-40.
- ⁶ Lin G, Meverden RA, Hodge DO, et al. *Age and gender trends in implantable cardioverter defibrillator utilization: a population based study*. *J Interv Card Electrophysiol* 2008;22:65-70.
- ⁷ Swindle JP, Rich MW, McCann P, et al. *Implantable cardiac device procedures in older patients: use and in-hospital outcomes*. *Arch Intern Med* 2010;170:631-7.
- ⁸ Santangeli P, Di Biase L, Dello RA, et al. *Meta-analysis: age and effectiveness of prophylactic implantable cardioverter-defibrillators*. *Ann Intern Med* 2010;153:592-9.
- ⁹ Kaufman SR, Mueller PS, Ottenberg AL, et al. *Ironic technology: Old age and the implantable cardioverter defibrillator in US health care*. *Soc Sci Med* 2011;72:6-14.

Assistenza ventricolare meccanica nei pazienti oltre i 70 anni

E. Vitali

Direttore, Dipartimento Cardiovascolare, Istituto Clinico Humanitas IRCCS, Rozzano (MI)

Il campo delle assistenze ventricolari è andato incontro a notevole sviluppo negli ultimi 20 anni.

Da sistemi impiantabili di volumi e peso proibitivi per quasi il 50% della popolazione, la tecnologia ha sviluppato sistemi che occupano poco più dello spazio di un pacemaker richiedendo un trauma chirurgico modesto al momento dell'impianto.

Contestualmente studi di fluidodinamica hanno ridotto al minimo l'impatto tromboembolico ed il conseguente rischio e fabbisogno di terapia anticoagulante tanto da rendere veramente minimo l'impatto biologico di questa terapia.

Di conseguenza le stesse finalità dell'assistenza ventricolare nel tempo sono state modificate e da sistema in grado di permettere l'attesa di un organo da trapiantare, si sono trasformati in sistemi in grado di sostituire il trapianto in condizioni particolari.

Proprio il trapianto, che è il punto di riferimento nel campo della terapia sostitutiva nello scompenso cardiaco terminale, è un evento sempre più raro a causa dell'estrema carenza di donatori ottimali. Ed i donatori definiti "borderline" hanno risultati a medio termine che sono in tutto paragonabili a quelli dei device di ultima generazione.

Questo discorso è particolarmente valido nei pazienti ultrasettantenni, per definizione esclusi dalla lista trapianti regolare, discriminati a causa della carenza di organi che ne limita l'uso ad una popolazione più giovane e di conseguenza performante.

Inutile chiarire in questa sede come la definizione di paziente ultra settantenne sia totalmente generica ed incompleta. In medicina si parla sempre più di condizioni biologiche invece che età, e questo

discorso tanto più è valido quando si considera una insufficienza d'organo terminale.

Il paziente con buona funzione d'organo ed aspettativa di vita limitata dalla sola insufficienza cardiaca è il candidato ideale a questa terapia. Va considerato infatti che la cardiocirurgia ha fatto passi da gigante negli ultimi anni e lo stesso EUROSCORE nella sua ultima versione ha eliminato l'età fra i determinanti del rischio operatorio. Tuttavia è noto come i tempi di guarigione e riabilitazione siano allungati per questa classe di pazienti e durante il periodo di convalescenza il paziente è esposto ad un aumentato rischio di infezioni e complicazioni ospedaliere.

D'altro canto la disponibilità all'orizzonte, per ora solo all'interno di protocolli sperimentali, di sistemi di assistenza ventricolare che non necessitano né la sternotomia mediana né la circolazione extracorporea, sembrano particolarmente ottimizzati per questa classe di pazienti.

Le caratteristiche richieste al paziente candidato al possibile impianto di assistenza ventricolare sono molteplici e varie.

In primo luogo abbiamo già anticipato l'assenza di comorbidità generali e specifiche che ne precludano la sopravvivenza almeno per i 5 anni successivi all'impianto sono esclusi aprioristicamente. In particolare sono controindicate tutte le patologie che renderebbero impossibile sostenere i regimi di anticoagulazione (INR 2-3) ed antiaggregazione (ASA 100 mg) richiesti per la maggior parte dei device di assistenza.

Tutta la patologia d'organo che renderebbe impossibile sostenere la terapia medica necessaria per l'ottimale funzionamento dei sistemi di assistenza e la performance del Ventricolo Destro (BBlock ed ACEI/ARII, antialdosteronici, ecc.) sono ulteriori controindicazioni all'impianto di assistenza ventricolare meccanica.

D'altronde le controindicazioni chirurgiche sono oramai piuttosto rare e sono le stesse che si applicano alla cardiocirurgia ordinaria. Pregressi interventi chirurgici aumentano sostanzialmente il rischio di sanguinamento nell'immediato post-operatorio, così come la presenza di un graft in mammaria ben funzionante aumenta le possibilità di compromettere acutamente la funzione miocardica in corso di sternotomia. Mentre la presenza di aorta massivamente calcifica, in particolare nel primo tratto ascendente ove generalmente si posiziona il tratto di efflusso del device rendono altamente improbabile l'indicazione all'impianto. Ugualmente la presenza di formazioni trombotiche all'apice del VS rende particolarmente alto il rischio emboligeno in fase di impianto e generalmente controindicano l'intervento. Un discorso particolare merita la contemporanea presenza di malattia valvolare o protesi valvolari. La presenza di insufficienza valvolare mitralica è generalmente considerata non influente ai fini dell'assistenza, discorso opposto per la stenosi. Inverso sul versante aortico ove la stenosi aortica in genere non ha implicazioni mentre l'insufficienza rischia di aumentare in maniera significativa dopo aver scaricato il ventricolo ed aumentato all'infinito i tempi di chiusura della valvola aumentando i volumi di rigurgito al di sopra delle capacità funzionali del device. L'insufficienza della valvola tricuspide in genere non ha implicazioni emodinamiche dirette mentre è considerato indice di sovraccarico e riserva funzionale del ventricolo destro, che

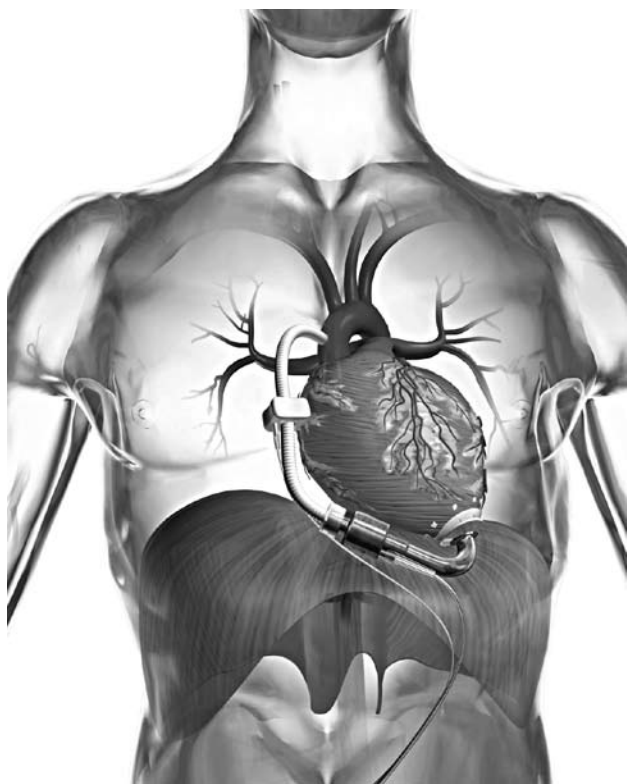


Fig. 1. Il sistema *Micromed HeartAssist 5* nella versione LVAD attualmente utilizzato all'Istituto Clinico Humanitas.

normalmente non viene supportato meccanicamente e pertanto viene supportato a “superlavoro” in corso di assistenza ventricolare meccanica del ventricolo sinistro.

La possibilità di rivascularizzazione chirurgica in corso di impianto di assistenza ventricolare meccanica per via sternotomica in genere apre l'opportunità chirurgica per i pazienti con coronaropatia critica.

Un discorso separato riguarda lo stato socio-culturale del paziente. Indipendentemente dall'età, il paziente sottoposto ad impianto di assistenza ventricolare meccanica entra in una fase di particolare dipendenza dai familiari, per lo meno per i primi mesi di vita fuori dall'ospedale. La presenza di un “pacco” di batterie e controller a lui connesse e da mantenere in costante ed ottimale efficienza creano una notevole “ansia” ed insicurezza che necessita regolarmente la condivisione con un familiare di riferimento. In particolar modo per i pazienti più anziani e meno avvezzi alla tecnologia, la presenza di un familiare “giovane” rappresenta un'ancora di salvezza imprescindibile. Le stesse attività quotidiane come la medicazione del tramite di uscita della drive-line o fare la doccia possono rappresentare ostacoli maggiori per la domiciliazione dei pazienti. Così come la necessità di frequenti accessi ospedalieri, soprattutto nei primi periodi domiciliari, spesso rappresentano fastidiose incombenze se il paziente e familiare di riferimento non sono autonomi nello spostamento.

Pertanto, al di là delle suddette limitazioni, al giorno d'oggi la assistenza ventricolare meccanica del paziente ultrasettantenne è

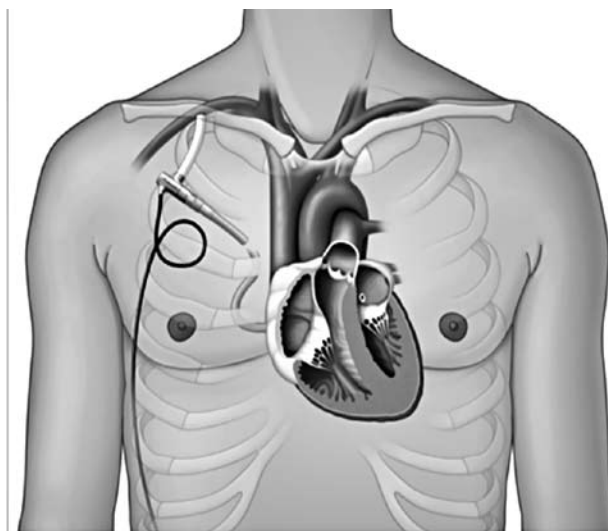


Fig. 2. Il Sistema *CircuLite* nella versione attualmente in uso sperimentale all'Istituto Clinico Humanitas.

una realtà. I device oggi disponibili sono a flusso continuo in cui il sangue viene accelerato da un'elica posta linearmente (assiali) o perpendicolarmente (centrifughe) al flusso. I volumi impegnati da questi sistemi sono di 100-150 ml per cui sono generalmente contenuti completamente all'interno del pericardio e non richiedono la preparazione di tasche addominali all'interno delle quali essere alloggiati. Costante è la presenza in tutti i sistemi di un cavo percutaneo (driveline) che ne permette l'alimentazione elettrica all'esterno. Questo cavo rappresenta la porta all'esterno e la sua cura risulta particolarmente importante. Una medicazione protettiva viene posizionata al tramite cutaneo e viene sostituita in genere ogni 24 ore.

L'intervento avviene generalmente attraverso una sternotomia totale, il paziente viene connesso alla circolazione extracorporea ed il cuore viene arrestato per eseguire in maniera precisa ed ottimale la connessione della macchina all'apice del cuore. La anastomosi del graft di efflusso viene in genere eseguita, dopo aver fatto ripartire il cuore, per mezzo di un clamp tangenziale che isola la sola zona di aorta interessata.

Un discorso a parte merita il sistema di assistenza ventricolare *CircuLite*, attualmente sperimentale ed in attesa di approvazione definitiva per la commercializzazione. Questo sistema è costituito da una pompa centrifuga delle dimensioni di una batteria AA che viene posizionata in una tasca cutanea identica a quella dei Pacemaker. Il sistema presenta una cannula di drenaggio che viene posizionata, attraverso una minitoracotomia destra, in atrio sinistro con sistema Seldinger mentre la cannula di efflusso viene anastomizzata direttamente arteria succlavia destra subito al di sotto della tasca del device. L'impianto viene eseguito senza circolazione extracorporea e senza la necessità di una sternotomia mediana.

Data la particolare fragilità del paziente ultrasettantenne quest'ultimo sistema potrebbe presentarsi come ottimale in un futuro non remoto.

Ipertensione resistente e nuovi approcci terapeutici

G. Seravalle, G. Grassi*

*Istituto Auxologico Italiano, Milano; * Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Ospedale San Gerardo, Università Milano-Bicocca, Monza, Italy*

Introduzione

Le Linee Guida 2007 della Società Europea di Ipertensione/Società Europea di Cardiologia¹ definiscono ipertensione resistente quella "condizione in cui una strategia terapeutica che associa modificazioni dello stile di vita all'impiego di almeno tre farmaci antipertensivi (compreso un diuretico) a dose adeguata non è in grado di ottenere un soddisfacente controllo dei valori pressori". Le Linee Guida e vari studi trasversali e longitudinali sottolineano che si tratta di una condizione ad elevata prevalenza¹. Per quanto riguarda gli approcci terapeutici questa relazione valuterà gli interventi terapeutici di tipo farmacologico e soprattutto gli innovativi interventi di tipo non farmacologico che potranno rappresentare in un prossimo futuro utili strumenti nel trattamento di questa condizione clinica.

L'ipertensione resistente

Alla base dell'ipertensione resistente vi possono essere una serie eterogenea di cause e condizioni cliniche. Tra queste, quattro fattori patogenetici meritano particolare menzione. Primo, la presenza di apnee ostruttive durante il sonno, con esposizione a lungo termine ad uno stato di ipossia notturna e relativa stimolazione chemorecettoriale, può favorire il verificarsi di una marcata iperattivazione simpatica, con conseguente aumento delle resistenze vascolari periferiche e dei valori di pressione arteriosa². Secondo, nell'ipertensione resistente un sovraccarico di volume è di comune riscontro, presumibilmente poiché in questi soggetti è frequente l'instaurarsi di una cronica e marcata stimolazione della secrezione di aldosterone². Terzo, una condizione di sovrappeso o di obesità può riscontrarsi frequentemente associata alla presenza di ipertensione resistente². Infine, recenti studi dimostrano che un ulteriore cardine fisiopatologico dell'ipertensione resistente potrebbe essere rappresentato dall'incremento sia del BNP che dell'ANP, entrambi coinvolti nella condizione di ipervolemia tipica dell'ipertensione resistente.

I pazienti affetti da ipertensione resistente mostrano una aumentata incidenza di danno d'organo cardiaco, vascolare, retinico e renale rispetto a soggetti con ipertensione ben controllata, associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, che nell'ipertensione resistente è meglio predetto dai valori di pressione ambulatoria rispetto a quelli di pressione clinica.

Diversi approcci terapeutici sono stati proposti per il raggiungimento del controllo pressorio nell'ipertensione resistente³. Un'opzione è quella di aggiungere un farmaco antialdosteronico allo schema terapeutico pre-esistente, in modo da bloccare più efficacemente e direttamente le proprietà sodio-ritentive di questo ormone. Un'altra alternativa terapeutica è rappresentata dall'impiego degli antagonisti selettivi dell'endotelina, quale il darusentan.

Stimolazione dei barocettori carotidei

Un approccio innovativo nel trattamento dell'ipertensione resistente è quello di ricorrere a procedure invasive in grado di ridurre le influenze pressorie o di aumentare le influenze depressorie che fisio-

logicamente modulano la pressione arteriosa. L'invasività di tale opzione trova giustificazione etica nell'elevato profilo di rischio cardiovascolare che caratterizza questa condizione¹. Il potenziamento delle influenze di depressione pressoria può essere ottenuto sfruttando gli effetti simpatoinibitori di una continua stimolazione elettrica dei barocettori carotidei, effettuata mediante dispositivi posizionati in modo permanente a livello delle biforcazioni carotidiche⁴. Il razionale fisiopatologico è reso ancor più stringente dall'evidenza che l'attivazione simpatica incrementa progressivamente con il progredire della severità dello stato ipertensivo⁵ e che l'ipertono adrenergico risulta essere particolarmente pronunciato nei soggetti in cui il controllo pressorio risulta particolarmente difficoltoso, quali i soggetti con ipertensione sistolica isolata e nell'ipertensione associata ad obesità, specie quando l'obesità è accompagnata da sindrome delle apnee ostruttive. L'impiego della stimolazione elettrica barorecettoriale è supportata inoltre dall'evidenza che, nell'ipertensione, il baroriflesso può essere responsabile dell'overdrive adrenergico⁵ e subisce una riorganizzazione che evita la saturazione dei barocettori, preservando in questo modo la capacità riflessa di indurre vasodilatazione riducendo i valori pressori in risposta ad un aumento della sua attività. L'evidenza che la stimolazione elettrica dei barocettori carotidei sia in grado di determinare una riduzione pressoria nel lungo termine è già disponibile nel modello animale (cani), e sono disponibili alcuni dati a favore di tali effetti anche in soggetti con ipertensione resistente trattati per diversi mesi.

Due studi recentemente pubblicati hanno fornito ulteriori evidenze a favore dell'efficacia della procedura descritta, oltre che nuovi chiarimenti in merito ai meccanismi responsabili del suo effetto ipotensivo.

La denervazione renale

La denervazione renale transcatetere è una metodica recentemente sviluppata il cui background è leggermente più complesso rispetto quanto descritto per la stimolazione barorecettoriale carotidea. Questo innovativo approccio terapeutico si basa infatti su tre fondamentali presupposti⁶. Il primo si riferisce all'evidenza che il rene esercita un ruolo centrale nella regolazione della funzione cardiovascolare e dell'omeostasi pressoria. Diversi studi hanno infatti dimostrato che almeno due principali funzioni del rene sono coinvolte nel controllo cardiovascolare, vale a dire 1) la produzione e il rilascio di renina con conseguente produzione di angiotensina II, un potente vasocostrittore, e 2) l'escrezione urinaria di sodio che va a influenzare il bilancio dei fluidi. Entrambi gli aspetti sono sotto l'influenza di fattori nervosi adrenergici che esercitano un ruolo chiave nel controllo del rilascio di renina e del bilancio salino attraverso meccanismi sia diretti che indiretti⁶.

Il secondo presupposto è rappresentato dal fatto che l'innervazione simpatica del parenchima renale comprende fibre sia efferenti che afferenti, entrambe di rilevanza cruciale per l'omeostasi pressoria⁶. Mentre le fibre simpatiche efferenti dirette al rene regolano la resistenza vascolare renale, il flusso ematico renale e, come sopra menzionato, il rilascio di renina dalle cellule juxtaglomerulari, le fibre simpatiche efferenti dirette al sistema nervoso centrale sono implicate nell'attivazione dei principali centri nervosi ipotalamici e bulbari, che sono a loro volta stimolati anche da segnali eccitatori condotti

attraverso il seno carotideo e le fibre nervose aortiche. Degno di menzione è inoltre il fatto che, oltre alle fibre nervose renali afferenti ed efferenti, un contributo al controllo nervoso della funzione renale è fornito anche dai cosiddetti riflessi reno-renali, anche se l'entità di tale contributo sugli effetti emodinamici e non emodinamici della denervazione renale resta ancora da chiarire⁶.

Il terzo ed ultimo concetto su cui è basata la metodica della denervazione renale trans-catetere è rappresentato dall'evidenza che tutte le forme di ipertensione essenziale (sisto-diastolica, sistolica isolata, mascherata, da camice bianco, giovanile, dell'adulto e dell'anziano) sono caratterizzate da un'iperattivazione simpatica di consistente entità, come documentano gli aumentati valori di diversi marker di funzione adrenergica impiegati in queste condizioni⁶. Quest'ultimo aspetto ha importanti implicazioni, in quanto nell'ipertensione il tono adrenergico risulta aumentato a livello di diversi distretti (compreso quello renale). Ciò rende la procedura di denervazione dei nervi renali efferenti un procedimento razionale per interrompere il circolo vizioso esistente tra sistema nervoso simpatico, asse renina-angiotensina e incremento dei valori pressori.

L'ablazione bilaterale delle fibre nervose afferenti mediante un trattamento basato sull'impiego di un catetere a radiofrequenza⁷, ha determinato una progressiva e significativa riduzione dei valori pressori sistolici e diastolici durante il periodo di 24 mesi di follow-up. La riduzione pressoria si accompagnava ad una significativa riduzione (42%) dello spillover sistemico della noradrenalina, indicando il verificarsi di una simpatoinibizione generalizzata e sostenuta, al miglioramento della perfusione renale, al dimezzarsi dei livelli circolanti di renina e alla riduzione dell'insulino-resistenza.

Circa le implicazioni e applicazioni all'ipertensione dell'anziano, a tutt'oggi i dati raccolti nei due trial clinici pubblicati non includevano in maniera sistematica pazienti oltre i 70 anni. Le esperienze, seppur scarse, sinora raccolte non precludono tuttavia, sia per efficacia clinica che per sicurezza d'impiego, l'utilizzo di questa tecnica. Vige però la raccomandazione che i pazienti da trattare siano effettivamente ipertesi resistenti, considerando che, purtroppo, nel paziente anziano la compliance alla multiterapia è spesso scarsa.

Conclusioni

La stimolazione dei barocettori carotidei e la denervazione delle arterie renali rappresentano due metodiche assai promettenti per affrontare e risolvere il problema del controllo pressorio nelle forme di ipertensione resistente. Gli studi clinici in corso forniranno importanti informazioni sul profilo di efficacia e tollerabilità di entrambe le procedure oltre alla capacità di incidere sulla morbilità e mortalità associate a questa condizione. Ulteriori dati consentiranno di valutare il loro impiego anche nell'ipertensione dell'anziano

BIBLIOGRAFIA

- 1 Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- 2 Calhoun DA, Jones D, Textor S et al. *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. *Circulation* 2008;117:510-26.

³ Volpe M, Tocci G. *Challenging hypertension: how to diagnose and treat resistant hypertension in daily clinical practice*. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:811-20.

⁴ Mohaupt MG, Schmidli J, Luft FC. *Management of uncontrollable hypertension with a carotid sinus stimulation device*. *Hypertension* 2007;50:825-8.

⁵ Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, et al. *Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension*. *Hypertension* 1998;31:68-72.

⁶ Stella A, Zanchetti A. *Functional role of renal afferents*. *Physiol Rev* 1991;71:659-82.

⁷ Schlaich MP, Sobotka PA, Krum H et al. *Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept*. *Hypertension* 2009;54:1195-2001.

Iperensione resistente. La stimolazione seno-carotidea con CVRx Rheos® System

L. Ghiadoni

Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

I benefici della cura dell'ipertensione arteriosa per la prevenzione degli eventi cardiovascolari sono noti ormai da decenni, ed il medico ha disposizione numerose categorie di farmaci antiipertensivi di provata efficacia. Tuttavia quasi la metà della popolazione ipertesa presenta valori pressori superiori all'obiettivo terapeutico, a causa di numerosi fattori, tra cui la mancata aderenza alle prescrizioni mediche da parte dei pazienti e l'inerzia terapeutica da parte dei medici hanno sicuramente un ruolo importante. Esiste però una significativa percentuale di pazienti, tra il 10 e il 15% secondo varie statistiche, che presentano valori pressori non controllati da un'associazione razionale di almeno 3 farmaci a dosaggio adeguato, comprendente un diuretico: questa condizione viene definita ipertensione arteriosa resistente¹. I pazienti con ipertensione arteriosa resistente sono solitamente anziani con ipertensione sistolica isolata, insufficienza renale cronica, obesità e danno degli organi bersaglio; in questa popolazione inoltre le cause secondarie di ipertensione arteriosa sono particolarmente frequenti. Riconoscere e trattare questa condizione ha notevole importanza clinica, al fine di identificare un sottogruppo di pazienti a rischio cardiovascolare più elevato, in cui è necessario un maggiore impegno da parte del medico sia nell'iter diagnostico che terapeutico.

La stimolazione barocettoriale carotidea (baroreceptor activating therapy, BAT) rappresenta una importante novità di nuovo trattamento non farmacologico per l'ipertensione resistente. IL BAT, prodotto da CVRx, è un innovativo device impiantabile. Come funziona? Com'è noto, l'ipertensione arteriosa essenziale è caratterizzata da un ipertono del sistema nervoso simpatico, che è implicato sia nella patogenesi di questa malattia che nello sviluppo di danno d'organo ad essa associato². Il baroriflesso è uno dei principali meccanismi della regolazione a breve termine della pressione arteriosa. I barocettori situati a livello carotideo sono in grado di percepire istantaneamente lo stiramento della parete del vaso, attivandosi quindi in caso di aumento dei valori pressori. La loro attivazione determina fisiologicamente vasodilatazione e bradicardia, mediante una deattivazione del sistema nervoso simpatico e una stimolazione vagale, consentendo di mantenere l'omeostasi cardiocircolatoria. Nell'ipertensione arteriosa essenziale il baroriflesso si resetta su una soglia

più alta e la sua capacità di risposta diminuisce: viene pertanto a mancare la fisiologica inibizione del tono simpatico. Nei decenni passati ci sono stati vari tentativi di sfruttare questo meccanismo fisiologico per curare l'ipertensione arteriosa, ma solo da pochi anni è disponibile sul mercato uno strumento impiantabile, Rheos, in grado di stimolare elettricamente in maniera cronica i barocettori carotidei. Rheos è costituito da un generatore di impulsi, che viene posizionato in una tasca sottocutanea, e due elettrodi situati in sede perivascolare carotidea bilateralmente. Il device viene posizionato durante un intervento chirurgico in anestesia generale, effettuato da chirurghi vascolari o neurochirurghi. Le impostazioni possono essere poi regolate mediante un apparecchio esterno in maniera non invasiva, come per un comune pacemaker. Al momento attuale più di 300 pazienti sono stati impiantati negli Stati Uniti e in Europa. La procedura chirurgica ha evidenziato una bassa incidenza di eventi avversi, perlopiù lesioni dei nervi periferici a livello del collo. La BAT ha determinato una consistente riduzione dei valori pressori, dell'ordine di 30-50 mmHg per quanto riguarda la pressione sistolica e di 20-30 mmHg per la pressione diastolica, ed ha permesso di ridurre il numero di farmaci antiipertensivi utilizzati dai pazienti. Tali risultati sono duraturi nel tempo, come testimoniano i dati del follow-up fino a 4 anni di poco meno di 20 pazienti³. La riduzione dei valori pressori è direttamente proporzionale all'entità della riduzione del tono simpatico, come evidenziato sia la valutazione del bilancio simpato-vagale nella modulazione delle fluttuazioni spontanee della frequenza cardiaca che con la registrazione diretta dell'attività simpatica a livello del nervo peroneo dell'arto inferiore mediante microneurografia⁴. Dati preliminari suggeriscono che la BAT possa ridurre la massa ventricolare sinistra e di migliorare la performance cardiaca, senza compromettere la funzione renale.

Infine, sono stati appena pubblicati i risultati di un ampio trial clinico randomizzato su 265 pazienti con ipertensione resistente, nel quale è stata valutata l'efficacia della BAT confrontando pazienti in cui il device è stato impiantato e attivato con altri in cui l'attivazione era stata rimandata di 6 mesi⁵. L'attivazione precoce della BAT ha determinato un maggiore controllo della PA sistolica (< 140 mmHg, 42% vs. 24%) a 6 mesi, mentre dopo 1 anno più del 50% dei pazienti aveva valori di PA sistolica controllata.

Altri studi in corso ci aiuteranno a valutare meglio il rapporto rischio-beneficio di questo tipo di terapia, che al momento appare estremamente efficace ma il cui utilizzo è limitato dall'invasività della procedura di impianto. In conclusione, la BAT rappresenta una nuova e promettente opportunità per il trattamento delle forme di ipertensione arteriosa refrattarie al trattamento farmacologico.

BIBLIOGRAFIA

- Calhoun DA, Jones D, Textor S, et al. *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. Circulation 2008;117:e510-26.
- Grassi G. *Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives*. Hypertension 2009;54:690-7.
- Scheffers IJ, Koon AA, Schmidl J, et al. *Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study*. J Am Coll Cardiol 2010;56:1254-8.
- Heusser K, Tank J, Engeli S, et al. *Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients*. Hypertension 2010;55:619-26.

- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, et al. *Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension. Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled Rheos Pivotal trial*. J Am Coll Cardiol 2011;58:765-73.

Letture

La sordità nell'anziano

A. De Caria, M. Monici*

UO di ORL Ospedale "G. da Saliceto", Piacenza; * UO di ORL Ospedale "C. Poma", Mantova

L'elaborazione sulla base dei dati demografici e di proiezione identificata nella sordità un fenomeno in rapida espansione, ciò è dovuto alla composizione demografica con il progressivo invecchiamento della popolazione.

Secondo stime della OMS, 400 milioni di individui in tutto il mondo hanno problemi uditivi. Circa il 20% della popolazione che vive in zone particolarmente industrializzate presenta ipoacusia, compreso un numero crescente di giovani. Significativo è il costo del "Problema Sordità" nel mondo, che è valutato intorno ai 30 miliardi di dollari l'anno.

L'ISTAT ha stimato che in Italia nel 2015 la popolazione ultra 65enne aumenterà del 20%, e che nel 2020 gli anziani saranno 13 milioni, ciò significa che il problema della gestione sanitaria di tale popolazione sarà sempre più pressante.

Nello studio epidemiologico dei problemi uditivi degli adulti in Italia, risulta che la prevalenza per classe di età dei soggetti con "Udito non normale" si attesta intorno al 35% nella fascia di età tra i 60 e 69 anni, per raggiungere quasi il 45% nel decennio successivo.

La sordità impedisce lo sviluppo delle potenzialità in tutti i campi (sociale, economico, di relazione, ecc.) e di conseguenza è incompatibile anche con l'idea di una vita felice, potendo portare la persona alla solitudine e all'isolamento. Determina, inoltre, pesanti conseguenze sul comportamento (nervosismo, insicurezza, depressione, ecc.), che si accentuano con l'età e con l'atteggiamento che familiari, amici e conoscenti presentano nei riguardi dell'ipoacusico.

Nell'adulto-anziano i disturbi della funzione uditiva che accompagnano il processo di invecchiamento vengono definiti globalmente come presbiacusia. Per presbiacusia si intende la riduzione della capacità uditiva che subentra con l'età per i fenomeni di senescenza fisiologica, con insorgenza graduale e progressione lenta.

I processi involutivi dovuti all'invecchiamento sono ineluttabili, tuttavia ogni organismo invecchia in modo differente da un altro, sia per particolari caratteristiche di ordine genetico, sia per il modo di condurre la propria vita (abitudini alimentari e voluttuarie quali fumo e alcool, uso/abuso di alcuni farmaci, rumore in condizione lavorativa e ambientale) sia per le diverse patologie che possono interessare l'individuo nel corso della vita.

L'importanza di questi fattori nel condizionare il determinismo e la presenza stessa della presbiacusia, in percentuali così diverse a seconda delle abitudini di vita nelle diverse popolazioni, ha fatto coniare il termine di socioacusia. Questo termine esprime il concetto

che il danno ambientale sul sistema uditivo è da considerare predominante rispetto all'effetto in sé dell'invecchiamento.

Da un punto di vista generale, la presbi-socioacusia è caratterizzata da un'ipoacusia neurosensoriale bilaterale, simmetrica, sulle frequenze acute (oltre i 4.000 Hz) del campo uditivo. Solo dopo i 65 anni la perdita uditiva comincia a interessare anche le frequenze medie tipiche del linguaggio. Una delle caratteristiche della presbiacusia è la diminuzione della capacità di riconoscimento della parola, spesso con sproporzionato decadimento della comprensione verbale rispetto alla perdita uditiva rilevata all'esame audiometrico. Questa discrepanza tra grado di sordità e discriminazione vocale è stata attribuita a una compromissione del sistema uditivo centrale, cioè il suono arriva al cervello ma questo non è in grado di "discriminarlo" come parlato.

In sintesi il processo patogenetico della socio-presbiacusia deriva dall'azione combinata di tre fattori:

- 1) modificazioni del sistema uditivo periferico;
- 2) modificazione delle connessioni uditive centrali;
- 3) modificazioni del sistema nervoso centrale extrauditivo.

Queste caratteristiche fisiopatologiche, interessate in modo differente da persona a persona nella determinazione della malattia, interagiscono con quelle psicologiche e sociali nell'indurre gli effetti della perdita uditiva, provocando un impatto variabile sull'anziano non misurabile a priori in base alla stima della sola perdita uditiva.

Il punto critico della gestione clinica della presbiacusia o dei problemi che possono derivarne riguarda innanzitutto il loro inquadramento (assessment), e a tale proposito, bisogna distinguere tra perdita uditiva, disabilità uditiva e handicap uditivo.

Per perdita uditiva si deve intendere una diminuzione della sensibilità uditiva determinata dall'indebolimento delle strutture del sistema uditivo, misurabile attraverso le comuni metodiche audiologiche (esame audiometrico, impedenzometria, audiometria vocale, ecc.). Per disabilità uditiva si intendono i problemi relativi alla percezione verbale e dei suoni ambientali derivanti da una alterata funzione uditiva.

Per handicap uditivi si intendono le alterazioni delle prestazioni che intervengono nelle attività quotidiane in relazione alle modificazioni della funzione uditiva.

Si può quindi dire che la presbiacusia, determinata da fenomeni fisiopatologici, provoca degli effetti che investono la sfera psicologica e sociale, in tal modo influenzando direttamente le attività quotidiane dell'anziano.

Herbst et al. (1993) ha rilevato che nei soggetti anziani con deficit uditivo, sono maggiormente presenti condizioni generali di salute più scadute, minori capacità motorie e una maggiore tendenza alla depressione, gravando maggiormente sulla sfera sanitaria generale. Un lavoro simile da noi effettuato, ha confermato tali conclusioni.

Risulta quindi necessario, se non addirittura obbligatorio, fornire la paziente anziano con handicap uditivo un protocollo riabilitativo che nasce dalla collaborazione tra audiologi, geriatri e logopedisti. L'accettazione di un iter riabilitativo e la sua possibilità di successo, è condizionata nell'anziano dalla presenza di aspetti psicopatologici che spesso vengono accettati come naturali per l'età. Questi fenomeni descrivono un quadro emozionale e affettivo tale da interferire, anche pesantemente, sia con la richiesta di un miglioramento

comunicativo, sia con la successiva partecipazione al programma riabilitativo.

Lo strumento primario della riabilitazione per il soggetto ipoacusico è legato prevalentemente all'applicazione di un apparecchio acustico, infatti solamente il 20% delle sordità può essere rimediato con l'intervento chirurgico o con la terapia farmacologica. La prescrizione protesica in un soggetto anziano deve considerare non solo l'entità della perdita uditiva, ma anche altri fattori, come la destrezza manuale, lo stile di vita, le richieste dell'individuo, il comfort d'uso e, non ultimo, il fattore economico.

La soluzione al problema uditivo della persona deve essere costituito, pertanto, da un percorso dedicato che si sviluppa in un insieme di fasi una strettamente legata all'altra:

- scelta e personalizzazione della soluzione;
- l'applicazione dell'apparecchio acustico;
- l'adattamento protesico, legato all'acquisizione di dimestichezza con l'apparecchio acustico e con i suoi controlli;
- l'allenamento uditivo;
- l'acclimatazione all'amplificazione acustica, ovvero il tempo necessario a che la persona si adatti alle nuove informazioni sonore.

Purtroppo, dobbiamo anche rilevare la riluttanza da parte dell'anziano (e non solo) ipoacusico a utilizzare e/o ad avvicinarsi all'apparecchio acustico, sia per motivi puramente estetici, sia perché l'accettazione dell'ausilio può comportare la consapevolezza da parte del soggetto delle proprie condizioni di handicap, facendo venire meno tutti gli sforzi che si stanno compiendo negli ultimi anni per dare all'ipoacusico una migliore qualità della vita.

BIBLIOGRAFIA

- Chisolm TH, Newman CW, Portz LJP, et al. *A systematic review of health-related quality of life and hearing aids: final report of the American Academy of Audiology Task Force on the health-related quality of life benefits of amplification in adults*. J Am Acad Audiol 2007;18:151-83.
- Cox RM, Alexander GC. *The abbreviated profile of hearing aid benefit*. Ear Hear 1995;17:6-86.
- Gatehouse S. *Rehabilitation: identification of needs, priorities and expectations, and the evaluation of benefit*. Int J Audiol 2003;42(Suppl 2):S77-83.
- Kochkin S. *Hearing solution - the impact of treated hearing loss on quality of life*. Alexandria: Better Hearing Institute 2002.
- Walden TC, Walden BE. *Predicting success with hearing aids in everyday living*. J Am Acad Audiol 2004;15:342-52.

Letture

L'inibizione del RANK ligando nell'osteoporosi

P. Falaschi, L. Tafaro, I. Indiano, E. De Marinis, M. Stefanelli, A. Devito, M. Campanini, A. Martocchia, R. Benvenuto

UO Geriatria, Az. Osp. "S. Andrea". Facoltà di Medicina e Psicologia, Sapienza Università di Roma

Le ossa di un individuo sano sono in costante evoluzione: il tessuto osseo vecchio si distrugge e se ne riforma di nuovo grazie all'equilibrio di due proteine chiave: la prima, chiamata RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa B Ligand) è deputata a eliminare le cellule ossee adulte con l'osteoclastogenesi, cioè producendo quelle

cellule, gli osteoclasti, che eliminano il vecchio tessuto osseo. La seconda proteina fondamentale è l'OPG (Osteoprotegerina) che è in grado di legarsi a RANKL e di disattivarla¹.

Le persone affette da osteoporosi hanno l'equilibrio RANKL/OPG alterato con prevalenza della proteina RANKL sull'OPG: questo comporta una distruzione ossea più rapida della sua rigenerazione; i tessuti ossei sono più sottili, fragili e soggetti a fratture². In particolare, l'eziopatogenesi dell'osteoporosi postmenopausale si può ricondurre ad un aumento del riassorbimento osseo a causa dell'aumento dell'espressione del RANK ligando legata al calo del livello di estrogeni in circolo³.

Recentemente è stato sintetizzato un anticorpo monoclonale, il Denosumab, che "imita" il comportamento della proteina naturale OPG, contribuendo così a riequilibrare il processo di rinnovamento del tessuto osseo e a bloccare la distruzione ossea indotta da RANKL con la produzione degli osteoblasti⁴.

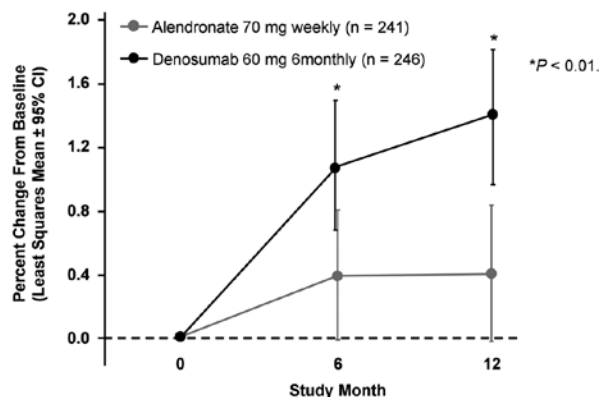
Il denosumab ha ricevuto nel 2010 l'approvazione alla commercializzazione in Europa, negli USA e in Australia. In Europa è stato approvato per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale in donne ad aumentato rischio di fratture e nel trattamento della riduzione di massa ossea indotta dalla soppressione ormonale in uomini con carcinoma della prostata ad aumentato rischio di fratture. In Italia il farmaco è in distribuzione dagli inizi di ottobre 2011 e sarà rimborsato dal SSN al di fuori della Nota 79 in soggetti con età ≥ 70 anni affetti da osteoporosi severa. L'approvazione in Europa è basata sui dati di diversi trials di fase III della durata di minimo 5 anni che hanno coinvolto più di 10.000 pazienti; questi studi hanno consistentemente dimostrato che un'iniezione sottocutanea di denosumab 60 mg ogni 6 mesi aumenta la BMD anche del 40% in tutti i siti ossei più frequentemente soggetti a fratture^{5,6}. È interessante notare come studi di confronto hanno dimostrato che l'aumento di BMD con il denosumab è nettamente superiore a quello che si osserva con l'alendronato, il farmaco attualmente più usato per curare l'osteoporosi, anche a livello di un sito osseo cruciale come il collo femorale (Fig. 1)⁶.

Denosumab si è dimostrato non soltanto molto efficace nella sua azione terapeutico-protettiva, ma anche estremamente semplice e comodo nell'assunzione, facilitando parecchio l'aderenza dei pazienti alla terapia che hanno dimostrato di preferire una som-

ministrazione meno frequente come quella semestrale per la cura dell'osteoporosi⁷. Durante la terapia con Denosumab non si sono verificati casi di osteonecrosi della mandibola ai dosaggi per l'osteoporosi ma, solo nell'1,1% dei pazienti sottoposti a somministrazioni mensili a dosaggi elevati per la presenza di metastasi ossee, altro ambito terapeutico in cui il Denosumab ha mostrato di avere potenziali importanti applicazioni⁸. Uno studio post hoc su un sottogruppo di pazienti con età ≥ 75 anni con fratture multiple di entità moderata-severa e con un T-score femorale $\geq -2,5$ ha mostrato una efficacia significativa ($p < 0,001$) del denosumab nel ridurre l'incidenza di nuove fratture vertebrali e di frattura di femore⁹. In conclusione, il Denosumab fornisce un valido ed innovativo supporto alla cura dell'osteoporosi nell'anziano per la sua efficacia nei pazienti affetti da osteoporosi severa e per la sua facilità nella modalità di somministrazione.

BIBLIOGRAFIA

- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL, et al. *Osteoclast differentiation and activation*. Nature 2003;423:337-42.
- Bolon B, Shalhoub V, Kostenuik PJ, et al. *Osteoprotegerin, an endogenous antiosteoclast factor for protecting bone in rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum 2002;46:3121-35.
- Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, Sanyal A, et al. *Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women*. J Clin Invest 2003;111:1221-30.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, et al. *A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women*. J Bone Miner Res 2004;19:1059-66.
- Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. *Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis*. N Engl J Med 2009;361:756-65.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, et al. *Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial*. J Bone Miner Res 2009;24:153-61.
- Kendler DL, Bessette L, Hill CD. *Preference and satisfaction of 6month subcutaneous injection versus a weekly tablet for treatment of low bone mass*. Osteoporos Int 2010;21:837-46.
- Henry D, Von Moos R, Vadhan-Raj S, et al. *A double blind, randomized study of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma*. Eur J Cancer 2009;7(3):2.
- Boonen S, Adachi JD, Man SR, et al. *Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1727-36.



Adapted from: Kendler DL, et al., *J Bone Miner Res*. 2009
n = number of patients who have a baseline and ≥ 1 postbaseline evaluation.

Fig. 1. Effetti del trattamento di oltre 12 mesi al collo femorale BMD.

Simposio SIGG - Bone & Mineral Research

METABOLISMO OSSEO E OSTEOPOROSI

MODERATORI: GAETANO CREPALDI (PADOVA), GIANCARLO ISAIA (TORINO)

Fisiopatologia dell'osteoporosi senile

P. D'Amelio

Dip. di Discipline Medico Chirurgiche, Sez. di Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso, Università di Torino.

L'osteoporosi è una patologia dello scheletro caratterizzata da progressiva rarefazione delle trabecole e conseguente aumento della fragilità ossea con maggior incidenza di fratture da fragilità.

La presenza di fratture fa sì che l'osteoporosi sia definita severa ¹, l'incidenza di fratture di femore dovute all'osteoporosi in Italia in pazienti con età uguale o superiore agli 85 anni è di circa 450 per 10.000 abitanti/anno ², questa stima è destinata ad aumentare drammaticamente nei prossimi anni per il continuo aumento della vita media. I costi sociali connessi alle fratture sono veramente rilevanti.

Alla base della perdita di massa ossea sta il disaccoppiamento tra il processo di neoformazione, sostenuta dagli osteoblasti, e il riassorbimento osseo sostenuto dagli osteoclasti. L'osso è un tessuto vivo, che viene continuamente rinnovato ad opera dell'azione congiunta di questi due tipi cellulari e che va incontro ad una progressiva modificazione delle sue dimensioni e della sua forma dalla nascita all'età adulta e la senescenza. Il rimodellamento continuo del tessuto osseo ha fatto sì che, convenzionalmente, esso sia distinto in unità anatomico-funzionali dette Basic Multicellular Unit, costituite dalle cellule e dalla matrice ossea; in queste unità il rimodellamento inizia ed ha termine indipendentemente dalle BMU vicine. Normalmente, il 90% dello scheletro è in fase di quiescenza, e solo il 10% è sede di rimodellamento attivo. Tale percentuale può raddoppiare in determinate condizioni in cui si ha perdita di massa ossea come, ad esempio, la cessazione della funzione gonadica.

La massa ossea raggiunge un picco durante la prima età adulta e la sua consistenza è determinata principalmente da fattori ereditari, anche se vi contribuiscono l'attività fisica e l'introito di calcio con la dieta. La massa scheletrica rimane costante dal momento in cui si raggiunge il picco di massa ossea fino alla menopausa e/o alla senescenza, quando i processi di neoformazione e di riassorbimento non sono più bilanciati e si ha la prevalenza del riassorbimento osseo.

Negli adulti sani, in circostanze normali, il riassorbimento osseo è sempre seguito da un pari grado di formazione ossea, un processo strettamente equilibrato denominato accoppiamento.

La neoformazione ossea si riduce con l'età in entrambi i sessi, mentre il riassorbimento aumenta, e di conseguenza si verifica perdita di massa ossea, il deterioramento della microarchitettura, e si incrementa il rischio di fratture ³.

Lo scheletro ha interazioni multiple con organi e sistemi extra scheletrici come il sistema cardio-vascolare, il sistema immune ed il metabolismo del tessuto adiposo. Negli ultimi anni sono fioriti diversi lavori che dimostrano come lo scheletro possa essere correlato con i diversi sistemi attraverso pathway molecolari prima non noti ^{4,5}.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Nuti R, Brandi ML, Isaia G, et al. *New perspectives on the definition and the management of severe osteoporosis: the patient with two or more fragility fractures*. J Endocrinol Invest 2009;32:783-88.
- 2 Adami S, Isaia G, Luisetto G, et al. *Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study*. Osteoporos Int 2008;19:1219-23.
- 3 Marie PJ, Kassem M. *Extrinsic Mechanisms Involved in Age-Related Defective Bone Formation*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:600-9.
- 4 D'Amelio P, Isaia G, Isaia GC. *The osteoprotegerin/RANK/RANKL system: a bone key to vascular disease*. J Endocr Invest 2009;32(Suppl):6-9.
- 5 D'Amelio P, Isaia G. *Immune System and Postmenopausal Bone Loss*. Clin Rev Bone Miner Metab 2009;7:262-8.

Venerdì, 2 dicembre 2011

Simposio

ANZIANO E TUMORI: CHI E COME TRATTARE

MODERATORI: LUIGI BERGAMASCHINI (MILANO), FABRIZIA LATTANZIO (ROMA)

La chemioterapia, tra beneficio e tossicità, nel paziente anziano

M. Raffaele

U.O.Oncologia INRCA- IRCCS, Roma

Nel paziente anziano affetto da patologia neoplastica, appare particolarmente importante fornire un inquadramento clinico globale e una valutazione multidimensionale e multispecialistica, poiché, se da un lato l'età avanzata da sola non rappresenta una ragione sufficiente per non garantire un trattamento efficace che potrebbe migliorare la qualità di vita oltre che la sopravvivenza, dall'altro la frequente presenza di condizioni specifiche legate all'età, quali patologie concomitanti, sindromi geriatriche, cattivo stato nutrizionale, particolari condizioni socio-economiche, aumentano il rischio di complicanze dovute alla terapia antitumorale.

Il 60% delle nuove diagnosi di tumore ed il 70% di mortalità cancro-correlata interessano soggetti di età superiore ai 65 anni ¹. Pertanto, vi è un crescente numero di pazienti, in detta fascia d'età, che richiede di essere trattata. L'età in se stessa non è una controindicazione per terapie potenzialmente curative o volte a prolungare la sopravvivenza. Nell'anziano alcuni tipi di tumore hanno peggiori prognosi: la leucemia mielodica acuta, il linfoma non Hodgkin a grandi cellule, il glioblastoma, il sarcoma osteogenico ed il carcinoma dell'ovaio ne sono esempio. Altri tumori invece, quali il carcinoma della mammella ed il tumore polmonare, possono avere decorso indolente ². I pazienti anziani rappresentano una popolazione eterogenea, con differenti mutamenti fisiologici età-correlati, che possono influenzare l'efficacia e le tossicità delle terapie. In alcuni casi i rischi del trattamento possono superarne i potenziali benefici, quali il prolungare la sopravvivenza, migliorare la qualità di vita ed il controllo dei sintomi. Pianificare un trattamento medico per il paziente anziano, significa decidere se quel paziente può essere trattato con la scheda terapeutica a dose piena, o con una riduzione del dosaggio o di non essere candidato ad una specifica terapia. A tal fine l'utilizzo della Valutazione Geriatrica Multidimensionale permette di avere informazioni più precise riguardo alle molteplici sfaccettature delle condizioni età-correlate. In particolare, la Valutazione Geriatrica Multidimensionale nel paziente anziano oncologico, permette di stimare la aspettanza di vita e la tolleranza alla terapia antitumorale. Porta alla diagnosi e al trattamento di quelle condizioni che possono interferire con la terapia, comprese le condizioni di malnutrizione, comorbidità, polifarmacoterapia, depressione, limitate risorse socio-economiche e caregiver inadeguato ³.

La scelta terapeutica nel paziente anziano deve tener conto dell'aspettativa di vita, delle riserve funzionali, delle patologie concomitanti, delle risorse personali e sociali, dei possibili effetti collaterali legati al trattamento antitumorale e delle preferenze personali. Ugualmente

importante è la valutazione del rischio di ricorrenza e di progressione, legati allo stadio di malattia alla diagnosi e alle caratteristiche biologiche del tumore. Ecco, quindi, che per una donna di 90 anni, con tumore della mammella al II stadio, la chemioterapia adiuvante non porta beneficio; al contrario una donna di pari età affetta da linfoma a grandi cellule al III stadio può giovare di un trattamento chemioterapico ⁴.

I soggetti con importanti limitazioni funzionali sono a maggior rischio di tossicità. Il numero e la severità delle patologie concomitanti sono stati individuati quali predittori di sopravvivenza. Nei pazienti con carcinoma del colon-retto e con carcinoma della mammella il grado di severità delle patologie associate è un fattore indipendente di sopravvivenza ³. La polifarmaco terapia comporta un incrementato rischio di reazioni avverse, interazioni farmacologiche, e non aderenza alla terapia. Pertanto, la selezione del paziente è di fondamentale importanza per prevenire e ridurre le complicanze dei trattamenti specifici.

Diversi studi, per lo più retrospettivi, hanno evidenziato che la tossicità da chemioterapia non è più severa o prolungata nei soggetti > 70 anni. Questi studi sono importanti in quanto dimostrano che l'età in se stessa non è una controindicazione alla chemioterapia. Tuttavia, i risultati di detti studi non possono essere generalizzati per diverse ragioni:

pochi pazienti con > 80 anni;

i pazienti anziani coinvolti negli studi sono altamente selezionati dai criteri di eleggibilità e non sono quindi rappresentativi della popolazione anziana;

molti dei regimi terapeutici usati negli studi hanno una bassa dose intensity rispetto ai regimi comunemente usati.

L'età è associata a cambiamenti nella farmacocinetica e farmacodinamica ed ad incrementata suscettibilità dei tessuti normali alle complicanze tossiche. Le modificazioni farmacodinamiche d'interesse specifico comprendono la ridotta riparazione del danno del DNA con conseguente incrementato rischio di tossicità. I cambiamenti farmacocinetici di maggior rilevanza comprendono la riduzione del Volume di Filtrazione Glomerulare e del volume di distribuzione dei farmaci idrosolubili. Ridotto metabolismo epatico, per riduzione del flusso sanguigno, diminuita concentrazione/attività enzimatica (sistema citocromo P450), la cui influenza sui farmaci antitumorali non è chiara. La riduzione dell'assorbimento intestinale, che non sembra interferire con la biodisponibilità degli agenti antitumorali. I dosaggi dei chemioterapici vengono modificati in base all'eventuale grado di tossicità manifestata e secondo specifiche raccomandazioni ⁵.

Nel paziente anziano sottoposto a chemioterapia, le complicanze più comuni sono la mielodepressione severa e prolungata; la mucosite; la tossicità renale; la tossicità cardiaca e la neurotossicità. Inoltre, l'anziano è a maggior rischio di infezioni (con o senza neutropenia); disidratazione; disordini elettrolitici; malnutrizione. L'età > 65 anni, il performance status, la presenza di comorbidità, una ridotta riserva midollare, lo stato di immunosoppressione, sono tra le condizioni che aumentano il rischio di complicanze neutropeniche e di conseguenza di mortalità/morbilità correlata alla neutropenia febbrile.

Per la tossicità midollare, è indicato, nel paziente > 65, l'utilizzo quale profilassi primaria dei fattori di crescita emopoietici, G-CSF, soprattutto quando è importante mantenere la *dose intensity*. La somministrazione di eritropoietina deve essere presa in considerazione nei pazienti con età > 65 anni sottoposti a chemioterapia con valori di Hgb ≤ 10 g/dl. sino al raggiungimento del valore target di 12g/dl, valore al quale il rapporto rischio-beneficio si è dimostrato favorevole.

Per la neurotossicità evitare la combinazione cisplatino/paclitaxel, quando possibile; considerare regimi alternativi con farmaci non neurotossici; monitorizzare la perdita dell'udito, evitando agenti neurotossici.

Per la cardiotoxicità: valutare la funzione ventricolare. In pazienti asintomatici o sintomatici con frazione d'eiezione < 45% non utilizzare le antracicline ed in alternativa considerare doxorubicina, liposomiale, mitoxantrone, dexrazoxane.

Per la tossicità renale: effettuare gli aggiustamenti di dose in base al filtrato glomerulare.

Per la mucosite: prendere in considerazione l'utilizzo della capecitabina al posto del 5-Fluoruracile; ospedalizzare precocemente il paziente che manifesti disfagia e/o diarrea; attuare supporto nutrizionale; effettuare la profilassi orale; attuare terapia nutrizionale all'insorgere della mucosite.

Nella pianificazione terapeutica dell'anziano affetto da patologia neoplastica è fondamentale che la scelta del trattamento sia individualizzata in base ai fattori biologici propri del tumore, al performance status del paziente e alla Valutazione Geriatrica Multidimensionale. Inoltre, è fondamentale definire lo scopo del trattamento: prolungare la sopravvivenza, la cura, o la palliazione dei sintomi. Questo permette di pianificare tempi della terapia e relative aspettative.

Concludendo, i regimi chemioterapici standard si sono dimostrati efficaci e tollerati nell'anziano. Tuttavia, molte decisioni in merito ai trattamenti non sono evidence-based. Vi è senz'altro la necessità di studi prospettici randomizzati disegnati per il paziente anziano, che tengano conto dei cambiamenti fisiologici età correlati, e che definiscano il ruolo del trattamento chemioterapico nelle sue diverse finalità: dalla terapia standard, mirata alla guarigione, magari con accorgimenti di dosaggio e/o con adeguata terapia di supporto, alla terapia palliativa, volta al contenimento dei sintomi ed al miglioramento della qualità di vita.

BIBLIOGRAFIA

- Balducci L, Extermann M. *Cancer and aging: an evolving panorama*. Hematology/Oncology Clinics of North America 2000;14:1-16.
- Balducci L, Berghe C. *Cancer and age in the USA*. Crit Rev Oncol Hematol 2001;37:137-45.
- Extermann M, Hurria A. *Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer*. J Clin Oncol 2007;25:1824-31.
- Extermann M, Overcash J, Lyman GH, et al. *Comorbidity and functional status are independent in older cancer patients*. J Clin Oncol 1998;16:1582-7.
- Extermann M, Bonetti M, Sledge GW, et al. *MAX-2 a convenient index to estimate the average per patient risk for chemotherapy toxicity; validation in ECOG trials*. Eur J Cancer 2004;40:1193-8.

Simposio

STENOSI VALVOLARE AORTICA NELL'ANZIANO FRAGILE: L'OPZIONE TAVI

MODERATORI: PASQUALE ABETE (NAPOLI), GENNARO SANTORO (FIRENZE)

La stenosi valvolare aortica nell'anziano: alta prevalenza, basso trattamento

C. Zincarelli, G. Rengo, D. Femminella*, G. Pagano*, C. De Lucia*, D. Leosco*

Fondazione "Salvatore Maugeri", IRCCS, Telese Terme (BN); *Cattedra di Geriatria, Università "Federico II" di Napoli

Nei paesi occidentali, l'innalzamento progressivo dell'età media della popolazione, il progressivo miglioramento delle condizioni di benessere socioeconomico ed il raffinamento sempre più efficace delle terapie mediche hanno portato ad un notevole aumento del numero di pazienti anziani con malattie cardiovascolari, molti dei quali con stenosi valvolare aortica importante, che richiede un intervento di sostituzione della valvola. Per dare un'idea delle dimensioni del problema, è stato calcolato che nel 2050 il numero di persone oltre i 65 anni di età salirà, rispetto ad ora, del 70% ed il numero di quelle oltre gli 80 anni addirittura del 170%.

La stenosi aortica costituisce la valvulopatia attualmente più comune nei paesi sviluppati con una prevalenza che aumenta con l'avanzare dell'età; tale patologia è riscontrata frequentemente negli anziani (5-7% della popolazione > 65 anni)¹. Circa l'80% dei pazienti adulti con stenosi aortica valvolare sintomatica è di sesso maschile². La storia naturale della patologia è caratterizzata da una fase iniziale asintomatica che dura diversi anni (anche alcuni decenni), durante i quali l'ostruzione all'efflusso sistolico è compensata da meccanismi di adattamento cardiaci, prevalentemente da ipertrofia compensatoria senza dilatazione. La cinetica cardiaca si modifica; il tempo diastolico diminuisce principalmente a causa di un allungamento della fase di eiezione ed aumentano le richieste di ossigeno da parte del miocardio per la concomitante ipertrofia^{3,4}. Queste modifiche, unite ad un calo della pressione intra-aortica inducono una diminuzione della perfusione coronarica che rappresenta la causa principale della disfunzione ventricolare che segue. L'evoluzione verso la cardiopatia dilatativa e verso la fase di scompenso di solito coincidono con lo sviluppo di una stenosi severa e con la comparsa dei sintomi. L'inizio dei sintomi è il momento cruciale nella storia della patologia valvolare e si associa ad un netto peggioramento della prognosi. Le curve di sopravvivenza, infatti, mostrano che l'intervallo tra l'esordio dei sintomi e la morte è di circa 2 anni nei pazienti con dispnea da sforzo, 3 anni in quelli con sincope e 5 anni in quelli con angina⁵. Il trattamento della stenosi aortica è prevalentemente chirurgico in quanto, come ben noto, nella pratica clinica non esistono terapie mediche in grado di correggere la malattia valvolare. Pertanto l'AVR (aortic valve replacement) deve essere considerata la scelta terapeutica per tutti i pazienti anziani sintomatici e con evidenza di disfunzione ventricolare sinistra. L'intervento di sostituzione della valvola aortica è tecnicamente possibile a tutte le età, ma la decisione deve basarsi su molti aspetti, comprese le preferenze e le aspettative di vita del paziente. Negli ultimi 30 anni si è assistito ad un miglioramento delle tecniche chirurgiche e dei materiali con

conseguente miglioramento dei risultati ottenuti. I dati disponibili in letteratura evidenziano, negli anni, una riduzione del rischio chirurgico e delle complicanze immediate e a distanza ed un aumento della sopravvivenza. La sopravvivenza complessiva dopo sostituzione valvolare aortica chirurgica, in gruppi eterogenei di pazienti, è del 75% a 5 anni, del 60% a 10 anni e del 40% a 15 anni. Ciononostante, per almeno il 33% dei pazienti sintomatici, con SA severa, l'intervento chirurgico tradizionale non viene preso in considerazione a causa dell'alto rischio operatorio connesso alla presenza di numerose comorbidità. Il rischio chirurgico è, infatti, funzione lineare dell'età e i benefici a medio e lungo termine della procedura possono essere attenuati, se non annullati, dalle comorbidità da cui questi soggetti sono frequentemente affetti. Infatti, il problema importante della stenosi aortica nell'anziano non è solo legato all'età del paziente di per se stessa, ma anche alle co-morbidità spesso coesistenti. È questo insieme di fattori negativi che rende spesso l'anziano, portatore di stenosi aortica importante, non candidabile ad intervento cardiocirurgico tradizionale a torace aperto ed in anestesia generale, poiché tale scelta comporterebbe un rischio operatorio troppo elevato. È stato calcolato che più del 30% dei pazienti anziani portatori di malattie valvolari cardiache croniche teoricamente da operare non vengono sottoposti ad intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare, principalmente a causa di età avanzata e presenza di multiple comorbidità. D'altra parte, questi stessi pazienti, se trattati "conservativamente", cioè solo con terapia farmacologica, hanno una cattiva prognosi, che peggiora con l'avanzare dell'età e con l'instaurarsi di disfunzione ventricolare sinistra, scompenso cardiaco ed insufficienza renale.

In tale scenario, le tecniche di impianto percutaneo di valvola aortica (TAVI) si configurano, come un'alternativa valida e meno invasiva per tale tipologia di pazienti. Il primo impianto percutaneo di valvola aortica è stato realizzato nel 2002 da Alain Cribier a scopo compassionevole; i risultati furono soddisfacenti e l'utilizzo di tale procedura fu diffuso dapprima in Europa ed in Canada e poi negli USA. Da allora, l'impianto transcateretere è stato destinato soprattutto a pazienti che, a causa dell'età molto avanzata e dell'elevato numero di comorbidità, presentano un rischio chirurgico considerato inaccettabile. Il risk score è valutato sulla base dell'EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation), un metodo che permette di calcolare il rischio predittivo di morte per i pazienti che devono essere sottoposti a cardiocirurgia. L'EuroSCORE è utilizzato diffusamente perché semplice ed immediato, sebbene non sia stato creato per una popolazione di pz con patologia valvolare. Per questo motivo oggi vengono utilizzati spesso altri score più specifici tra cui il STS (Society for Thoracic Surgeon). L'utilizzo della TAVI come mezzo terapeutico per il trattamento della stenosi aortica richiede un'attenta valutazione preliminare dei pazienti. La selezione del paziente è infatti un momento fondamentale ai fini di un corretto risultato della procedura. La selezione richiede l'utilizzo di metodiche diagnostiche adeguate e la valutazione dell'idoneità dei pazienti, nonché il ricorso ad un approccio multidisciplinare che coinvolga cardiologi, cardiocirurghi, anestesisti e specialisti in diagnostica per immagini. Attualmente, le indicazioni per procedere all'impianto transcateretere della valvola aortica sono basate sull'equilibrio di una bilancia che vede contrapposti i rischi dell'intervento con i vantaggi dello stesso.

Le indicazioni che giustificano l'intervento nei pazienti con una stenosi aortica di grado severo sono impostate sulla valutazione delle conseguenze fisiopatologiche che risultano dalle alterazioni emodinamiche presenti nella valvulopatia aortica. Devono essere valutate anche le probabilità di sviluppo di morbilità o di mortalità in seguito all'intervento stesso, e le possibili complicanze sia intra- che post-operatorie. Oltre a ciò, devono essere prese in considerazione sia l'effettiva esigenza o meno del soggetto di essere sottoposto alla procedura sia la verifica di un concreto miglioramento della qualità di vita.

L'indicazione alla sostituzione valvolare transcateretere in presenza di stenosi aortica severa varia a seconda della sintomatologia. In realtà, non tutti i pazienti che avrebbero indicazione alla TAVI vengono poi trattati; senza dubbio il ruolo della variabile età sul rischio relativo di mortalità peri-operatoria rappresenta un freno a tale iniziativa sia per il paziente che per il medico. Ad ogni modo, fermo restando che l'anziano realmente sintomatico per tale patologia e senza altre comorbilità debba essere trattato con TAVI, resta un ampio numero di pazienti dove il margine di incertezza è maggiore, e dove solo degli ulteriori studi randomizzati potrebbero fornire una risposta. Per quanto riguarda i pazienti asintomatici, l'orientamento verso una scelta conservativa è impostata sulla posizione sostenuta da *Braunwald*, per il quale in questi soggetti la principale causa di morte è il trattamento chirurgico. In questo senso si è orientata gran parte della letteratura, suggerendo un breve follow-up, ogni 6 mesi, al fine di cogliere le modificazioni soggettive e strumentali che possano rivestire un valore prognostico sfavorevole.

Nella pratica clinica l'indicazione alla sostituzione valvolare aortica può costituire una sfida per il cardiologo, in quanto accanto ad alcuni punti certi esistono aree di complessità clinica dove la scelta per la terapia medica o chirurgica deve essere ben ponderata caso per caso. La stenosi aortica è una patologia la cui incidenza è in costante aumento, soprattutto per l'allungamento della vita media delle popolazioni dei paesi industrializzati ma anche per una più frequente diagnosi per mezzo dell'uso esteso dell'ecocardiografia. Stabilito che non esiste una terapia farmacologica in grado di apportare buoni risultati, la sostituzione valvolare aortica deve essere considerata la scelta terapeutica per tutti i pazienti anziani i cui la sintomatologia ingravescente condizioni negativamente lo stile di vita. Gli eccellenti risultati a lungo termine della sostituzione valvolare aortica percutanea, anche e soprattutto nell'anziano, hanno portato a definire questa soluzione terapeutica come un vero e proprio successo medico. Tali risultati, anche se parziali, suggeriscono il fatto che siano state gettate le basi per un futuro molto promettente per quanto concerne tale procedura, che in prospettiva si candida a diventare la strategia terapeutica dominante nel campo delle patologie valvolari.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Jung B, Baron G, Butchart EG, et al. *A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*. Eur Heart J 2003;24:1231-43.
- ² Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr, et al. *ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease*. J Am Coll Cardiol 1998;32:1486-588.
- ³ Rengo F, Abete P, Landino P, et al. *Role of metabolic therapy in cardiovascular disease*. Clin Investig 1993;71:S124-8.
- ⁴ Rengo F, Ferrara N, Leosco D. *Ventricular function in the elderly*. Aging (Milano) 1991;3:9-17.
- ⁵ Levinson GE, Alpert JS. *Aortic stenosis. Valvular Heart Disease* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2000, pp. 183-211.

Cos'è la TAVI – L'espansione delle opzioni terapeutiche

A. Manari

Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliera "S. Maria Nuova", Reggio Emilia

La Stenosi Aortica (SA) è una condizione frequente con una incidenza, nella popolazione > 65 anni, del 2-7%. Negli ultimi anni la tipologia di pazienti dei paesi industrializzati affetti da stenosi valvolare aortica ha visto una forte riduzione dell'eziologia reumatica con incremento sostanziale della patologia degenerativa. Ciò è derivato dall'efficace profilassi dell'infezione streptococcica e dal progressivo aumento dell'aspettativa di vita. La storia naturale della SA è caratterizzata da un periodo di assenza di sintomi, in cui il rischio di morte è relativamente contenuto ($\leq 1\%$ /anno), a cui fa seguito la comparsa di sintomi che portano ad un brusco peggioramento della prognosi. L'intervento di sostituzione valvolare aortica rimane l'indicazione di scelta nella stenosi aortica severa¹. La mortalità di questo intervento è riportata del 3-4% in soggetti di età < 75 anni, e del 5-8% per età superiore. L'indicazione all'intervento di sostituzione valvolare deriva dalla documentazione strumentale di un'area valvolare residua < 1 cm² in pazienti con sintomi riferibili alla SA. La presenza di eventuali comorbilità o la stessa età avanzata, condizionano una ridotta indicazione all'intervento, con una quota non trascurabile di pazienti, prevalentemente anziani, che rimangono non trattati. Una opzione possibile in casi fortemente sintomatici ed ad alto rischio operatorio è costituita dalla valvuloplastica aortica. Le attuali linee guida riservano a questa opzione un ruolo palliativo o di ponte ad un eventuale intervento di sostituzione valvolare¹. L'introduzione nel 2002 di una tecnica di impianto transcateretere della valvola aortica (TAVI), ad opera di Alan Cribier², ha aperto nuovi scenari di trattamento, allargando le indicazioni anche a pazienti inoperabili o ad alto rischio chirurgico. I risultati dei primi trials randomizzati e dei registri hanno confermato un impatto positivo sia in termini di sopravvivenza che di qualità di vita dei soggetti sottoposti a TAVI³.

Le nuove tecniche di impianto prevedono diversi approcci operatori (trans-femorale, trans-apicale, trans-aortico od attraverso l'arteria succlavia) che non richiedono sternotomia e circolazione extracorporea. Ciò comporta una riduzione dei possibili rischi operatori per il paziente. Attualmente sono disponibili in Europa due tipologie di protesi valvolari (Sapien Valve e Corevalve). Per la prima valvola è possibile l'approccio sia vascolare che trans-apicale, mentre per la seconda è attualmente possibile solo l'impianto per via vascolare. Riducendo la complessità e l'invasività dell'intervento rispetto alla chirurgia tradizionale, la TAVI è in grado di ridurre significativamente anche i tempi di degenza dei pazienti. Attualmente l'indicazione della TAVI rimane limitata ai pazienti con SA sintomatica ed elevato rischio operatorio⁴.

BIBLIOGRAFIA

- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. *Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J 2007;28:230-68.
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation 2002;106:3006-8.
- Leon ML, Smith CR, Mack M, et al. *Transcatheter aortic valve implantation in inoperable patients with severe aortic stenosis*. N Engl J Med 2010;363:1597-607.
- Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. *Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European association of cardio-thoracic surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)*. Eurointervention 2008;4:193-9.

L'attuale evidenza scientifica della TAVI: i risultati dello studio Partner

O. Valsecchi

Dipartimento Cardiovascolare Clinico e di Ricerca, Ospedali Riuniti di Bergamo

La stenosi aortica degenerativa dell'anziano è un patologia di sempre maggiore riscontro. La sostituzione chirurgica della valvola con protesi nella maggior parte dei casi biologica rappresenta il trattamento di elezione ma l'età avanzata e le frequenti comorbidità presenti in questa categoria di pazienti ne riduce di fatto il numero dei potenziali candidati. Negli anni recenti è stata introdotta una tecnica di trattamento della stenosi aortica degenerativa minimamente invasiva denominata TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) che consente l'impianto percutaneo, transfemorale o transapicale di una valvola aortica biologica¹.

TAVI è una tecnologia straordinaria. Credo che i risultati attuali abbiano confermato come questa strategia sia unica ed efficace per quei pazienti a rischio troppo elevato per essere sottoposti ad una sostituzione valvolare aortica a cuore aperto. Si tratta tuttavia di un intervento delicato la cui esecuzione va riservata a Centri con grande esperienza di Cardiologia Interventistica, Cardiochirurgica e Vascolare nell'ambito di un lavoro eseguito da un "Heart Team" dedicato. Nella nostra esperienza, rispettando queste condizioni i buoni risultati non mancano. A tutt'oggi in totale, più di 5.000 pazienti sono stati arruolati in studi Edwards TAVI. Il principale di questi studi è il PARTNER TRIAL (Placement of AORTic TraNscathetER Valve Trial). Il PARTNER è stato il primo studio randomizzato e controllato per valutare i risultati ottenibili con la TAVI. Lo studio prevedeva due gruppi di pazienti, "PARTNER-Coorte A", 699 pazienti con stenosi aortica critica sintomatica, considerati a rischio elevato per l'intervento di sostituzione chirurgica e assegnati casualmente a TAVI con approccio transfemorale, transapicale intercostale o alla chirurgia tradizionale. Nella Coorte B erano stati invece randomizzati 358 pazienti per TAVI o terapia medica standard, in genere comprendente una dilatazione aortica percutanea con pallone. I risultati del "Partner-Coorte B", sono stati pubblicati nel settembre 2010 sul "New England Journal of Medicine"². Dopo 12 mesi la mortalità nei pazienti trattati tradizionalmente era stata del 50,7%, mentre con la TAVI del 30,7%, pari a una riduzione della mortalità del 39,4%. Da ciò si evince che l'impianto

transcatetere con valvola espandibile con pallone è il trattamento di elezione per pazienti con stenosi aortica che non possono essere sottoposti a intervento chirurgico". I risultati del "Partner-Coorte A", dimostrano che, dopo 12 mesi, non c'è differenza di risultato tra i pazienti sottoposti a sostituzione chirurgica o a impianto transfemorale o transapicale. Mortalità a un anno per qualsiasi causa 24,2% per la TAVI, 26,8% con intervento cardiochirurgico: lieve vantaggio, non statisticamente significativo, per la TAVI. Nello studio, si sono evidenziati alcuni rischi. La TAVI ad esempio risulterebbe associata a maggior rischio di complicazioni vascolari e neurologiche, mentre la chirurgia standard farebbe registrare un più elevato rischio di sanguinamento e di fibrillazione atriale. Il miglioramento sintomatologico, valutato in termini di classe funzionale con la scala della New York Heart Association (NYHA), sarebbe a favore della TAVI dopo 30 giorni e sostanzialmente sovrapponibile tra i due interventi a 1 anno³.

La sfida attuale per la TAVI in una popolazione di pazienti ad alto rischio chirurgico è quali pazienti dovrebbero essere candidati a chirurgia e quali a TAVI.

Sicuramente oggi nel mondo reale alcuni gruppi eseguono un impianto percutaneo di valvola aortica in pazienti a basso rischio. Personalmente penso che la TAVI sia un'opzione praticabile in questi pazienti a basso rischio, ma la mancanza di risultati a lungo termine suggerisce che questa indicazione debba essere prima eseguita in pazienti a rischio medio-alto e validata nell'ambito di trials clinici. Inoltre, i sicuri futuri sviluppi nella tecnologia TAVI, con cateteri a profilo ridotto e valvole più performanti, porteranno ad allargare i criteri di indicazione.

BIBLIOGRAFIA

- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. *Percutaneous transcatheter implantation of an aortic prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description*. Circulation 2002;106:3006-8.
- Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. *PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery*. N Engl J Med 2010;363:1597-607.
- Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. *PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients*. N Engl J Med 2011;364:2187-98.

Simposio

LE PECULIARITÀ DEL TRATTAMENTO DEL DIABETE NELL'ANZIANO

MODERATORI: BRUNO SOLERTE (PAVIA), OTTAVIO BOSELLO (VERONA)

Nuove strategie di cura del diabete mellito nel paziente geriatrico

G. Paolisso

Dipartimento di Gerontologia, Geriatria e Malattie del Metabolismo, Seconda Università di Napoli

I principi della terapia del diabete di tipo 2 nell'anziano non sono differenti da quelli conosciuti ed adottati per i pazienti adulti, ma le priorità e le strategie terapeutiche necessitano di essere accuratamente individualizzate. Il target che la terapia antidiabetica nel paziente anziano si prefigge di raggiungere è rappresentato dall'ottimizzazione del controllo metabolico da realizzarsi mediante una

procedura di tipo “stepwise” che coinvolge in prima istanza la terapia non-farmacologica (dieta ed esercizio fisico) e che poi si avvale della terapia farmacologica. L'impiego dei nuovi farmaci costituisce una sfida terapeutica per il diabete di tipo 2. Infatti, i nuovi farmaci tendono a correggere in modo mirato le alterazioni dei meccanismi omeostatici che regolano il metabolismo glucidico, attenuando in tal modo il rischio di effetti collaterali, in particolare dell'ipoglicemia, e prevenendo o molto più verosimilmente, rallentando l'esaurimento della funzione secretoria beta-cellulare. Alle vecchie categorie di farmaci in uso dagli anni '50 – quali le sulfaniluree, la metformina e la stessa insulina – altre se ne sono aggiunte in tempi più recenti, con il risultato di rendere la terapia molto più efficace ma al tempo stesso assai più complessa. Le sulfaniluree che attualmente vengono più utilizzate sono quelle di seconda generazione che si differenziano da quelle precedenti per avere una maggiore potenza farmacologica, una più lunga durata d'azione e di potere essere somministrate 1 o 2 volte al giorno. Recentemente è stata introdotta, nel prontuario farmaceutico italiano, la repaglinide. Uno dei vantaggi sostanziali della somministrazione di repaglinide nei confronti delle classiche sulfaniluree è una significativa riduzione dell'emoglobina glicosilata senza incremento degli eventi ipoglicemici. Negli anziani infatti, seppure è sempre necessario ottenere il miglior controllo metabolico, tale risultato non deve essere raggiunto al prezzo di gravi e/o frequenti crisi ipoglicemiche che potrebbero associarsi ad eventi acuti cardio- e cerebrovascolari ben più gravi dei potenziali danni arrecata eventualmente da un controllo metabolico non impeccabile. Altre possibilità terapeutiche sono rappresentate dalla somministrazione di metformina (anche data in associazione alla repaglinide) – che è in grado di ridurre la produzione epatica di glucosio e, in misura ridotta, di migliorare la captazione del glucosio a livello del muscolo scheletrico – e da i tiazolidinici (troglitazone, pioglitazone e rosiglitazone). Tali farmaci, agendo su un recettore nucleare – il PPAR γ – sono in grado di migliorare in maniera significativa la captazione del glucosio a livello del muscolo scheletrico. Di recente la terapia del diabete di tipo 2 si è arricchita di una nuova e promettente classe di farmaci ipoglicemizzanti orali: gli inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi, che agiscono sull'asse delle incretine e sono indicati nel trattamento del diabete in associazione con metformina (o, se appropriato, con un tiazolidinedione), quando dieta ed esercizio fisico più metformina (o tiazolidinedione) non forniscono un controllo adeguato della glicemia.

La terapia insulinica deve essere riservata ai pazienti che hanno sviluppato una “secondary failure” agli ipoglicemizzanti orali, che hanno numerose o gravi complicanze o negli anziani “fragili” con polipatologia e relativa polifarmacoterapia. In generale la terapia insulinica è certamente più sicura in termini di crisi ipoglicemiche, soprattutto dopo l'introduzione nel mercato di analoghi dell'insulina che possono essere considerati delle insuline “super-rapide”. Al momento esistono due analoghi dell'insulina in commercio: l'insulina Lispro, ottenuta dopo conversione degli aminoacidi prolina e lisina, e l'insulina Aspart, ottenuta sostituendo una prolina con acido aspartico. Al fianco di queste nuove insuline può essere utile la somministrazione di altre forme di insulina.

Le peculiarità del trattamento del diabete nell'anziano

R. Marfella

Dipartimento di Geriatria e Malattie del Metabolismo SUN

I principi della terapia del diabete di tipo 2 nell'anziano non sono differenti da quelli conosciuti ed adottati per i pazienti adulti, ma le priorità e le strategie terapeutiche necessitano di essere accuratamente individualizzate. Il target che la terapia antidiabetica nel paziente anziano si prefigge di raggiungere è rappresentato dall'ottimizzazione del controllo metabolico da realizzarsi mediante una procedura di tipo “stepwise” che coinvolge in prima istanza la terapia non-farmacologica (dieta ed esercizio fisico) e che poi si avvale della terapia farmacologica¹. L'impiego dei nuovi farmaci costituisce una sfida terapeutica per il diabete di tipo 2. Infatti, i nuovi farmaci tendono a correggere in modo mirato le alterazioni dei meccanismi omeostatici che regolano il metabolismo glucidico, attenuando in tal modo il rischio di effetti collaterali, in particolare dell'ipoglicemia, e prevenendo o molto più, verosimilmente rallentando l'esaurimento della funzione secretoria beta-cellulare². Alle vecchie categorie di farmaci in uso dagli anni '50, quali le sulfoniluree, la metformina e la stessa insulina, altre se ne sono aggiunte in tempi più recenti, con il risultato di rendere la terapia molto più efficace ma al tempo stesso assai più complessa. Le sulfaniluree che attualmente vengono più utilizzate sono quelle di seconda generazione che si differenziano da quelle precedenti per avere una maggiore potenza farmacologica, una più lunga durata d'azione e di poter essere somministrate 1 o 2 volte al giorno. Recentemente è stata introdotta nel prontuario farmaceutico italiano la repaglinide. Uno dei vantaggi sostanziali della somministrazione di repaglinide nei confronti delle classiche sulfaniluree è una significativa riduzione dell'emoglobina glicosilata senza incremento degli eventi ipoglicemici. Negli anziani infatti, seppure è sempre necessario ottenere il miglior controllo metabolico, tale risultato non deve essere raggiunto al prezzo di gravi e/o frequenti crisi ipoglicemiche che potrebbero associarsi ad eventi acuti cardio- e cerebrovascolari ben più gravi dei potenziali danni che potrebbero essere arrecati da un controllo metabolico non impeccabile. Altre possibilità terapeutiche sono rappresentate dalla somministrazione di metformina (anche data in associazione alla repaglinide) che è in grado di ridurre al produzione epatica di glucosio ed in misura ridotta di migliorare al captazione del glucosio a livello del muscolo scheletrico e da i tiazolidinici (troglitazone, pioglitazone e rosiglitazone). Tali farmaci agendo su un recettore nucleare il PPAR γ sono in grado migliorare in maniera significativa la captazione del glucosio a livello del muscolo scheletrico. Di recente la terapia del diabete di tipo 2 si è arricchita di una nuova e promettente classe di farmaci ipoglicemizzanti orali, gli inibitori dell'enzima dipeptidil peptidasi, che agiscono sull'asse delle incretine e che sono indicati nel trattamento del diabete in associazione con metformina (o – se appropriato – con un tiazolidinedione) quando dieta ed esercizio fisico più metformina (o tiazolidinedione) non forniscono un controllo adeguato della glicemia³.

BIBLIOGRAFIA

- Olson DE, Norris SL. *Diabetes in older adults. Overview of AGS guidelines for the treatment of diabetes mellitus in geriatric populations.* Geriatrics 2004;59:18-24.

² Brown AF, Mangione CM, Saliba D, et al.; California Healthcare Foundation/American Geriatrics Society Panel on Improving Care for Elders with Diabetes. *Guidelines for improving the care of the older person with diabetes mellitus*. J Am Geriatr Soc 2003;51(Suppl):S265-80.

³ Durso SC. *Using clinical guidelines designed for older adults with diabetes mellitus and complex health status*. JAMA 2006;295:1935-40.

Trattamento ipoglicemizzante e rischio di fratture

M. Monami, M.L. Ambrosio, E. Mannucci*, N. Marchionni

Cardiologia e Medicina Geriatrica, AOU Careggi, Firenze, Italia; * Agenzia Diabetologica, AOU Careggi, Firenze, Italia

Gli ipoglicemizzanti attualmente disponibili comprendono le sulfaniluree, (glimepiride, gliclazide, ecc.), le glinidi (repaglinide), le biguanidi (metformina), i tiazolidinedioni, (pioglitazone), gli inibitori delle alfa glucosidasi (acarbose), gli inibitori della DPP-4 (sitagliptin, vildagliptina, saxagliptin, ecc.), gli analoghi del GLP-1 (exenatide e liraglutide), e l'insulina. Questi farmaci hanno simile efficacia sulla glicemia e sull'emoglobina glicata quando utilizzati a lungo termine. L'anziano è a maggiore rischio di complicanze croniche del diabete pertanto se esiste una terapia ipoglicemizzante che a parità di efficacia abbia degli effetti protettivi aggiuntivi o minori effetti collaterali, dovrebbe essere il farmaco di scelta in questa categoria di pazienti. I dati disponibili riguardo alla capacità dei vari farmaci di prevenire le complicanze microvascolari e macrovascolari del diabete di tipo 2 sono ancora scarsi. La prevenzione delle complicanze microvascolari (nefropatia, retinopatia) sembra essere legata alla riduzione della glicemia; al momento attuale non esistono evidenze di superiorità dell'uno o dell'altro farmaco a questo riguardo. Al contrario, per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, soltanto la metformina ha mostrato un'azione significativa, mentre sulfaniluree e insulina, a parità di controllo glicemico con la metformina, hanno effetti soltanto marginali e secondo recenti evidenze addirittura negativi sulla mortalità cardiovascolare legata alla maggiore incidenza di ipoglicemie; su acarbose e tiazolidinedioni si hanno, per il momento, soltanto dati preliminari o controversi, mentre per i nuovi farmaci "incretinici" sebbene sia troppo presto per avere dati solidi, alcune evidenze sembrerebbero essere incoraggianti.

Per quanto riguarda invece le fratture nello specifico è largamente noto che questa evenienza è molto frequente nell'anziano fragile, diabetico e non, e che nel caso del paziente affetto da diabete tale rischio può essere modulato dalla terapia ipoglicemizzante.

Ci sono evidenze, ad esempio, che i tiazolidinedioni possono aumentare il rischio di fratture, in particolare nelle donne in post-menopausa, a causa di un loro effetto negativo sul metabolismo osseo^{1,2}. Infatti sembrano promuovere l'adipogenesi a livello del midollo osseo accelerando e potenziando una para-fisiologica involuzione del tessuto osseo propria dell'invecchiamento¹. I risultati di alcuni trial e studi epidemiologici sembrano confermare questi dati preclinici. Allo stesso modo, con un rischio praticamente sovrapponibile a quello dei tiazolidinedioni, anche l'insulina e gli insulino-secreatogoghi a causa del maggior rischio di episodi ipoglicemici, aumentano il rischio di fratture³. A differenza dei glitazoni, tuttavia, questo rischio è ben evidente anche negli uomini e nei soggetti più giovani. La metformina e l'acarbose sembrano avere un comportamento neutrale su questa complicanza, mentre la "terapia incretinica" potrebbe addirittura

avere effetti positivi, anche se i dati preliminari di recentissima pubblicazione⁴, necessitano di ulteriori conferme.

Al momento attuale, quindi, la metformina sembra essere il farmaco di prima scelta per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari nel diabete di tipo 2. Quando la monoterapia non è sufficiente, si aggiunge un secondo farmaco; va tuttavia ricordato che, per quanto detto fino ad ora, specie nell'anziano, oltre alla efficacia dei farmaci ipoglicemizzanti, bisogna considerare in maniera particolare anche la sicurezza di impiego, vista l'elevata comorbidità e fragilità di questa categoria di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

¹ Soroceanu MA, Miao D, Bai XY, et al. *Rosiglitazone impacts negatively on bone by promoting osteoblast/osteocyte apoptosis*. J Endocrinol 2004;183:203-16.

² Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. *Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy*. N Engl J Med 2006;355:2427-43.

³ Monami M, Cresci B, Colombini A, et al. *Bone fractures and hypoglycaemic treatment in type 2 diabetic patients: a case-control study*. Diabetes Care 2008;31:199-203.

⁴ Monami M, Dicembrini I, Antenore A, et al. *Dipeptidyl Peptidase 4 inhibitors and bone fractures. A meta-analysis of randomized clinical trials*. Diabetes Care 2011;34:2747-6.

Trattamento ipoglicemizzante e rischio di neoplasie

L. Sciacca, S. Squatrito, V. Pezzino, R. Vigneri

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare, Sezione Endocrinologia, Università di Catania, Ospedale Garibaldi, Nesima, Catania

Studi di coorte e caso-controllo hanno evidenziato un sostanziale aumento, tra i soggetti affetti da diabete mellito, del rischio per vari tumori (fegato, pancreas, rene, endometrio, colon-retto, vescica, mammella e linfoma di Hodgkin)¹. L'aumento del rischio va dal 20% (carcinoma della mammella) al 250% (carcinoma del fegato e dell'endometrio), indicando una notevole variabilità dell'associazione tra diabete e varie forme di cancro.

Il grado di controllo glicemico, il livello di sensibilità insulinica ed i livelli circolanti di insulina sono tutti influenzati dalla terapia ipoglicemizzante del paziente. In linea di massima, i trattamenti che determinano un aumento dei livelli di insulina tendono ad associarsi, con maggior evidenza, ad un aumento del rischio neoplastico.

Secretagoghi

Le sulfoniluree sono un'ampia famiglia di farmaci e, secondo un recente studio osservazionale caso-controllo, potrebbero esistere alcune differenze tra le diverse sulfoniluree e il rischio di cancro². La glibenclamide, che ha un'azione prolungata, sembra essere associata ad un maggiore rischio di cancro.

In atto non sono disponibili dati, in vivo o in vitro, sulle glinidi.

Gli agonisti del recettore del GLP-1 e gli inibitori della di-peptidil-peptidasi 4 (DPP-4), due nuove classi di farmaci di recente introduzione che stimolano la cellula, sono utilizzati da troppo poco tempo per potere avere dati sul rischio di neoplasia.

Insulino-sensibilizzanti

Diversi studi in vitro hanno dimostrato che la metformina, farmaco di prima linea per il trattamento del diabete tipo 2, è in grado

di inibire la proliferazione cellulare. In pazienti con diabete tipo 2 l'uso della metformina, rispetto a pazienti che non assumevano il farmaco, è associato sia ad una minore incidenza di tumori che ad una ridotta mortalità per cancro. Dagli studi clinici l'effetto protettivo della metformina veniva confermato anche dopo aggiustamento per età, sesso, fumo, BMI, HbA_{1c}, uso di insulina ed uso di sulfoniluree³. La metformina esplica l'effetto anti-neoplastico attraverso due meccanismi: la riduzione dei livelli circolanti di insulina dovuta al miglioramento della sensibilità insulinica e l'attivazione dell'*AMP-activated protein kinase* (AMPK) che si associa ad attivazione dell'oncogene LKB1 ed a riduzione del livello energetico con attivazione di p53 e inibizione della sintesi proteica.

I Tiazolidinedioni, anch'essi farmaci insulino-sensibilizzanti soprattutto a livello del tessuto adiposo e muscolare, sono agonisti dei recettori nucleari PPAR-. Numerosi studi in vitro hanno evidenziato che questi farmaci inibiscono la proliferazione cellulare. Tuttavia, i risultati clinici sull'effetto dei glitazoni sul rischio di neoplasia nei pazienti con diabete tipo 2 sono limitati e a volte contraddittori. Infatti, alcuni autori hanno riportato un effetto sostanzialmente neutro sul rischio di cancro, mentre altri autori hanno riportato un effetto simile a quello della metformina.

Insulina

L'aumento dei livelli circolanti di insulina è una caratteristica comune del diabete sia per l'iperinsulinemia endogena tipica dell'insulino resistenza e delle prime fasi del diabete tipo 2, sia per l'iperinsulinemia esogena che si ha spesso e in modo prolungato nella giornata nei pazienti insulino-dipendenti. L'iperinsulinemia, attraverso la via della MAP-kinasi, stimola la sintesi proteica e la proliferazione cellulare. Nell'ultimo decennio l'insulina umana è stata sempre più sostituita dagli analoghi dell'insulina nella pratica clinica. Le modifiche strutturali degli analoghi dell'insulina potrebbero alterare l'affinità per il recettore dell'insulina e per il recettore dell'IGF-1 e peggiorare il profilo del rischio oncologico dell'insulina. Recentemente in un modello cellulare ingegnerizzato abbiamo valutato in modo comparativo l'attività biologica dell'insulina rispetto sia agli analoghi ad azione rapida (insulina lispro, insulina aspart ed insulina glulisina) che a quelli ad azione prolungata (insulina glargine ed insulina detemir). I risultati indicano che per l'attività mitogena esistono solo modeste differenze tra insulina ed analoghi ad azione rapida. Di contro, gli analoghi ad azione prolungata sembrano attivare in modo più efficace la via del segnale mitogeno rispetto all'insulina nativa, causando un aumento della proliferazione cellulare⁴.

Negli studi epidemiologici su pazienti diabetici di tipo 2, l'uso di insulina si associa ad un aumento della morbilità e mortalità per cancro e recenti studi retrospettivi osservazionali hanno indicato la possibilità di una relazione tra trattamento con insulina glargine e rischio neoplastico. Questi studi sono stati fortemente criticati dal punto di vista epidemiologico e metodologico e la comunità scientifica non ritiene che, in base a questi dati, debba essere cambiata la terapia. Allo stesso tempo questi studi non escludono un possibile rapporto tra terapia con analoghi ad azione prolungata (glargine, specie ad alte dosi) e rischio di cancro.

Conclusioni

In conclusione la patologia neoplastica dovrebbe essere considerata come una possibile "complicanza" del diabete ed i diabetici devono essere considerati a rischio aumentato di neoplasia. Il rischio di morte per cancro nel diabetico è aumentato, complessivamente, del 25%⁵. Nella scelta della terapia si dovrà dunque sempre verificare la necessità delle diverse terapie anche per il riflesso oncologico ricordando comunque l'obiettivo primario del buon controllo metabolico perché le complicanze micro - e macrovascolari continuano ad essere la principale causa di morbilità e mortalità del paziente diabetico.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, et al. *Diabetes and Cancer*. *Endocr Relat Cancer* 2009;16:1103-23.
- 2 Monami M, Lamanna C, Balzi D, et al. *Sulphonylureas and cancer: a case-control study*. *Acta Diabetol* 2009;46:279-84.
- 3 Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, et al. *New users of metformin are at low risk of incident cancer*. *Diabetes Care* 2009;32:1620-5.
- 4 Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, et al. *Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling*. *Diabetologia* 2010;53:1743-53.
- 5 Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, et al. *Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death*. *N Engl J Med* 2011;364:829-41.

Simposio

LE POLMONITI NELL'ANZIANO IN PRONTO SOCCORSO

MODERATORI: MAURO DI BARI (FIRENZE), MARCO ZOLI (BOLOGNA)

Le polmoniti dell'anziano in Pronto Soccorso: come trattare

M. Calabrò, B. Barbato, S. Volpato, F. Tisato, K. Baccaglini, V. Negrin, M. Mosca

UOC Geriatria, PO Treviso, Regione Veneto

La polmonite è un grave problema sanitario nel grande anziano tanto da essere la quarta causa di morte e la più comune nelle persone affette da demenza di grado grave (CDR 4-5).

I dati esistenti suggeriscono che la relazione tra gravità della demenza e mortalità per polmonite sia mediata dal declino funzionale e patofisiologico associato alla demenza; il rischio di inalazione e la perdita di peso con relativa sarcopenia spiegano l'aumento del rischio di mortalità a tre mesi dopo la polmonite.

In condizione di terminalità la terapia ha un minimo effetto sulla prognosi ma risulta il miglior trattamento palliativo.

Questa premessa indica che per pianificare un razionale trattamento in pazienti geriatrici affetti da polmonite è necessario eseguire una valutazione globale del paziente mediante Valutazione MultiDimensionale, infatti altri strumenti di comune utilizzo quali CURB 65 e PSI, per la valutazione della severità della polmonite, dimostrano, nel paziente anziano, un valore predittivo assai inferiore rispetto ad altre classi di età.

Anche il corretto timing dell'instaurarsi dell'antibiototerapia è una tappa cruciale per l'approccio adeguato alla polmonite nell'anziano:

va intrapresa entro le quattro/otto ore dall'accesso in ospedale, tempi inferiori aumentano la possibilità di una diagnosi non corretta.

La concordanza terapeutica alle Linee Guida è stata associata a ridotta mortalità intra-ospedaliera, ridotta comparsa di sepsi, minore insorgenza di insufficienza renale, e riduzione sia della durata della degenza che della durata della terapia parenterale di circa 0,6 giorni.

In assenza di eziologia accertata il trattamento antibiotico va impostato con un criterio "ragionato" sulla base della presunta eziologia in funzione del luogo di infezione, della multimorbilità, delle abitudini di vita del paziente, del quadro radiologico e di laboratorio, dei sintomi e della sensibilità locale agli antibiotici. La durata della terapia nelle CAP non può mai essere inferiore ai sette giorni, neppure nelle forme meno gravi e con eclatante risposta bioumorale mentre nelle HCAP, stante l'elevata possibilità di eziologia da *Pseudomonas aeruginosa* e da *Staphylococcus aureus* (MRSA) richiede trattamento antibiotico per almeno dieci/quattordici giorni.

I pazienti con ipossiemia o distress respiratorio dovrebbero essere sottoposti a ventilazione non invasiva a bassi flussi, tale scelta è da correlare alla multimorbilità del singolo paziente.

Elevata attenzione va inoltre raccomandata all'eventuale ossigenoterapia sempre raccomandata in pazienti con saturazione < 90% se non affetti da BPCO o insufficienza respiratoria cronica.

Le consuete raccomandazioni da attuare nel paziente geriatrico sono evidentemente cruciali per migliorare gli outcome del trattamento. Infatti l'idratazione deve sempre essere adeguata con l'ovvia accortezza a non sovraccaricare il circolo, la polifarmacoterapia assunta in cronico, che caratterizza l'anziano fragile richiede particolare valutazione sia per le possibili interazioni sia per l'uso frequente di ipnoinduttori e sedativi e dei loro possibili effetti sul centro del respiro.

Lo stato nutrizionale richiede una specifica valutazione per il rischio di disporre di una minore funzione muscolare nella fase di possibile insufficienza respiratoria determinata dalla polmonite, tale aspetto va inevitabilmente correlato con la più precoce mobilitazione.

Pertanto la complessità dell'anziano fragile, la frequenza della polmonite e l'elevato rischio di outcome avversi, anche a breve termine, rendono necessario un trattamento clinico-assistenziale molto attento per non gravare, con una condotta clinica non ottimale all'andamento clinico complessivo.

BIBLIOGRAFIA

- Janssens JP, Krause KH. *Pneumonia in the very old*. Lancet Infect Dis 2004;4:112-24.
- Torres OH, Muñoz J, Ruiz D, et al. *Outcomes Predictors of Pneumonia in Elderly Patients: Importance of Functional Assessment*. J Am Geriatr Soc 2004;52:1603-9.
- Shorr AF, Zilberberg MD, Micek ST, et al. *Prediction of Infection Due to Antibiotic-Resistant Bacteria by Select Risk Factors for Health-Care – Associated Pneumonia*. Arch Intern Med 2008;168:2205-10.
- Givens JL, Jones RN, Shaffer ML, et al. *Survival and Comfort after Treatment of Pneumonia in Advanced Dementia*. Arch Intern Med 2008;170:1102-7.
- van der Steen JT, Mehr DR, Kruse RL, et al. *Dementia, Lower Respiratory Tract, Infection and Long Term Mortality*. J Am Med Dir Assoc 2007;8:396-403.

Simposio

LA SARCOPENIA: PROGETTO "PIÙ FORZA NELLA VITA"

MODERATORI: ROBERTO BERNABEI (ROMA), GIULIO MASOTTI (FIRENZE)

Fisiopatologia della sarcopenia

P. Abete*, A. Langellotto*, G. Gargiulo*, A. Magliocca*, C. Basile*, C. Mastrobucchi*, E. Salsano**, L. Guadagno**, F. Cacciatore***, F. Rengo****

* Dipartimento di Medicina Clinica, Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università di Napoli "Federico II"; ** Cattedra di Geriatria, Università di Napoli "Federico II"; *** Istituto Scientifico di Campoli/Telesse, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Benevento

La sarcopenia, termine coniato nel 1989, è caratterizzata non solo dalla perdita di massa muscolare scheletrica, ma anche da un declino graduale della funzionalità muscolare con una diminuzione della capacità di produzione di forza, della velocità massima di accorciamento e da un generale rallentamento della contrazione e del rilassamento (Fig. 1a)¹. Durante l'invecchiamento, la perdita di massa muscolare e di forza sembra essere correlata alla progressiva atrofia con la perdita di fibre muscolari. A tale perdita di tipo "quantitativo" si associa una riduzione di tipo "qualitativo" dovuta all'infiltrazione di grasso e di altro materiale "non contrattile" come accumulo di tessuto connettivo (Fig. 1b) al punto che, recentemente, il termine "sarcopenia" è stato sostituito con il termine "dinapenia", ad indicare un deficit isolato di forza muscolare in assenza di perdita di massa². Queste modificazioni sono attribuite ad una complessa interazione di molti fattori che influenzano la trasmissione neuromuscolare, l'architettura muscolare, la composizione delle fibre e l'accoppiamento eccitazione-contrazione (E-C). La diminuzione della massa muscolare è intimamente correlata anche ad una "disregolazione metabolica" che include una riduzione nella sensibilità all'insulina, una ridotta difesa contro lo stress ossidativo ed una diminuzione della funzione mitocondriale. Altri fattori, come le variazioni legate all'età dei livelli circolanti di ormoni anabolizzanti e dei fattori muscolari di crescita, vanno considerati come meccanismi alla base del "fenotipo sarcopenico"¹.

Alterazioni della funzione neuromuscolare età-correlata

La contrazione muscolare è avviata e sostenuta attraverso il reclutamento di successive unità motorie, unità motoria definita come un alfa-motoneurone con tutti le fibre muscolari che innerva. Il rimodellamento dell'unità motoria, per cui fibre muscolari vengono progressivamente denervate o perse completamente o successivamente reinnervati da gemmazione dei neuroni rimasti, è considerato uno dei principali fattori che contribuiscono alla perdita di muscolo e forza età-correlata. Tuttavia, l'entità delle perdite di queste unità motorie sembra variare considerevolmente, e potrebbe influenzato dagli effetti neurotrofici di fattori di crescita circolanti (per esempio, "insulin-like growth factor-1") che può promuovere la sopravvivenza dei neuroni motori. È interessante notare che i muscoli a contrazione rapida sembrano risentire maggiormente del rimodellamento della NMJ rispetto ai muscoli a contrazione lenta. Un potenziale meccanismo coinvolge il declino età-correlato nel muscolo della capacità rigenerativa, probabilmente come conseguenza di una

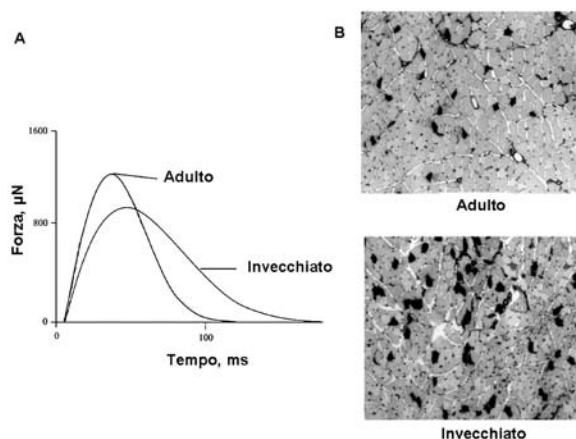


Fig. 1. Risposta contrattile in muscolo di animale adulto (16 mesi) ed invecchiato (28 mesi) (A) e sezioni trasversali di muscolo adulto (16 mesi) ed invecchiato (28 mesi) (B). Da notare la riduzione di forza ed il rallentamento del rilasciamento durante contrazione isometrica in A e l'aumento delle fibre di tipi "I" (colorate in nero) in B (modificata da Ryall JG et al.³).

riduzione del numero e/o della funzione delle cellule precursori del muscolo scheletrico (cellule satelliti). Le cellule satelliti rappresentano la fonte endogena di cellule precursori dei muscoli che subiscono l'attivazione, proliferazione e la differenziazione per formare "nuove" fibre muscolari, un processo regolato da fattori miogenici di regolazione (MRF)³.

Modificazioni sistemiche età-correlate

Alterazioni nella circolazione sistemica legati all'età quali fattori endocrini, fattori di crescita e citochine sono stati messi in relazione al fenotipo "sarcopenico" (Fig. 2a). L'ambiente sistemico di un organismo di età avanzata sembra essere un fattore critico per i cambiamenti nella funzione di muscoli scheletrici. Esperimenti classici della rigenerazione del muscolo nei mammiferi hanno rivelato che la rigenerazione è dettata in gran parte dall'età di accoglienza piuttosto che di quella del donatore. Diversi sistemi ormonali mostrano un graduale declino dell'attività durante l'invecchiamento: di particolare interesse per la sarcopenia è la diminuzione dei livelli circolanti di ormoni anabolici muscolari come il testosterone, il deidroepiandrosterone (DHEA), l'ormone della crescita (GH) ed il IGF-1. Oltre al ben documentato declino di questi ormoni anabolizzanti, sistemi endocrini, compresi i livelli circolanti di catecolamine e dell'ormone tiroideo, possono svolgere un ruolo importante nella sarcopenia¹.

Citochine ed infiammazione

Una serie di studi ha suggerito un legame tra citochine, strettamente legate al processo di infiammazione cronica, e la sarcopenia. La risposta infiammatoria conseguente ad una perdita di tessuto muscolare è fondamentale per una rigenerazione muscolare efficiente. Il Fattore di Necrosi Tumorale alfa (TNF-) e l'interleuchina-6 (IL-6) sono stati implicati nella risposta infiammatoria muscolare ed ad un aumento età-correlato. Elevati livelli di TNF- nel muscolo aumentano l'apoptosi nel muscolo scheletrico mentre la IL-6 presenta un

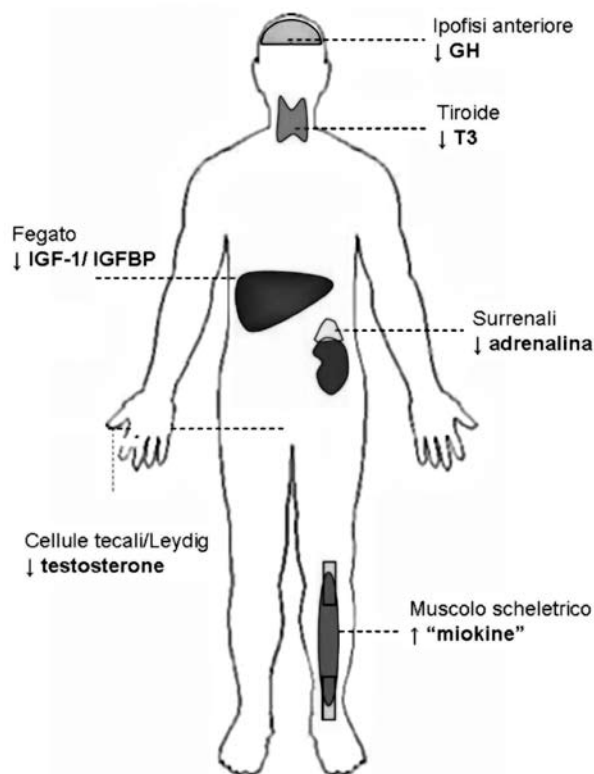


Fig. 2. Sarcopenia ed alterazioni sistemiche età-correlate (modificata da Ryall JG et al.³).

caratteristico comportamento bimodale: quando è espressa a bassi livelli funge da fattore di crescita muscolare, ma a livelli più alti può avviare un processo di necrosi muscolare. È interessante notare come l'atrofia muscolare osservata nei topi con sovra-espressione della IL-6 può essere antagonizzata con il trattamento con anticorpi anti-IL-6 ma ad oggi, nessuno studio ha esaminato il potenziale di IL-6 nell'inibire e/o prevenire la sarcopenia. Al contrario, studi recenti suggeriscono che IL-6, in particolare quella rilasciata dai muscoli durante l'esercizio fisico, può agire come antinfiammatorio contro l'azione pro-infiammatoria del TNF-⁴.

Stato nutrizionale

La sarcopenia è frequentemente correlata alla perdita di peso, anche se recentemente è stato descritto un fenotipo definito "obeso sarcopenico" la cui prevalenza, comunque, è sensibilmente inferiore a quella nel "sottopeso sarcopenico". Una causa predominante della perdita di peso che si verifica con la vecchiaia è una riduzione dell'assunzione di cibo determinato da cause fisiologiche (perdita di appetito, alterazioni del gusto e dell'olfatto, scarsa igiene orale, ecc.) e non. (stato socio-ambientale critico, cause psicologiche, comorbilità, polifarmacoterapia). Al contrario, l'eccesso di peso, l'inattività fisica, l'elevato grado di infiammazione, l'insulino-resistenza e le modifiche ormonali sono alla base della "obesità sarcopenica" dove la riduzione età-correlata della forza muscolare non è da attribuire ad una modifica "quantitativa" bensì ad una modifica "qualitativa" nella composizione del muscolo⁵.

Conseguenze cliniche della sarcopenia

La perdita di massa muscolare correlata all'età con la conseguente perdita di potere contrattile dei muscoli scheletrici, essenziale per i normali movimenti (come alzarsi da una sedia o salire una rampa di scale) è una delle conseguenze cliniche più comunemente collegate al fenomeno della sarcopenia. Studi longitudinali hanno mostrato risultati variabili; uno degli studi più significativi riporta la perdita di forza muscolare di circa il 3% l'anno. La perdita di massa muscolare, documentata con la densitometria assiale a raggi X (DEXA), tomografia assiale computerizzata (TAC) e risonanza magnetica (MR), è stata riportata in studi longitudinali di circa l'1% all'anno, un valore circa tre volte inferiore alla perdita di forza muscolare scheletrico. La perdita di forza, associata alla riduzione della massa muscolare, rappresenta un fattore di rischio estremamente significativo per cadute, limitazioni alla mobilità, disabilità incidente, e fratture nella popolazione anziana^{1,3}.

Conclusioni

Con l'invecchiamento della popolazione si osserva un aumento dell'incidenza della sarcopenia, fenomeno caratterizzato dalla perdita della forza e della massa muscolare e correlato ad un elevato rischio di disabilità. Il meccanismo cellulare e molecolare della sarcopenia deve ancora essere completamente chiarito anche se è probabile il coinvolgimento di funzioni altamente complesse che coinvolgono molteplici vie cellulari, dalle modifiche a livello sistemico alle variazioni intrinseche del muscolo scheletrico.

BIBLIOGRAFIA

- Lang T, Streeper T, Cawthon P, et al. *Sarcopenia: etiology, clinical consequences, intervention, and assessment*. *Osteoporos Int* 2010;21:543-59.
- Clark BC, Manini TM. *Sarcopenia ≠ dynapenia*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008;63:829-34.
- Ryall JG, Schertzer JD, Lynch GS. *Cellular and molecular mechanisms underlying age-related skeletal muscle wasting and weakness*. *Biogerontology* 2008;9:213-28.
- Jensen GL. *Inflammation: roles in aging and sarcopenia*. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008;32:656-9.
- Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, et al. *Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008;5:388-95.

Letture

Nutraceutici: un ruolo nella prevenzione dell'invecchiamento cerebrale?

G. Scapagnini

Professore Associato di Biochimica Clinica, Dipartimento Scienze per la Salute, Università del Molise, Campobasso

L'invecchiamento è un fenomeno naturale inarrestabile, prodotto dell'interazione tra fattori genetici e ambientali, che colpisce tutte le cellule differenziate, i tessuti, gli organi e gli organismi, e che si manifesta con una progressiva diminuzione della capacità di adattamento all'ambiente. Questo processo conduce inesorabilmente l'organismo ad una condizione di maggiore suscettibilità e vulnerabilità nei confronti degli stress e delle malattie, con conseguente aumento della mortalità in maniera età-dipendente. L'invecchiamento da un punto di vista biologico resta ancora un processo ampiamente in-

spiegato. Ciononostante, dagli studi più recenti emerge chiaramente che il fenomeno dell'invecchiamento è il risultato di eventi che si succedono in modo plastico e sono, quindi, aperti a possibili modificazioni. Tra i più rilevanti processi biologici influenzati dall'invecchiamento si annoverano la ridotta capacità di attivazione di meccanismi genetici di difesa e di riparazione cellulare e la diminuita attività della biogenesi mitocondriale, con conseguente aumento del danno ossidativo. La restrizione calorica e l'esercizio fisico moderato, riducono il deficit mitocondriale associato con l'invecchiamento, attivano in maniera ormetica l'espressione di meccanismi di difesa cellulare, promuovono il benessere e aumentano la sopravvivenza nei mammiferi. Le vie di segnale che mediano queste risposte passano attraverso l'attivazione delle sirtuine e del PGC1- α , e di fattori di trascrizione legati alla risposta cellulare allo stress, quali ad esempio l'Nrf-2. Alcuni composti nutraceutici sono in grado di attivare in maniera specifica questi meccanismi di longevità. Di particolare interesse ad esempio composti xenobiotici vegetali appartenenti alla famiglia dei polifenoli, acidi grassi mono- e polinsaturi e gli aminoacidi ramificati. La nutraceutica è la scienza che studia i principi attivi contenuti nei cibi o nelle piante, che possono essere utilizzati per migliorare la nostra salute. Rappresenta la nuova farmacologia, che unisce la scienza della nutrizione alla clinica medica. In tal senso molte sostanze derivate dai cibi si sono dimostrate efficaci nel promuovere la longevità cellulare e dell'organismo. L'approccio nutraceutico alla stimolazione dei meccanismi della longevità e alla modulazione dei fattori di rischio intermedi collegati a malattie cronico-degenerative rappresenta oggi, soprattutto nei paesi occidentali, una delle più interessanti aree di sviluppo della medicina preventiva mirata all'ottenimento di un invecchiamento di successo. Nonostante l'aspettativa di vita sia cresciuta in maniera considerevole, l'anziano è ancora frequentemente interessato da disabilità e multimorbidità croniche che rappresentano ad oggi la sfida maggiore dell'invecchiamento e della longevità. Patologie correlate all'età quali cancro, malattie cardiovascolari e neurodegenerative, osteoporosi, rappresentano la causa maggiore di morbidità e mortalità nei Paesi occidentali.

Il cervello è l'organo del corpo che invecchia più velocemente e in maniera più significativa rispetto a tutti gli altri. Il cervello è infatti caratterizzato da un alto metabolismo cellulare: il cervello è uno degli organi del corpo che usa grandi quantitativi di ossigeno (1/3 dell'ossigeno che respiriamo è usato dal cervello) e, quindi, che produce alti livelli di molecole reattive dell'ossigeno. Le membrane cellulari dei neuroni sono caratterizzate da una alta concentrazione di acidi grassi polinsaturi, che rappresentano un substrato ideale per il danno ossidativo. Il cervello in alcune aree presenta un'alta concentrazione di ferro e rame, metalli che sono in grado di catalizzare, mediante la reazione di Heber-Fenton, la produzione di forme radicaliche molto dannose. Inoltre, e questo rappresenta quasi un paradosso, il cervello ha una bassissima concentrazione di antiossidanti endogeni (proteici e non). Ad esempio i livelli di glutatone di superossidodismutasi e di catalasi sono circa 1/5 rispetto a quelle del fegato. Negli ultimi anni le patologie neurodegenerative, e in particolare la malattia di Alzheimer, stanno aumentando in maniera esponenziale nei paesi industrializzati. Gli ultimi dati presentati dall'Alzheimer Association parlano di una triplicazione dei casi di

Alzheimer da oggi al 2050, e per quella data si prospetta che nel mondo occidentale, un anziano su tre sarà affetto da Alzheimer. Si tratta di numeri enormi, insostenibili per qualsiasi sistema sanitario. In quest'ottica, trovare delle sostanze che aumentano le difese del cervello, rallentando la morte dei neuroni, e prevenendo l'insorgenza di patologie cognitive, rappresenta sempre più una emergenza socio-sanitaria. Tutte le ultime evidenze risultanti dalle analisi di gruppi di popolazione con fattori genetici di rischio e da soggetti clinicamente normali suggeriscono che il processo patofisiologico dell'Alzheimer cominci in realtà molti anni prima della diagnosi clinica di deficit cognitivo, indicando la possibilità della definizione concettuale di un continuum nella progressione della patologia e determinando al contempo una opportunità critica per interventi potenziali con approcci preventivi e molecole in grado di intervenire modificando il percorso e decorso della patologia. Tra le sostanze maggiormente studiate vi sono alcuni appartenenti alla famiglia dei polifenoli quali le antocianine e le procianidine del mirtillo, le catechine del tè, il resveratrolo e la curcumina, il pigmento giallo che dà il colore al curry. A livello scientifico, sono note da anni le proprietà antinfiammatorie e antiossidanti di tali composti. Ricerche sviluppate nel nostro e in altri laboratori hanno evidenziato negli ultimi anni le rilevanti capacità neuro protettive di questi fitocomposti in vari modelli sperimentali di morte neuronale, inclusa l'apoptosi indotta da beta-amiloide. I nostri studi hanno inoltre identificato alcuni tra i principali meccanismi biologici alla base di questa proprietà terapeutica dei polifenoli. Queste sostanze infatti sono in grado di attivare una famiglia di geni difensivi (tra cui l'enzima eme-ossigenasi 1, e gli enzimi detossificanti di tipo II), collegati alla risposta cellulare allo stress, e in grado di potenziare la vitalità cellulare e di proteggere il neurone dai danni indotti dallo stress ossidativo. L'innescò di tale risposta difensiva è legata alla specifica capacità di alcuni polifenoli di attivare un fattore di trascrizione fondamentale per la sopravvivenza cellulare allo stress, l'Nrf2, e parallelamente inibire l'Nfk-B, un segnale fondamentale nell'innescare i processi infiammatori e di morte programmata. L'Nrf2, è di per se in grado di aumentare in maniera specifica una pletera di segnali di sopravvivenza, difesa e rigenerazione cellulare, ed è sempre più visto come una molecola chiave per lo sviluppo di strategie anti-invecchiamento.

I lipidi della dieta, e in particolare gli acidi grassi polinsaturi omega-3, che originariamente sembravano influenzare il cervello solo attraverso i loro effetti sulla fisiologia cardiovascolare, stanno guadagnando una sempre maggiore attenzione da parte del mondo medico-scientifico per le loro molteplici azioni dirette sul sistema nervoso. Il DHA è l'acido grasso insaturo più abbondante tra quelli presenti nelle membrane cellulari dei neuroni. La biochimica umana non è in grado di sintetizzare questo nutriente in maniera efficiente e, quindi, la composizione lipidica del nostro cervello dipende perlopiù dall'assunzione di DHA con la dieta. La possibilità che gli omega-3, e in particolare il DHA, siano in grado di stimolare i processi cognitivi e la memoria e in generale di preservare un corretto funzionamento del cervello anche nell'adulto, è supportata da numerosi studi sperimentali e clinici. In modelli sperimentali animali, ad esempio, è stato ampiamente dimostrato che una deficienza di omega-3 nella dieta comporta lo sviluppo di deficit cognitivi e un grave peggioramento delle funzioni di apprendimento e memoria.

Nell'uomo una dieta deficitaria in omega-3 è stata associata ad un aumentato rischio di sviluppare numerosi disordini mentali, incluso ADHD, dislessia, demenza, depressione, disturbi bipolari e schizofrenia. Alcuni dei meccanismi attraverso cui gli omega-3 agiscono sui processi cognitivi e sulla plasticità neuronale stanno cominciando ad essere compresi. Ad esempio una supplementazione alimentare di DHA è stata dimostrata essere in grado di elevare i livelli di brain-derived neurotrophic factor (BDNF) nell'ippocampo, e migliorare la ripresa delle funzioni cognitive in ratti sottoposti a trauma cerebrale. Gli omega-3 sono in grado di attivare a livello cerebrale diverse vie metaboliche capaci di modulare l'espressione di fattori cellulari quali il sopraccitato BDNF e l'insulin like growth factor 1 IGF-1. Queste due molecole agiscono a livello pre- e post-sinaptico innescando una serie di sistemi di segnale quali le MAP chinasi e le protein chinasi calcio/calmodulina dipendenti, che a loro volta sono in grado di facilitare la trasmissione nervosa e supportare il fenomeno della long term potentiation, meccanismo sinaptico direttamente collegato ai fenomeni di memoria e apprendimento. La capacità del DHA di elevare i livelli di BDNF spiega anche la capacità di questo grasso di interferire su altri meccanismi di segnale cellulare quale quello dei fosfoinositoli e di mTOR, coinvolti nei meccanismi di plasticità neuronale e nei processi cognitivi.

Numerosi studi suggeriscono un'importante funzione di protezione da parte degli omega-3 anche in numerose patologie neurodegenerative, dall'Alzheimer alla sclerosi laterale amiotrofica. Studi recenti ipotizzano infatti un ruolo importante svolto dal DHA nella protezione dei neuroni dallo stress ossidativo e nell'inibizione della sintesi di geni pro infiammatori e pro apoptotici, sia nel cervello che nella retina. In tal senso si è scoperto che tra i metaboliti del DHA, molecole attive nel loro complesso chiamate docosanoidi, ve ne è una, la neuroprotettina D1, dotata di potenti attività antiossidanti, antiapoptotiche e in grado di inibire la ciclo ossigenasi 2. Partendo da queste evidenze alcuni studi hanno dimostrato la capacità del DHA e della neuroprotettina D1 di proteggere il nostro cervello dall'invecchiamento patologico e dalle malattie neurodegenerative.

Un altro nutraceutico particolarmente interessante nel trattamento e nella prevenzione delle patologie neurodegenerative è l'omotaurina, un composto solfonato di basso peso molecolare, derivato dalle alghe, in grado di legarsi, in vivo ed in vitro, al peptide Abeta nella sua forma solubile. Il legame con la forma solubile di beta amiloide impedisce al peptide di assumere la struttura fibrillare, non più solubile, e ne favorirebbe l'eliminazione prevenendone l'accumulo. In vitro l'omotaurina si è dimostrata in grado di proteggere nei ratti i neuroni e il tessuto di ippocampo in cultura contro la tossicità da beta amiloide. L'omotaurina si è dimostrata anche in grado di revertire l'inibizione della long-term potentiation (LTP) indotta da beta amiloide, in fettine di ippocampo di ratto, grazie anche alla sua specifica capacità di legare i recettori di tipo A dell'acido gamma amino butirrico (GABA). In vivo l'omotaurina produce una riduzione dose-dipendente di entrambe la beta amiloide solubile e aggregata, nei cervelli di topi transgenici (TgCRND8).

L'efficacia e l'effetto del tramiprosato sulla progressione dell'AD sono poi stati investigati in un ampio studio di fase III in pazienti con AD lieve-moderato esaminati per un periodo di 18 mesi. Lo studio randomizzato, in doppio cieco, controllato contro placebo, con disegno a

bracci paralleli, e stato condotto in 67 centri negli USA ed in Canada (ALPHASE).

In totale, hanno preso parte allo studio 1.052 pazienti (età > 50 anni) con diagnosi di probabile AD determinata attraverso criteri standardizzati (DSM-IV-TR e NINCDS-ADRDA) di severità lieve-moderata (Mini-Mental State Examination [MMSE] 16-26 inclusi). Questo studio ha mostrato trend di riduzione del declino cognitivo misurato con ADAS-cog ed una significativa diminuzione, dose dipendente, della perdita di volume ippocampale in pazienti trattati con omotaurina. Il beneficio nella funzione cognitiva è stato più prominente in una popolazione omogenea di pazienti positivi per l'allele APOE4.

Sulla base di tali evidenze, l'utilizzo a lungo termine di nutraceutici mirati, quali i polifenoli, il DHA e l'omotaurina, potrebbero costituire un'aggiunta essenziale ad ulteriori approcci oggi consigliati nella prevenzione primaria e secondaria delle patologie neurodegenerative e in particolare dell'AD.

Sabato, 3 dicembre 2011

Simposio aperto a Medici e Infermieri

L'UTILIZZO DELLA CONTENZIONE FISICA NELLA PRATICA CLINICA: RISULTATI DI UN'INDAGINE MULTICENTRICA PROMOSSA DAI COLLEGI IPASVI DI MILANO, BRESCIA E AOSTA

MODERATORI: NICCOLÒ MARCHIONNI (FIRENZE), ANNALISA SILVESTRO (BOLOGNA)

L'utilizzo della contenzione fisica nella pratica clinica: risultati di un'indagine multicentrica promossa dai collegi IPASVI di Milano, Brescia e Aosta

E. Zanetti, A. Castaldo*, M. Gazzola**, P. Gobbi*, N. Capodiferro*, G. Carniel*, M. Magri*, G. Muttillio*

Collegio IPASVI Brescia; * Collegio IPASVI Milano Lodi Monza e Brianza; ** Collegio IPASVI Aosta

Introduzione

Gli infermieri Italiani nel Codice deontologico di recente revisione (Federazione Nazionale Collegi IPASVI, 2009) si impegnano "affinché il ricorso alla contenzione sia evento straordinario, sostenuto da prescrizione medica o da documentate valutazioni assistenziali" (art. 30).

Sulla scorta di questa premessa i Collegi IPASVI di Brescia, Milano-Lodi e Aosta hanno promosso una ricerca multicentrica per valutare la prevalenza della contenzione in ospedale e nelle strutture residenziali per anziani.

La ricerca, condotta nel mese di giugno 2010, ha coinvolto 39 presidi ospedalieri (3.281 posti letto di medicina, chirurgia, geriatria, ortopedia, geriatria e terapia intensiva) e 70 RSA (6.829 posti letto in nuclei ordinari e Alzheimer). Si tratta della ricerca più importante (per numerosità del campione) realizzata in Italia sull'argomento.

La ricerca

L'obiettivo generale dalla ricerca era definire la prevalenza dell'applicazione della contenzione fisica in ospedale, limitatamente ai reparti di medicina, geriatria, chirurgia, ortopedia e nelle terapie intensive, e nelle Residenze Sanitarie per Anziani.

Lo studio si è basato sull'*ipotesi* che è verosimile che la prevalenza dell'applicazione della contenzione fisica sia sovrapponibile a quella riportata dalla letteratura per i paesi in cui non esiste una normativa specifica sul suo utilizzo.

Per realizzare l'indagine di prevalenza (cross sectional study) è stato individuato un campione di convenienza: le strutture (scelte tra le tipologie di setting sopraindicati) che hanno aderito volontariamente su invito.

La raccolta dei dati è stata effettuata attraverso una scheda strutturata (diversa per Ospedale e RSA) e i rilevatori (tutti infermieri) coordinati da un referente infermiere per ciascuna struttura, hanno partecipato ad un corso della durata di 4 ore (svolto in più edizioni presso la Sede di ciascun Collegio promotore della ricerca) durante il quale si è illustrato il problema, presentata la ricerca e sono state date indicazioni per la rilevazione. Per i rilevatori era disponibile una "Guida alla rilevazione" appositamente redatta e un numero telefonico attivo per tutta la durata della rilevazione per eventuali dubbi. La rilevazione è stata condotta in tutte le sedi in una giornata compresa fra l'8 e l'11 giugno 2010.

Principali risultati

In Ospedale i pazienti contenuti alla data di rilevazione erano 445, pari al 15,8%, ed avevano un'età media di 79,2 anni (DS ± 13,1). La prevalenza di contenzione varia significativamente in funzione della provincia (p = 0,0002) e del tipo di unità operativa (p < 0,0001). È la geriatria ad avere una maggiore prevalenza di pazienti contenuti pari al 31,8% seguita dalla terapia intensiva (27,9%), dalla medicina (20,5%) e dall'ortopedia (15,5%). In chirurgia erano contenuti il 6,2% dei ricoverati.

La principale motivazione addotta a giustificazione del ricorso alla contenzione fisica è la prevenzione delle cadute che da sola o associata ad altre motivazioni (evitare episodi di aggressività, autolesionismo, allontanamento volontario, controllo della postura e dell'agitazione) era indicata nel 70% dei pazienti contenuti.

Nelle Residenze gli anziani contenuti erano 4.599 pari al 68,7% ed avevano un'età media di 85,1 anni (DS ± 8,7). La prevalenza di contenzione varia significativamente in funzione della provincia (p = 0,0002): la provincia di Aosta si conferma la realtà con una minore prevalenza di ospiti contenuti, pari al 58,6%.

Se si considerano le due tipologie di nucleo, RSA e Alzheimer si osserva una minore, sebbene non significativa, prevalenza di ospiti contenuti tra coloro che sono accolti nei Nuclei Alzheimer: 63,3% vs. 69,2%.

La principale motivazione addotta a giustificazione del ricorso alla contenzione fisica, come già osservato per l'ospedale, è la prevenzione delle cadute che da sola o associata ad altre motivazioni (evitare lo scivolamento dalla sedia o poltrona, controllare l'agitazione, prevenire l'autolesionismo, favorire il mantenimento della postura, impedire l'allontanamento volontario, evitare episodi di aggressività e proteggere i device) era indicata nel 74,8% degli ospiti contenuti. Seguono, tra le motivazioni maggiormente indicate, evitare lo scivolamento (8,7%), il controllo posturale (4,7%) e nel 2,5% degli ospiti controllare l'agitazione.

Per verificare se vi fosse una relazione tra standard assistenziale, adozione di procedure e protocolli atti a normare il ricorso alla contenzio-

ne si è provveduto a mettere in relazione in entrambi i setting (Ospedale e RSA) le ore di assistenza erogate, confrontandole con gli standard prescritti dalla normativa, e la presenza documentata di protocolli o procedure, della valutazione infermieristica prima dell'applicazione di un mezzo di contenzione e della prescrizione scritta.

In merito alle ore di assistenza erogate, le singole Unità Operative e i singoli nuclei di RSA sono stati classificati in base alla percentuale di ore prestate, calcolata come differenza percentuale rispetto allo standard, determinato sulla base del numero di pazienti presenti durante la rilevazione. Si è quindi provveduto a valutare se esiste una relazione significativa tra l'aumento delle ore aggiuntive rispetto allo standard e la riduzione della contenzione fisica. In ospedale considerando la percentuale di ore aggiuntive rispetto allo standard, il p è ben al di sopra del livello di significatività del 5% ($p = 0,2442$). Tuttavia, al crescere della percentuale di ore, la prevalenza di contenzione decresce e si può dire che si assesti a partire dal 60% e, pertanto sebbene vi sia una relazione tra le ore di assistenza e la prevalenza di contenzione, detta relazione non è esponenziale, analogamente a quanto riportato in letteratura. In RSA non si è osservata alcuna associazione significativa tra ore erogate e prevalenza di ospiti contenuti.

Si è ipotizzato che la presenza di protocolli o procedure, della valutazione infermieristica e della prescrizione scritta si potesse associare ad una maggiore attenzione al problema contenzione e ad un suo utilizzo più limitato. Utilizzando un modello multivariato si è osservato che, pur non ottenendo la significatività statistica in relazione alla presenza di uno, due o tutti e tre gli indicatori definiti "di qualità" ($p = 0,0745$), la presenza di nessun indicatore o di un solo indicatore era associata in Ospedale ad un maggior ricorso alla contenzione fisica: 26,4% rispetto a 12,2% se presenti due indicatori e 13,6% se presenti tre indicatori.

Nelle RSA indagate non si è osservata alcuna associazione significativa tra indicatori di qualità e prevalenza di ospiti contenuti. Una spiegazione potrebbe essere trovata nell'obbligo imposto dalla Regione Lombardia alle Direzioni delle RSA di dotarsi di linee guida e protocolli, che sono pertanto redatti ma non necessariamente implementati.

La presente ricerca è solo il primo passo di un lungo percorso che si pone quale obiettivo, in ottemperanza a quanto dichiarato nel codice deontologico, la riduzione della contenzione: solo partendo dai dati reali, oggi disponibili, sarà possibile misurare se, e quanto, tutti gli interventi adottati per non contenere saranno efficaci.

Simposio aperto a Medici e Infermieri

CURE PALLIATIVE IN GERIATRIA: CORPO E MEMORIA ALLA FINE DELLA VITA

MODERATORI: NICOLETTA NICOLETTI (TORINO), MASSIMO PETRINI (ROMA)

L'immagine del corpo da vecchi

A. Cester, P. Albanese, M. Benin, P. Bonometto, S. Buoso, F. Busonera, R. Fabris, M. Ferrari, M. Formilan, T. Murelli, M. Scevola

Dipartimento di Geriatria, Lungodegenza e Riabilitazione dell'Azienda ULSS 13, Mirano (VE), Regione Veneto

Divagare in maniera intelligente e magari anche un po' superficiale sul tema del corpo da vecchi e sull'immagine dis-valoriale che

l'invecchiamento assume in una società come la nostra, improntata alla superficialità del solo esistere possibile come giovani e sani o nelle varie forme surrogate della bellezza giovanile, è tema fin troppo semplice e semplicistica ne può risultare anche ogni colta deduzione. Soffermarsi sul corpo, per chi lavora tutti i giorni con un *contenitore corporeo antico* che deve una parte delle patologie che contiene, anche alla cronologia del tempo che fugge, è per ogni medico un'attività quotidiana divenuta routinaria. Riflettere quindi, non solo sull'aspetto fisico, sulla decadenza e sulle malattie, cercando di interpretare anche l'invecchiamento del corpo nell'ambito del processo di vita che porta alla vecchiaia estrema e quindi alla morte, non è cosa di tutti i giorni. Se poi si cercano messaggi da proporre incentrati sul corpo del paziente affetto da demenza, che già trascina in sé il concetto di "diversità" non solo nel corpo, ma nei comportamenti, persino la letteratura, se non quella dedicata ed analitico-filosofica, poco ci aiuta...

Su questi temi la medicina accademica e convenzionale, si esprime raramente; pensiamo al solo fatto di aver dovuto promulgare persino la legge 38, per occuparsi e dare dignità di menzione ed attenzione ad uno dei segnali comunicativi, relazionali e clinici più complessi, quale è il dolore... E pensiamo inoltre alla fatica di traghettare anche nel nostro universo la cultura del dolore e la difficoltà di trovare un metodo credibile di rilevazione/valutazione di questo sintomo cardine, nei pazienti con disturbi comunicativi e cognitivi.

Quindi se poco osserviamo anche aspetti così sostanziali, altrettanto poco cerchiamo e capiamo del corpo vecchio, oltre la semeiotica, osserviamo spesso davvero troppo poco il corpo che vive e soffre, se non in termini di indizi, di diagnosi e di cura. Nella migliore delle ipotesi accompagniamo il corpo verso la fine, in questo la cultura del Palliative Care e degli Hospice ha molto da dirci ed insegnarci. Ma la Geriatria, deve avere il vigore e le competenze per approfondire questi temi e deve promuovere una nuova cultura su questi aspetti che sono sostanziali per la formazione di tutti i medici, ma in particolare dei Geriatri, che si occupano sì di prevenzione e di cura dei vecchi, ma che non possono non affrontare in maniera approfondita questi temi della corporeità e della fine del corpo.

Re-inventarsi l'esistere in un corpo che cambia, questo è il mandato della vecchiaia, un mix tra accettazione delle modificazioni sia visive, che fisiche e prestazionali del nostro corpo, confrontandosi con la propria apparente immutabilità, non solo fisica, ma di scelte, di carattere, di pulsioni. L'equilibrio è complesso e spesso è una prova difficile quella di accettare il proprio stesso corpo che cambia, che si prepara in un certo senso al declino necessario per la longevità estrema e per la fine. Il normale percorso della vita non è che una continua lotta tra la razionalizzazione del nostro comportamento che tende sempre più verso una sostanziale immortalità e la verità dell'esistere, del mutare e dell'attesa della propria fine.

Il corpo che cambia nella demenza terminale assume infine caratteristiche che permettono al care giver di riappropriarsi di una sorta di normalità del proprio caro attraverso la morte, ultimo baluardo di sofferenze, ma struttura catarattica che realizza la restituzione "normale" del corpo morto... e finalmente si possono piangere ancora i propri cari, restituiti alla normalità della specie, attraverso l'atto supremo dell'esistere, la normalità del morire e del corpo morto, immutabilmente normale.

BIBLIOGRAFIA

- AAV. *Le cure di fine vita in Geriatria*. A cura del Gruppo di Studio SIGG. La cura nella fase terminale della vita. Fondazione Alitti e Società Italiana di Gerontologia e Geriatria. Edizioni Partner-Graf.
- Cester A. "Cosa rimane dopo la demenza... ovvero l'amore che resta, il dubbio, il lutto ed altro". *Dall'altra parte della barricata: esperienze di caregiving* introduzione del Presidente prof. Marco Trabucchi. *Psicogeriatrics* 2008;11:66-72.
- Cester A. *Fragilità da vecchi al femminile*. Experience S/05, Mattioli 1885, novembre 2005.
- Materiali del gruppo di studio SIGG. *La cura nella fase terminale della vita*. presenti nel sito www.sigg.it, sostenuto da Fondazione Alitti.
- Nancy JL. *Cinquantotto indizi sul corpo*. Festival "Filosofia sui sensi", 2006.
- Pighini S, Vannucci A. *Interrogiamo i filosofi*. Antologia tematica. Canova 2008.

La memoria del corpo

M. Petri

Istituto Internazionale di Teologia Pastorale Sanitaria "Camillianum", Roma

Il corpo è uno dei dati costitutivi ed evidenti dell'esistenza umana: è nel corpo e tramite il corpo che si nasce, si vive, si muore, in particolare è il corpo che determina il momento della morte.

In ambito assistenziale vi sono diverse concettualizzazioni del termine autonomia, comunque, spesso il concetto di autonomia individuale è pensato solamente in relazione alla capacità di adottare decisioni e di possedere la consapevolezza dei propri atti. Si presuppone quindi che la persona che deve adottare una decisione sulla propria terapia sia una persona razionale e autonoma che può agire in modo indipendente. Indipendenza significa autonomia, e autonomia significa padronanza di se stessi e libertà da fattori estranei. L'individuo autonomo agisce liberamente con decisioni personali del sé, che prevengono scelte senza significato e non permettono inadeguate comprensioni delle informazioni che si ricevono¹.

Questo significa che nella persona demente o in una situazione di scarsa consapevolezza dovuta alla terapia o alla situazione clinica non si potrebbe più parlare di persona autonoma. Si è generalmente senza argomenti di fronte all'argomento che queste persone non possiedono i quattro requisiti che sono necessari per un giudizio di competenza per decidere anche sulla propria terapia. Si afferma così che non hanno: 1) la capacità di apprendere; 2) la capacità di discutere un argomento; 3) la capacità di volere; 4) la capacità di esprimere se stessi.

In questo ambito l'enfasi è posta su quello che si è perduto. E spesso si dice che si è perduto quello che costituisce l'essere umano. Ma ci si può chiedere, "che cosa si è perso?" Il problema non dovrebbe essere quali capacità si sono perse, ma quali sono quelle intatte. Le persone con difficoltà di espressione hanno ancora volontà o desideri? Hanno ancora o desiderano un qualche tipo di primitiva interrelazione? Sono ancora in qualche modo "competenti"?

Si è affermato che nella maggior parte delle persone affette da demenza esistono "grandi isole di comprensione". Queste persone non sono capaci di adottare una decisione razionale, esplicita, deliberata, ma questo non significa che non vi sia nessun tipo di autonomia². Allora, a queste persone che non hanno una libertà di volere "convenzionalmente" intesa, può essere negata ogni capacità di volere?

Il non poter esprimersi razionalmente e verbalmente può significare aver perso ogni capacità di espressione del proprio sé?

Uno dei paradossi della medicina moderna è che si può fare medicina sapendo tutto su organi come fegato o reni anche senza avere la minima idea di come si percepiscono dall'interno, nel corpo. Un po' come se un architetto ristrutturasse l'ambiente in cui si trova senza mai sollevare la testa dal tavolo da disegno per osservarlo o sperimentarlo direttamente³.

Come avviene in ogni altro ecosistema, è verosimile pensare che anche l'organismo umano si regga su una forma intrinseca di autogestione, capace di coordinare tutti i suoi bisogni fisiologici e psicologici.

Nel corpo umano, il cervello (un'elaborata centralina di gestione e collegamento dei recettori di tutto il sistema) rappresenta lo strumento prodotto dal corpo per coordinare in maniera sofisticata ciò che avviene nel corpo, non come una forma alternativa ad esso. Rilevare le informazioni dal corpo significa cominciare a pensare col corpo. L'essere umano, dunque, è organizzato per pensare con tutto il corpo, ovvero per elaborare le informazioni e per interagire con l'ambiente attraverso tutto il materiale disponibile.

Ma arrivare al "corpo" presuppone un cammino. L'organismo è dato dalla natura, mentre il corpo è il risultato di un compito assegnato al soggetto e da questo assolto. L'esperienza corporea è peraltro tesa tra due direzioni: unità e dissociazione, quest'ultima si constata quando nella patologia fisica il corpo diventa "nemico" della stessa persona. In questo cammino il corpo è certo prodotto di natura, ma nel contempo della cultura, dispone di capacità innate e di esperienza che si sedimentano in "memoria corporea".

Ne è dimostrazione un sapere che pur sepolto nell'inconscio si compie irreflessivamente, come nel caso dell'acrobata o della danzatrice che eseguono i moti dell'esercizio appreso senza doverci pensare. I movimenti incorporati sviluppano una disposizione particolarmente favorevole, che esime dal ricorso alla riflessione, sono entrati nel corpo trasformandosi in memoria implicita⁴.

È così che la familiarità con oggetti e situazioni ora divenuta corporea, porta alla caduta della coscienza; questa si tira indietro non per una sua defezione, ma semplicemente perché il suo intervento è reso superfluo dopo che l'attività assimilata è divenuta tutt'una con il corpo. Questa memoria implicita del corpo non ha oggetto, è soggetto agente, non è sapere riflesso di se stessa, è qualcosa di più, è essere vivente.

La struttura temporale del corpo s'impone particolarmente nell'acquisizione di abitudini, sul cui substrato posa l'intero impianto delle azioni quotidiane, quali il parlare, il camminare, il muoversi, il vedere e lo scrivere. Il passato si manifesta soprattutto nel corpo, parla nel volto, nel gesto, nel modo di sedere, nel modo di mangiare, nell'andatura, nella parola, nella voce. A testimoniare sono soprattutto le abitudini, che non sono altro che forme di conservazione del passato.

È per questi motivi che la metafora inadeguata del cervello come elaboratore di informazioni deve essere allargata a dismisura. È anche il corpo ad essere elaboratore di informazioni. È ancora il corpo a "costringere" il cervello a pensare in particolari situazioni. Nella sofferenza, i patimenti che passano per il corpo e lo stringono in una morsa ineluttabile aprono ferite e provocano lacerazioni spirituali e

psicologiche tali da costringere a scendere nel profondo di se stessi, ed è così che scaturisce il vero pensare.

Il corpo ha anche capacità di espressione. Il linguaggio del corpo precede la coscienza, è immediato è spontaneo, è più difficile a essere simulato. Se pur differisce da quello verbale, nonostante al pari di questo sia rivelazione di un mondo interiore, non ne è inscindibilmente legato. Può capitare infatti che la concomitanza dei due linguaggi non coincida con un rapporto armonico, anzi a volte l'uno smentisce l'altro. La parola del corpo spesso tradisce quella intenzionale e bugiarda della stessa coscienza. Il corpo sofferente parla in modo spontaneo, e pur senza parole, esprime una richiesta di assistenza suscitando un alone emotivo di partecipazione e di solidarietà sociale.

Anche il corpo può mentire. Se il volto è la sua prima parola al pubblico e gode di una sua innocenza, poiché non guidato dalla coscienza ma dalla natura, non appena cade sotto il controllo di un'intenzione può tramutarsi in una maschera.

Il corpo parla già con il suo modo di collocarsi nello spazio, rivendica infatti una sua propria zona. Ma tutta questa vivacità si spegne nel tempo. Avanzando in età tende a chiudersi in se stesso, non reagisce con elasticità agli stimoli dell'ambiente, si fa lento, pigro, fiacco e pesante. È portato a livellare tutto e a rendersi perciò indisponibile a nuove esperienze.

A dire alla persona anziana che morirà più che la certezza della logica, secondo la quale tutti muoiono, è l'esperienza quotidiana corporea. Non si tratta di una conoscenza razionale o appresa da altri ma fondamentalmente di un'esperienza che si fa con proprio corpo. La notizia della morte, prima di essere annunciata dal corpo, è detta e ridetta dalla ragione, eppure la parola del corpo ha un suo peso autorevole. E poi non si muore perché il corpo si ammala, al contrario ci si ammala e si muore perché il corpo è di sua natura mortale.

Nella demenza o nella fase terminale della malattia, quando è difficile, più o meno completamente una relazione verbale ed emotiva, può essere il corpo una modalità di comunicazione? Si rimane persona anche quando non si può più esprimere verbalmente il proprio spirito vitale, perché una patologia non può distruggere – può forse opacizzarle – le componenti corporee, psicologiche e spirituali che la caratterizzano. In queste situazioni di apparente incoscienza non è detto che siano perdute le conoscenze corporee sviluppate nel corso della vita. Anche i movimenti difensivi di queste persone possono essere interpretate come una modalità comunicativa di una "autonomia corporea" ricordo di quella che una volta era una "autonomia razionale"? Questo significa che nel processo assistenziale il corpo può dire qualcosa, anche se da interpretare, fino al momento della morte.

Poi, la parola agonia con gli angosciosi spasmi fisici indica l'estrema lotta della memoria della vita del corpo, contro la morte. Poi, il corpo, ora cadavere, almeno apparentemente è memoria della guarigione definitiva da ogni patologia fisica, spirituale, psicologica e profezia del raggiungimento del traguardo della vita e del ritorno "a casa".

In conclusione, possiamo leggere l'importanza della memoria del corpo nelle domande provocatorie del tipo "Che suono produce il battito di una mano sola?" che i maestri del buddhismo zen fanno

agli allievi. La domanda del maestro zen dimostra semplicemente che, quando non si è ancorati all'esperienza corporea, si corre il rischio di elaborare pensieri inutili, come appunto il battito di una mano sola. Allora, forse, la pazzia non è che un pensiero che si è staccato completamente dal corpo.

Il corpo è il destino umano. Non perché l'essere umano non sia libero di scegliere la vita che meglio gli conviene, o, ancora, sia geneticamente determinato a realizzare taluni compiti invece di altri in ragione della propria natura corporea, ma perché indipendentemente da ogni scelta e decisione, il corpo è sempre davanti. Ognuno ha il proprio corpo, possedendolo. Il corpo ricorda costantemente la finitudine e la fragilità umana e inchioda alla realtà, sottomettendo ai limiti imposti dallo schema spazio-temporale ed esistenziale nel quale si evolve⁵.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of Biomedical Ethics*. New York: Oxford University Press 1994.
- 2 Holm S. *Autonomy, authenticity or best interest: Everyday decision-making and persons with dementia*. *Med Health Care Philos* 2001;4:153-9.
- 3 Tolja J, Speciani F. *Pensare con il corpo. Perché pensare con pochi centimetri quadrati di materia grigia quando è possibile usare tutto il corpo?* Milano: Zelig 2000.
- 4 Merleau-Ponty M. *Fenomenologia della percezione*. Milano: Il Saggiatore. 1965, p. 199.
- 5 Marzano M. *La filosofia del corpo*. Genova: Il Nuovo Melangolo 2010.

Tecnologia e corpo inerte

V. Curiale

Dipartimento di Gerontologia e Scienze Motorie, EO Ospedali Galliera, Genova

La medicina tecnologica salva innumerevoli vite umane ma collateralmente prolunga il processo del morire di chi ha una prognosi infausta imm modificabile. È necessaria pertanto una costante considerazione sull'appropriatezza degli interventi praticati e sui loro limiti, evitando di associare invariabilmente alla morte l'idea di insuccesso del progetto di cura.

Ogni persona ha diritto ad accedere alle cure di fine vita senza riguardo la setting di cura e pertanto l'approccio palliativo può essere adottato anche in terapia intensiva, pur con evidenti difficoltà. Pre-requisito è il corretto riconoscimento della terminalità. È importante conoscere le barriere frapposte all'adozione delle cure palliative di fine vita in questo setting, quali le crescenti aspettative degli utenti che possono giungere alla sfiducia o sospettosità nei confronti dei curanti, il dubbio che non sia stato fatto tutto il possibile, l'incertezza della prognosi, la rigida applicazione dei protocolli che in un certo senso obbligano a fare qualcosa e l'imbarazzo che sorge nel non trattare (non instaurare o sospendere) e quindi nell'attesa del corso della malattia.

Gli ultra sessantacinquenni costituiscono la maggioranza dei pazienti trattati in terapia intensiva ma con il progredire dell'età aumentano in numero assoluto le morti degli anziani in terapia intensiva ma decrescono in proporzione, verificandosi più di frequente in luoghi assai meno medicalizzati, come il domicilio. L'età di per sé non predice l'esito del paziente in terapia intensiva: sono

piuttosto da tenere in considerazione le variabili della valutazione multidimensionale come lo stato funzionale, cognitivo, nutrizionale e le comorbidità.

Analogo ragionamento per i malati oncologici, i quali non hanno una prognosi peggiore legata alla diagnosi tumorale ma anche in questi casi l'esito dipende dallo stato funzionale e dalle compromissioni d'organo dovute alla malattia e/o alle comorbidità. I malati con tumori solidi hanno sopravvivenza paragonabile ai non oncologici in terapia intensiva, diversa è la situazione dei malati ematologici, notevolmente più esposti alle complicanze settiche e con una mortalità decisamente più elevata in questo setting.

Il carico sintomatologico sopportato dal malato in area critica con malattia avanzata in fase riacutizzazione è tra i più elevati: la quasi totalità dei pazienti ha sintomi, ogni paziente in media presenta numerosi sintomi e nella maggioranza dei casi si tratta di sintomi molto frequenti e/o molto intensi. Non solo il dolore è lamentato ma anche disturbi meno considerati come lo stress dato dalla difficoltà a comunicare, la sete insoddisfatta e l'anoressia.

Le decisioni importanti per il malato in stato di incapacità ricoverato in area critica devono essere prese nel corso di incontri nei quali curanti e familiari scambiano e condividono idee e informazioni. A queste riunioni devono partecipare i professionisti coinvolti, i familiari e/o le persone affettivamente legate al paziente o legalmente designate. Utile la presenza di professionisti esterni come il medico di famiglia e delle figure di riferimento spirituale. La riunione deve essere tempestiva e deve esservi dedicato tutto il tempo necessario in un ambiente tranquillo, riservato, senza elementi di disturbo e possibilmente fuori dall'ambito medicalizzato. La riunione deve essere condotta permettendo a tutti di esprimersi, utilizzando un linguaggio semplice, esaustivo e veritiero, dando tempo e opportunità alle componenti laiche di formulare domande. Concetti importanti da trasmettere in questo setting di cura sono, ad esempio, la possibilità di interrompere un trattamento non più utile e che interrompere un trattamento non comporta l'abbandono del paziente e che le cure possono concentrarsi maggiormente su aspetti di tipo palliativo. Nel corso della riunione è necessario riconoscere e rispondere alle emozioni dei partecipanti, riconoscere e gestire le divergenze di vedute e redigere un verbale delle riunioni. Questo genere di incontri presenta non poche difficoltà, richiedendo capacità comunicative non sempre scontate negli operatori sanitari, che sappiano superare differenze di cultura ed educazione, la capacità di gestire conflitti e sensi di colpa, infondere fiducia senza alimentare false speranze. Bisogna essere in grado di comunicare anche aspetti imbarazzanti come errori e disguidi, senza denigrare i colleghi o l'organizzazione e senza mai perdere di vista l'obiettivo di sostenere le persone coinvolte ad affrontare l'esito infausto inevitabile.

Liverpool Care Pathway (LCP) elaborato presso Marie Curie Palliative Care Institute di Liverpool è una serie di strumenti che promuovono la qualità delle cure al morente in ogni setting di cura. La versione appositamente elaborata per il setting di area critica può essere adottata dopo aver escluso ogni situazione potenzialmente reversibile, dopo aver posto diagnosi di terminalità, aver comunicato adeguatamente con il paziente (se in grado di comunicare) e/o con i familiari. Il paziente in itinere deve essere rivalutato regolarmente per monitorare la congruità dell'approccio rispetto alle condizioni

cliniche del paziente, alle opinioni del paziente, dei familiari, dei curanti stessi. La valutazione iniziale documenta il carico sintomatologico del malato alla presa in carico, al momento del riconoscimento della terminalità, e documenta il raggiungimento di numerosi obiettivi concernenti la comunicazione e la consapevolezza di paziente e/o familiari, gli aspetti pratici, la sfera spirituale, la prescrizione di terapie sintomatiche, la valutazione di appropriatezza di interventi di supporto vitale, nutrizione e idratazione artificiali, la messa in atto un programma di prevenzione e/o cura delle lesioni cutanee. Ad intervalli orari prestabiliti e ravvicinati, LCP rammenta di considerare se sono raggiunti o meno diversi obiettivi che concorrono al comfort del paziente: controllo di dolore, agitazione, accumulo di secrezioni respiratorie, nausea, vomito, problemi di eliminazione urinaria e intestinale, adeguata cura del cavo orale, della cute e dell'igiene della persona; rivalutazione costante dell'appropriatezza dei supporti vitali e di nutrizione e idratazione artificiali, se ancora in atto; considerazione per il benessere psicologico del paziente e dei familiari che lo assistono. Dopo la morte sarà garantita dignità nel trattamento della salma, adeguata comunicazione e trasmissione di informazioni con la famiglia e gli altri colleghi che hanno avuto in carico il malato nel corso della malattia.

Il successo della terapia intensiva non deve essere misurato solo sulle statistiche di sopravvivenza, considerando ogni decesso un fallimento, ma deve essere valutato anche sulla qualità di vita restituita ai sopravvissuti, sulla qualità del processo del morire di chi non poteva essere salvato e sulla qualità delle relazioni intercorse.

BIBLIOGRAFIA

- Angus DC, Barnato AE, Linde-Zwirble WT, et al. *Use of intensive care at the end of life in the United States: An epidemiologic study*. Crit Care Med 2004;32:638-43.
- Boumendil A, Somme D, Garrouste-Orgeas M, et al. *Should elderly patients be admitted to the intensive care unit?* Intensive Care Med 2007;33:1252-62.
- LCP ICU Version 12 – Final May 2011. ©Marie Curie Palliative Care Institute. <http://www.mcpcil.org.uk/liverpool-care-pathway/lcp-specialist-icu.htm>
- Nelson JE, Meier DE, Litke A. *The symptom burden of chronic critical illness*. Crit Care Med 2004;32:1527-34.
- Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, et al. *Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs*. Critical Care 2009;13:R15.

La "fine" del corpo: l'autopsia

F. Caretta

Dipartimento di Scienze Gerontologiche, Geriatriche e Fisiatriche, Facoltà di Medicina e Chirurgia "A. Gemelli", Roma

Attualmente l'autopsia è spesso considerata di uso marginale nella moderna pratica clinica. Le motivazioni per cui si è assistito ad una diminuzione delle pratiche autoptiche sono diverse¹: sviluppo di modalità diagnostiche più sofisticate ed accurate, scarsa formazione durante i corsi di laurea, ostilità da parte dell'opinione pubblica, riluttanza dei medici al colloquio con i familiari, difficoltà dei familiari a dare il consenso, controllo dei costi nel settore sanitario pubblico e privato.

In realtà rimane una procedura importante per le potenzialità di nuovi progressi nelle conoscenze mediche e di miglioramenti nella pratica clinica: gli studi autoptici hanno portato alla scoperta di nuove malattie ed hanno approfondito la conoscenza di patologie

come infarto del miocardio, altre malattie cardiache, sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS), Alzheimer e altre forme di demenza. Inoltre la pratica autoptica consente di confermare, chiarire o correggere le diagnosi ante mortem. In effetti, sono state documentate notevoli divergenze tra diagnosi clinica e diagnosi autoptica con implicazioni importanti per la clinica. Ancora, i principali errori diagnostici rilevati in corso di autopsia rivelano inesattezze sostanziali nei certificati di morte e nei dati riportati nelle dimissioni ospedaliere con conseguenze importanti per la ricerca epidemiologica e le direttive di politica sanitaria.

La percentuale di autopsie negli anziani rappresenta la percentuale più bassa di qualsiasi altra fascia di età. Ciò è paradossale, dal momento che la maggior qualità e quantità di conoscenze derivano dai risultati spesso sorprendenti emersi durante l'autopsia correlati alle "malattie multiple e simultanee" che si riscontrano nelle persone anziane.

Le cause di morte degli anziani ospiti di strutture non sono sempre ben chiarite². Gli errori diagnostici documentati da alcuni studi autoptici su queste casistiche varia dal 6 al 68%: il più frequente riguarda l'embolia polmonare (accuratezza diagnostica del 39%). Gli anziani istituzionalizzati sono sicuramente più vittime di interazioni farmacologiche catastrofiche, anche perché non raramente assumono 9 o più farmaci.

È stato affermato che l'autopsia andrebbe considerata come l'ultimo peer review³, eppure è quasi scomparsa dagli ospedali in tutto il mondo. Viene molto raramente eseguita nelle istituzioni di long-term care. Di conseguenza, la società ha perso molto, in termini di qualità dell'assistenza sanitaria, di competenze mediche e di conoscenze acquisite attraverso l'autopsia a livello di ricerca di base. Si auspica quindi un'inversione di tendenza, in particolare nelle istituzioni di assistenza continuativa.

Gli stessi centenari dovrebbero essere sottoposti all'esame autoptico; la loro morte non può essere attribuita puramente all'età avanzata o a debilitazione senile. La maggioranza presenta comorbidità croniche anche se sono considerati sani.

Va sottolineata inoltre l'importanza della pratica autoptica nell'ambito della formazione accademica⁴, che permette agli studenti di imparare ad affrontare e adattare reazioni emotive ed atteggiamenti. Si può considerare una strategia educativa e uno strumento di formazione professionale sia tecnica che emotiva.

Parlare dell'autopsia significa poi sottolineare le necessità di formazione per gli operatori sanitari sulle modalità di comunicazione e sulla capacità di comprensione dei sentimenti umani.

Un approccio corretto alle problematiche dell'autopsia può essere utile a fini psicoterapeutici, spirituali oltre che fisici, a considerare le realtà spirituali nella giusta prospettiva.

È essenziale dimostrare sempre rispetto per il cadavere. Gli operatori professionali non dovrebbero mai permettere che la loro frequente esperienza con la morte li possa "abitare" a trascurare il mistero della vita umana. Il pericolo nella pratica della medicina è di diventare indifferenti o insensibili di fronte alla sofferenza, alla morte e al cadavere per sublimare i propri sentimenti di paura, di inadeguatezza, ecc. Anche se questi sentimenti sono spesso inconsci,

incidono negativamente sul rapporto assistenziale. In genere sono la conseguenza di una carenza nella formazione che richiede invece una preparazione specifica ad accompagnare chi muore.

Parlare dell'autopsia significa allora anche evidenziare la necessità di formazione per gli operatori sanitari sulle modalità di comunicazione e sulla capacità di comprensione dei sentimenti umani.

Gli infermieri spesso rivestono un ruolo cruciale nel rapporto con i familiari anche relativamente alla richiesta di consenso per l'autopsia. Possono evidenziare ad essi i benefici derivanti dall'autopsia, compresa la conferma della diagnosi clinica, l'identificazione dei rischi ambientali, gli eventuali contributi ai progressi della medicina. Si è osservato che, quando viene richiesta l'autorizzazione per l'autopsia, i familiari sono maggiormente propensi a porre domande agli infermieri. Ne deriva l'importanza per gli infermieri di essere a conoscenza delle problematiche che riguardano la pratica dell'autopsia, come ad es. conoscere il background culturale e religioso del singolo paziente, conoscere le relative procedure implementate nella struttura sanitaria.

Può accadere che la richiesta di assenso all'accertamento autoptico sia la prima occasione per il congiunto di affrontare la realtà della morte e i cambiamenti che sono impliciti in tale comprensione. Presupponendo una reazione negativa, i medici possono essere riluttanti a proporre l'autopsia alle famiglie e cercare il loro consenso⁵. Tuttavia, si è evidenziata una migliore rispondenza rispetto a quanto atteso. Una buona comunicazione e spiegazioni adeguate della procedura si associano a percentuali di consenso più elevate.

La grande maggioranza dei familiari (89%) ha dato il consenso all'autopsia quando è stato spiegato adeguatamente il valore di questa procedura. Quasi la metà di loro (44%) ha dato il consenso per la donazione degli organi, pur non essendo stato suggerito loro, evidenziando un atteggiamento positivo verso la ricerca e i progressi della medicina.

Il sentire di partecipare a qualcosa di 'grande' è stato emotivamente vantaggioso per i familiari durante il periodo di lutto.

Un altro aspetto rilevante richiede di valutare pazienti e familiari anche nella dimensione della diversità culturale. Nella gestione complessa del fine vita, non si può pensare però che anche la valutazione più accurata garantisca sempre di evitare o risolvere le conflittualità, migliorare l'assistenza, o eliminare i dilemmi. La sfida per la pratica clinica è di consentire un rispetto per le diverse prospettive culturali.

BIBLIOGRAFIA

- Burton JL, Underwood J. *Clinical, educational, and epidemiological value of autopsy*. Lancet 2007;369:1471-80.
- Salvioli G. *L'autopsia può migliorare le conoscenze geriatriche e gerontologiche?* G Gerontol 2007;55:690-692.
- Libow LS, Neufeld RR. *The autopsy and the elderly patient in the hospital and the nursing home: enhancing the quality of life*. Geriatrics 2008;63(12):14-8.
- Arràez-Aybar LA, Castaño-Collado G, Casado-Morales MI, et al. *Dissection as a modulator of emotional attitudes and reactions of future health professionals*. Med Educ 2008;42:563-71.
- Tsitsikas DA, Brothwell M, Chin Aleong JA, et al. *The attitudes of relatives to autopsy: a misconception*. J Clin Pathol 2011;64:412-4.