

volume 7  
ISSUE 8

2019 novembre-dicembre



SOCIETÀ  
SCIENTIFICA  
DI MEDICINA  
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE  
DELLE ASSOCIAZIONI  
DEI DIRIGENTI  
OSPEDALIERI  
INTERNISTI

# QUADERNI

## dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital  
and Internal Medicine*

The official journal of the Federation of Associations  
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

Editor in Chief  
Paola Gnerre

Supervisor Editor  
Roberto Nardi

**Il *clustering diseases* in medicina interna come strumento  
di approccio alla complessità dei pazienti?**

*Guest Editors: F. Tangianu, R. Nardi*

Società Scientifica FADOI - Organigramma

**PRESIDENTE NAZIONALE**

*Andrea Fontanella, Napoli, Italy*

**PRESIDENTE ELETTO**

*Dario Manfellotto, Roma, Italy*

**PAST PRESIDENT**

*Mauro Campanini, Novara, Italy*

**SEGRETARIO**

*Micaela La Regina, La Spezia, Italy*

**SEGRETARIO VICARIO**

*Andrea Montagnani, Grosseto, Italy*

**STAFF DI SEGRETERIA**

<i>Comunicazione</i>	<i>Claudia Tieri, Bari, Italy</i>
<i>Ricerca</i>	<i>Roberta Re, Novara, Italy</i>
<i>Formazione</i>	<i>Maurizia Gambacorta, Todi (PG), Italy</i>

**TESORIERE**

*David Terracina, Roma, Italy*

**STAFF DI TESORERIA**

*Francesco D'Amore, Roma, Italy*

**PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI**

*Mauro Campanini, Novara, Italy*

**COORDINATORE**

*Giuseppe Augello, Canicattì (AG), Italy*

**DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA FADOI**

<i>Direttore</i>	<i>Francesco Dentali, Varese, Italy</i>
<i>Supervisor per la Ricerca</i>	<i>Giancarlo Agnelli, Perugia, Italy</i>

**DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE  
E AGGIORNAMENTO**

*Direttore* *Mauro Silingardi, Bologna, Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE  
AREA CENTRO-NORD**

*Francesco Orlandini, La Spezia, Italy*

**COORDINAMENTO FORMAZIONE  
AREA CENTRO-SUD**

*Generoso Uomo, Napoli, Italy*

**COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI**

*Flavio Tangianu, Oristano, Italy*

**MEMBRO FISM E RESPONSABILE  
PER L'INNOVAZIONE IN MEDICINA INTERNA**

*Antonino Mazzone, Legnano (MI), Italy*

**ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

*Editor in Chief* *Giorgio Vescovo, Padova, Italy*

**RESPONSABILE DEI**

**QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

*Paola Gnerre, Savona, Italy*

**SUPERVISOR EDITOR DEI**

**QUADERNI DELL'ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE**

*Roberto Nardi, Bologna, Italy*

**DELEGATO FADOI ITALIAN STROKE ORGANIZATION  
E CONSULTA CARDIOVASCOLARE**

*Michele Stornello, Siracusa, Italy*

**RAPPORTI CON EFIM**

*Antonio Brucato, Bergamo, Italy*  
*Gualberto Gussoni, Milano, Italy*  
*Ombretta Para, Firenze, Italy*  
*Giorgio Vescovo, Padova, Italy*

**RESPONSABILE SITO NAZIONALE**

*Salvatore Lenti, Arezzo, Italy*

**RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ**

*Franco Berti, Roma, Italy*

**RESPONSABILE CLINICAL COMPETENCE**

*Antonino Mazzone, Legnano (MI), Italy*

**RESPONSABILE AREA ECOGRAFIA**

*Francesco Cipollini, Ascoli Piceno, Italy*  
*Marcello Romano, Catania, Italy*

**RESPONSABILE MEDICINA DI GENERE**

*Cecilia Politi, Isernia, Italy*

**RESPONSABILE AREA NUTRIZIONE**

*Roberto Risicato, Siracusa, Italy*  
*Massimo Rondana, Pordenone, Italy*  
*Luciano Tramontano, Praia a Mare (CS), Italy*

**RESPONSABILE AREA DI CLINICAL GOVERNANCE**

*Giovanni Iosa, Cesenatico (FC), Italy*  
*Stefano De Carli, Udine, Italy*

**AREA SLOW MEDICINE**

*Roberto Frediani, Chieri (TO), Italy*  
*Luigi Lusiani, Castelfranco Veneto (TV), Italy*

**AREA DOLORE**

*Domenico Panuccio, Bologna, Italy*  
*Giuseppe Civardi, Piacenza, Italy*

**AREA CRITICA IN MEDICINA INTERNA**

*Carlo Nozzoli, Firenze, Italy*

**RESPONSABILE AGGIORNA FADOI**

*Giuliano Pinna, Asti, Italy*

# Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital  
and Internal Medicine*



## PRESIDENTE FONDAZIONE

Mauro Campanini, *Novara, Italy*

## COORDINATORE

Giuseppe Augello, *Canicattì (AG), Italy*

## DIPARTIMENTO PER LA RICERCA CLINICA FADOI

Direttore Francesco Dentali, *Varese, Italy*  
Supervisor per la Ricerca Giancarlo Agnelli, *Perugia, Italy*

## SEGRETERIA

Grazia Panigada, *Pescia (PT), Italy*

## DELEGATO SIF

Francesco Rossi, *Napoli, Italy*

## DELEGATO ANÍMO

Alberto Dal Molin, *Novara, Italy*

## RESPONSABILE AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Paolo Verdecchia, *Assisi (PG), Italy*

## STAFF AREA MALATTIE CARDIOVASCOLARI

Cecilia Becattini, *Perugia, Italy*  
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*  
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*  
Alessandro Squizzato, *Varese, Italy*

## RESPONSABILE AREA MALATTIE INFETTIVE

Ercole Concia, *Verona, Italy*

## STAFF AREA MALATTIE INFETTIVE

Anna Maria Azzini, *Verona, Italy*  
Gianluca Giuri, *Castelnuovo ne' Monti (RE), Italy*  
Matteo Giorgi Pierfranceschi, *Piacenza, Italy*  
Carlo Tascini, *Pisa, Italy*

## RESPONSABILE AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Leonardo Fabbri, *Reggio Emilia, Italy*

## STAFF AREA MALATTIE RESPIRATORIE

Bianca Beghè, *Reggio Emilia, Italy*  
Gaetano Cabibbo, *Modica (RG), Italy*  
Francesco Corradi, *Firenze, Italy*  
Francesco Ventrella, *Cerignola (FG), Italy*

## RESPONSABILE AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Carlo Salvarani, *Reggio Emilia, Italy*

## STAFF AREA MALATTIE REUMATOLOGICHE

Paola Faggioli, *Legnano (MI), Italy*  
Laura Morbidoni, *Senigallia (AN), Italy*  
Nicolò Pipitone, *Reggio Emilia, Italy*  
Tito D'Errico, *Napoli, Italy*

## RESPONSABILE AREA MALATTIE METABOLICHE

Roberto Vettor, *Padova, Italy*

## STAFF AREA MALATTIE METABOLICHE

Tiziana Attardo, *Agrigento, Italy*  
Giovanni Gulli, *Savigliano (CN), Italy*  
Ada Maffettone, *Napoli, Italy*

Maurizio Nizzoli, *Forlì, Italy*

## RESPONSABILE AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Antonio Greco, *San Giovanni Rotondo (FG), Italy*

## STAFF AREA ORGANIZZATIVA IN MEDICINA INTERNA

Marco Candela, *Jesi (AN), Italy*  
Giovanni Mathieu, *Pinerolo (TO), Italy*  
Valentino Moretti, *San Daniele del Friuli (UD), Italy*  
Filomena Pietrantonio, *Brescia, Italy*  
Elisa Romano, *La Spezia, Italy*

## DIRETTORE DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Mauro Silingardi, *Bologna, Italy*

## COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-NORD

Francesco Orlandini, *La Spezia, Italy*

## COORDINAMENTO DI AREA FORMATIVA CENTRO-SUD

Generoso Uomo, *Napoli, Italy*

## STAFF DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Roberto Frediani, *Chieri (TO), Italy*  
Marco Grandi, *Sassuolo (MO), Italy*

## SEGRETERIA DIPARTIMENTO PER LA FORMAZIONE E AGGIORNAMENTO

Luigi Magnani, *Voghera (PV), Italy*

## BOARD SCIENTIFICO

Clelia Canale, *Reggio Calabria, Italy*  
Fabrizio Colombo, *Milano, Italy*  
Giuseppe De Matthaes, *Città Sant'Angelo (PE), Italy*  
Massimo Giusti, *Torino, Italy*  
Luca Masotti, *Cecina (LI), Italy*  
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*  
Nicola Mumoli, *Livorno, Italy*  
Maurizio Ongari, *Porretta Terme (BO), Italy*  
Ruggero Pastorelli, *Colleferro (RM), Italy*  
Fulvio Pomeroy, *Savigliano (CN), Italy*  
Roberto Risicato, *Siracusa, Italy*  
Antonio Sacchetta, *Treviso, Italy*  
Giancarlo Tintori, *Pisa, Italy*

## COMMISSIONE TECNICHE E METODICHE INNOVATIVE DI FORMAZIONE E VERIFICA

Responsabile dell'Innovazione in Medicina Interna  
Antonino Mazzone, *Legnano (MI), Italy*

## STAFF

Francesco Dentali, *Varese, Italy*  
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*  
Filippo Pieralli, *Firenze, Italy*

## DIRETTORE SCIENTIFICO FONDAZIONE FADOI

Gualberto Gussoni, *Milano, Italy*

# QUADERNI - Italian Journal of Medicine

## IL CLUSTERING DISEASES IN MEDICINA INTERNA COME STRUMENTO DI APPROCCIO ALLA COMPLESSITÀ DEI PAZIENTI?

Guest Editors: F. Tangianu, R. Nardi

### IL CLUSTERING DISEASES IN MEDICINA INTERNA

---

<b>Co-morbilità, multi-morbilità, associazioni di malattie e complessità in Medicina Interna</b> . . . . .	1
F. Tangianu, P. Gnerre, M. La Regina, F. Berti, G. Scanelli, F. Colombo, G. Pinna, R. Nardi	
<b>Fragilità, disabilità e gruppi di malattie associate.</b> . . . . .	7
A. Marengoni, A. Zucchelli, D.L. Vetrano, G. Onder, A. Nobili	

### MALATTIE INDICE E CLUSTERING DISEASES IN MEDICINA INTERNA

---

<b>Fibrillazione atriale e clustering diseases</b> . . . . .	13
C. Tieri	
<b>Iperensione arteriosa e clustering diseases</b> . . . . .	19
A. Abenante, F. Tangianu	
<b>Clustering diseases e scompenso cardiaco.</b> . . . . .	27
N. Tarquinio	
<b>Diabete-obesità-sindrome metabolica e clustering diseases</b> . . . . .	37
E. Barbagelata, I. Ambrosino, M. Poggiano	
<b>Iperuricemia e gotta</b> . . . . .	43
M. Giuliani, A. Cerasari, L. Sanesi	
<b>Ictus ischemico</b> . . . . .	53
T. Ciarambino	
<b>Demenza e clustering diseases</b> . . . . .	57
C.A. Usai, A. Filippi	
<b>Depressione come malattia sistemica</b> . . . . .	61
D. Tirota	
<b>Trombo-embolismo venoso</b> . . . . .	77
M. Gino, F. Pasin	
<b>Broncopneumopatia cronica ostruttiva e clustering diseases</b> . . . . .	81
O. Para, M. Ronchetti	
<b>Insufficienza renale cronica.</b> . . . . .	89
A. Bianco	
<b>Anemia</b> . . . . .	97
C. Zaninetti	

# QUADERNI - Italian Journal of Medicine

<b>Cirrosi epatica</b> . . . . .	101
G.A. Vassallo, V.A. Vassallo, C. Tarli, F. Bernardini, S. Rotunno	
<b>Artrite reumatoide: <i>clustering diseases</i></b> . . . . .	111
A. Tamburello, L. Castelnovo, P. Faggioli	
<b>Psoriasi: punta d'iceberg di malattie associate o sottese</b> . . . . .	119
A. Guastalla	
<b><i>Clustering diseases</i> delle neoplasie</b> . . . . .	129
P. Crispino, D. Colarusso	

## CONCLUSIONI

---

<b>Multimorbilità, <i>clustering diseases</i> e politerapia: criteri di appropriatezza prescrittiva</b> . . . . .	141
A. Nobili, F. Croset, A. Marengoni, P.M. Mannucci	

Non-commercial use only

## Co-morbilità, multi-morbilità, associazioni di malattie e complessità in Medicina Interna

Flavio Tangianu,<sup>1</sup> Paola Gnerre,<sup>2</sup> Micaela La Regina,<sup>3</sup> Franco Berti,<sup>4</sup> Giovanni Scanelli,<sup>5</sup> Fabrizio Colombo,<sup>6</sup> Giuliano Pinna,<sup>7</sup> Roberto Nardi<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna, Oristano; <sup>2</sup>Medicina Interna, Savona; <sup>3</sup>SS Risk Management - SC Governo Clinico, ASL5 Liguria, La Spezia; <sup>4</sup>Medicina Interna, Roma; <sup>5</sup>Medicina Interna, Ospedale San Bortolo, Azienda ULSS n. 8 Berica, Vicenza; <sup>6</sup>Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano; <sup>7</sup>Medicina Interna, Asti; <sup>8</sup>Medicina Interna, Bologna, Italia

### Comorbilità, multimorbilità e complessità

... tutto il mondo è intimamente connesso (p.15).  
 ... il cambiamento continuo come dinamica dei sistemi complessi (p.17).  
 ... Il mistero delle molteplici relazioni che esistono tra le cose (p.19)...  
 Da: L'Enciclica della complessità, a cura del Santo Padre Papa Francesco, lettera Enciclica LAUDATO SI<sup>1,2</sup>

La presenza di malattie multiple nello stesso individuo costituisce oggi una sfida per qualsiasi medico che si occupi di pazienti anziani complessi. Co-morbilità e multi-morbilità vanno distinte dalle complicazioni acquisite durante il ricovero in ospedale, ma anche dal concetto di complessità.<sup>3</sup> Al contrario della *multi-morbilità*, che implica la presenza contemporanea nello stesso individuo di due o più condizioni morbose acute o croniche, la *co-morbilità* presuppone la coesistenza di un qualsiasi evento patologico durante il decorso clinico di una determinata malattia principale (*malattia indice*), con un possibile ordine gerarchico tra la patologia iniziale e le condizioni contingenti, non scevre da implicazioni prognostiche.<sup>4</sup> Le diverse malattie coesistenti nello stesso individuo possono influenzarsi a vicenda, con correlazioni differenti, a seconda dei casi (Tabella 1).

Corrispondente: Flavio Tangianu, UOC Medicina Interna, Ospedale Luini Confalonieri, Luino (VA), ASST Settelaghi Varese, Italia.  
 E-mail: flavio.tangianu@asst-settelaghi.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
 Licensee PAGEPress, Italy  
 QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):1-6

Definire la complessità in un paziente non è semplice. Essa individua il possibile grado d'interazioni tra le varie componenti di un sistema, in funzione della loro numerosità, delle interfacce, delle condizioni contingenti, delle opzioni decisionali possibili. È caratterizzata da una grande quantità di attori/elementi/caratteristiche, da un cospicuo numero di loro possibili interrelazioni e gravato da rischi (*alea*) rilevanti. Le diverse variabili presenti, che si modificano continuamente nel tempo, sono in stretta relazione tra loro. La complessità è il mondo reale, la cui lettura richiede una visione alternativa dell'assistenza sanitaria, basata sul giudizio delle dinamiche interattive tra diversi componenti in causa. Pensare alla complessità significa perseguire una *conoscenza multidimensionale e multidisciplinare*, nella consapevolezza dell'impossibilità di giungere alla conoscenza completa. La definizione di *paziente complesso*, adottata dall'*Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), si riferisce ad una persona con due o più malattie croniche, in cui ciascuna delle condizioni morbose presenti è in grado d'influenzare l'esito delle cure delle altre coesistenti, attraverso varie modalità: la limitazione della speranza di vita, l'aumentata morbilità intercorrente, le interazioni tra terapie farmacologiche, l'impossibilità al pieno impiego di cure adeguate per controindicazione, eccetera. Nell'accezione più completa di complessità le componenti di tipo biologico, socio-economico, culturale, comportamentale ed ambientale diventano tutti importanti determinanti di salute. La complessità rende la Medicina una scienza probabilistica, con un elevato rischio di errore, per l'incertezza che permea le decisioni mediche, che pur devono essere prese in un tempo limitato, frequentemente in condizioni di urgenza, in un contesto di conoscenza non sempre definito. Purtroppo - e paradossalmente - questi elementi vengono considerati, nei criteri di eleggibilità/esclusione degli studi clinici come potenziali *confondenti* ai fini di una *oggettiva* valutazione dei risultati.<sup>5-14</sup>

### I raggruppamenti delle malattie e il concetto di comorbidoma

I raggruppamenti delle malattie corrispondono a due o più malattie croniche specifiche e concomitanti nello stesso paziente che possono contribuire - insieme - alla definizione di un rischio aggiuntivo ad una condizione principale. Nello studio REPOSI è stato impiegato il termine *cluster* di più malattie, per

indicare la compresenza di due o più malattie croniche specifiche.<sup>15</sup> Il concetto di *comorbidoma* è stato originariamente proposto da Divo et Al come espressione della prevalenza di alcune co-morbilità associate ad aumentato rischio di mortalità nei pazienti con bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO),<sup>16</sup> a testimonianza che alcune co-morbilità associate ad una determinata *malattia indice* (ad esempio BPCO) (Figura 1), più di altre, definiscono

**Tabella 1. Co-morbilità quali correlazioni sono in causa?**

Più di una malattia può essere presente nella stessa persona allo stesso tempo. Le condizioni presenti sono più spesso rappresentate da malattie croniche o a lungo termine, con un impatto complessivo sull'assistenza necessaria, anche in funzione della loro gravità. Distinguiamo:

- *Co-morbidità*: presenza aggiuntiva di una malattia in relazione a una specifica malattia *indice*, clinicamente dominante, in un individuo;
- *Multi-morbidità*: presenza di più malattie nella stessa persona.

Alcune altre definizioni:

*Co-morbidità trans-sindromica*: rappresenta la coesistenza di due o più sindromi patogeneticamente correlate tra loro;

*Co-morbidità trans-nosologica*: denota la coesistenza di due o più unità nosologiche patogeneticamente correlate tra loro.

**Classificazione**

- Mero *conteggio* del numero/somma di malattie presenti;

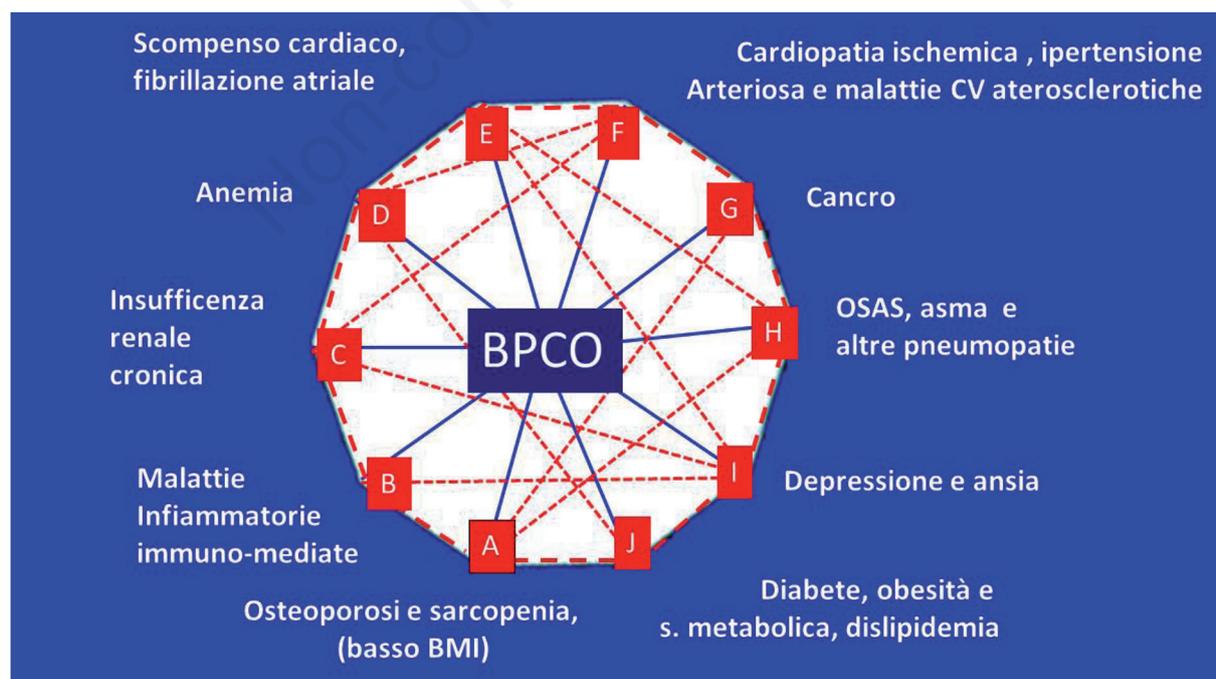
**Co-morbilità concordanti e discordanti**

a) *Co-morbilità concordanti*:

- sono presenti malattie con uno stesso profilo di rischio pato-fisiologico, con:
- condivisione di fattori eziologici comuni, con:
- elevata probabilità di essere gestite contemporaneamente (ad esempio, la triade di ipertensione, diabete e malattia coronarica), con:
- miglioramenti reciproci (se si riduce un'area a rischio si riducono i rischi anche in altri ambiti).

b) *Co-morbilità discordanti*:

- le malattie presenti non sono direttamente fra loro correlate né nella patogenesi né nella gestione, né condividono alcun fattore predisponente sottostante (ad esempio, diabete mellito di tipo 2 e asma o diabete e cancro della prostata);
- in alcuni casi possono essere presenti possibili incompatibilità tra le diverse opzioni di trattamento, ad esempio, uso di L-dopa per il parkinsonismo in un paziente con anamnesi di psicosi.



**Figura 1. Bronco-pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO): alcune delle possibili interazioni con malattie (e relative terapie) associate. CV, cardiovascolari; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; BMI, body mass index.**

un fenotipo di pazienti a più elevato rischio complessivo di premorienza.<sup>17,18</sup>

I dati dello studio REPOSI confermano l'importanza di considerare anche in Medicina Interna le comorbilità ai fini prognostici.<sup>19</sup> In sostanza, la conoscenza dei possibili raggruppamenti delle malattie (*clustering diseases*) e delle possibili interazioni fisio-patologiche fra le multi-morbilità può contribuire al miglioramento delle strategie di prevenzione e di trattamento. Lo studio dei *pattern* di co-morbilità può essere utile per migliorare la gestione clinica di ciascun sottogruppo specifico di pazienti con una determinata patologia indice.<sup>20</sup>

### Multi-morbilità, complessità ed implicazioni cliniche

Le possibili implicazioni correlate alla multi-morbilità e complessità sono le seguenti:

- *È difficile descrivere la multi-morbilità in maniera esaustiva:* i) in relazione all'esigenza di semplificazione nella raccolta dei dati; ii) in rapporto al tempo necessario per raccogliere i dati; iii) la specificità/sensibilità degli strumenti disponibili non è sempre ottimale.
- *Implicazioni pratiche e significato - l'internista deve approfondire alcune problematiche:* i) aspetti clinici, quali: severità dei sintomi loro interpretazione, difficoltà diagnostiche, presenza di malattie sintomatiche o oligo/asintomatiche, malattie coesistenti sottese, non manifeste, misconosciute o *ad iceberg*; presenza di fragilità, deficit sensoriali, dipendenza funzionale; ii) stress e preoccupazione per i sintomi; iii) disponibilità al trattamento da parte del paziente; iv) strumenti di valutazione dei pazienti e degli esiti clinici inappropriati; v) scarsa considerazione dei deficit funzionali e sensoriali; vi) scarsa considerazione degli aspetti socio-economici, della sicurezza e della stabilità domestica/residenziale; vii) scarsa considerazione delle problematiche affettive, cognitive e del contesto esistenziale; viii) stratificazione prognostica inadeguata, con erronea valutazione del rischio di mortalità; ix) necessità di selezionare le priorità e di selezionare le cure, in maniera *ritagliata* al singolo paziente; x) poli-terapia, aumentato rischio di reazioni avverse ai farmaci, adesione alle cure non sempre ottimale; xi) necessità di riconciliazione terapeutica, di *deprescribing* e di sospensione dei farmaci non strettamente necessari.

### Multi-morbilità, complessità ed implicazioni organizzative

Le possibili implicazioni organizzative correlate alla multi-morbilità e complessità dei pazienti anziani,

cronici e complessi sono le seguenti e riguardano l'organizzazione delle cure intesa come quanta, con quanti attori, con quale intensità):

- *I problemi in causa:* i) grave carico sociale ed economico sulle risorse disponibili, sui famigliari e i *caregivers*; ii) precaria continuità assistenziale; iii) ricoveri ripetuti, accessi in Pronto Soccorso.
- *Possibili rimedi:* i) gestione integrata ospedale-territorio; ii) modalità di un approccio multidisciplinare (medico, infermiere, farmacista); iii) relazione medico (*team* di cura) e paziente; iv) continuità delle cure, controlli e modalità di *follow up*, telemedicina; v) necessità di una valutazione multi-dimensionale; vi) educazione all'autogestione delle malattie croniche (*self management*); vii) coinvolgimento ed *empowerment* del paziente; viii) prevenzione delle riacutizzazioni; ix) stratificazione prognostica (necessaria per pianificare cure utili rispetto ai costi); x) cure palliative, assistenza di fine vita in alternativa ai ricoveri ospedalieri tradizionali.

Per un approfondimento di merito, sia per gli aspetti clinici che quelli organizzativi, si rimanda all'esauritiva pubblicazione NICE del 2016 sul tema.<sup>21</sup>

### La Medicina della complessità non è sempre *evidence based medicine*

La complessità non fa parte della *evidence based medicine* (EBM), anche se, recentemente, la letteratura tende sempre più a considerare i *pazienti reali*, ovvero quelli del mondo *vero* e non solamente quelli selezionati nei trial clinici (Tabella 2).

In particolare vogliamo evidenziare che significatività statistica e rilevanza clinica non sempre coincidono: risultati *statisticamente significativi* possono essere clinicamente non importanti e, viceversa, effetti terapeutici *statisticamente non significativi* possono veicolare il messaggio di una terapia clinicamente utile<sup>22</sup> (Tabella 3).

Tale concetto si riferisce alla rilevanza e alla ricaduta clinica (per il singolo paziente e per gruppi di pazienti) dell'effetto di un determinato intervento. La rilevanza clinica di un intervento non deve essere confusa con la sua significatività statistica. Idealmente, quando si misura l'effetto di un intervento all'interno di uno studio si va alla ricerca di un effetto che sia al tempo stesso clinicamente rilevante e statisticamente significativo.<sup>23</sup>

### Conclusioni

I pazienti di medicina interna sono per lo più anziani, con multiple co-morbilità, solitamente croniche. L'alta prevalenza di co-morbilità e la multi-morbilità

**Tabella 2. La Medicina della complessità non è sempre *evidence based medicine*.**

**Le comorbidità e i trattamenti associati possono essere cruciali nel determinismo degli esiti clinici**

- Le comorbidità e la complessità dei pazienti non sono mai considerate come possibile fattore confondente nella valutazione dei risultati della maggior parte degli studi clinici;
- Comorbidità e complessità dei pazienti possono avere importati implicazioni nella prognosi dei pazienti;
- Non considerare co-morbidità e complessità dei pazienti significa esporsi al rischio di *bias di selezione* negli studi d'intervento;
- Esiste una potenziale limitazione con il *mondo reale* della *evidence based medicine* (EBM) e delle linee guida, basate nella maggior parte dei casi su pazienti *ideali*, selezionati proprio con esclusione di malattie e co-morbidità associate significative;

**Sono pertanto auspicabili ulteriori studi, che considerino la complessità dei pazienti, ai fini della valutazione dell'efficacia degli interventi proposti**

- È necessario introdurre, nella valutazione dei risultati degli studi clinici, il concetto di minima differenza clinicamente importante (MID: *minimal important differences* o MCID: *minimal clinically important difference*), in aggiunta alla differenza clinicamente significativa. Distinguiamo infatti:
- *Significatività statistica*: quanto è probabile che la differenza osservata sia reale;
- *Significatività clinica*: quanto conta in pratica (o conterebbe, se fosse reale) la differenza osservata;
- In assenza di evidenze, il giudizio clinico e la competenza di un medico esperto e responsabile (ovvero, in grado di *rendere conto* delle scelte effettuate) risultano indispensabili per gestire la complessità dei pazienti.

**Tabella 3. La differenza minima clinicamente importante.**

- La differenza minima clinicamente importante fra una terapia sperimentale e la rispettiva terapia di controllo è definita come quella *differenza che sarebbe sufficiente a giustificare un cambiamento nelle decisioni terapeutiche, tenendo anche conto del rischio di eventi avversi, inconvenienti e costi*.
- La MCID è un concetto chiave sia nel disegno che nell'interpretazione dei risultati degli RCT.
- Nel disegno, infatti, la numerosità del campione (*sample size*) del trial dovrebbe riflettere la MCID che si vuole evidenziare fra il trattamento in sperimentazione e quello di controllo (valore delta).
- Nell'interpretazione, il raggiungimento o meno di una MCID è il criterio principale di cui tener conto per la prospettiva di applicare i risultati del trial alle decisioni terapeutiche.

MCID, *minimal clinically important difference*.

- secondo le rispettive definizioni - ha un impatto significativo sia sull'esito clinico che sul trattamento e la gestione di queste persone. Il *clustering* è il processo d'inquadramento nosografico che raggruppa in associazioni significative alcune condizioni morbose con una malattia *indice*, in modo da evidenziare le possibili congruenze (ma anche le incongruenze), con tutte le interconnessioni e le possibili interferenze esistenti. Le nostre decisioni dovrebbero essere assunte, oltre che sui problemi clinici immediati, anche in base ai fattori contestuali, che devono essere presi in considerazione, con una saggia selezione delle priorità. La conoscenza dei possibili raggruppamenti delle malattie (*clustering diseases*) e delle possibili interazioni fisio-patologiche fra le multi-morbilità può contribuire al miglioramento delle strategie di prevenzione e di trattamento. Lo studio dei *pattern* di co-morbilità può essere utile per migliorare la gestione clinica di ciascun sottogruppo specifico di pazienti con una determinata patologia indice,<sup>24</sup> per il miglior risultato di cura.<sup>20</sup> La valutazione dei pazienti complessi non può basarsi solamente su pochi elementi di giudizio. Essa dovrebbe richiedere una valutazione multi-dimensionale, quale quella oggi disponibile con diversi strumenti, utili anche ai fini della prognosi e della pianificazione delle cure.

## Bibliografia

1. L'Enciclica della complessità, a cura del Santo Padre Papa Francesco, lettera Enciclica "LAUDATO SI", sulla "Cura della casa comune". Libreria Editrice Vaticana; 2015.
2. Fagan P. L'enciclica della complessità; 2015. Disponibile su: <https://pierluigifagan.wordpress.com/2015/06/20/enciclica-della-complessita/>
3. Nardi R, Scanelli G, Corrao S, et al. Co-morbidity does not reflect complexity in internal medicine patients. *Eur J Intern Med* 2007;18:359-68.
4. Nardi R, Mathieu G, La Regina M, Profilo biosociale del paziente ospedalizzato del XXI secolo. *Quaderni - Ital J Med* 2018;6(3):4-8.
5. Evans T, Michael W, Marciniak J. Software quality assurance and management. New York, NY: John Wiley & Sons Inc; 1987.
6. Morin E. Introduzione al pensiero complesso. Milano: Sperling & Kupfer; 1993.
7. Wilson T, Holt T, Greenlough T. Complexity and clinical care. *Br Med J* 2001;323:685-8.
8. Plsek PE, Wilson T. Complexity, leadership, and management in healthcare organisations. *BMJ* 2001;323: 46-9.
9. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Definition: Complex Patient. Funding Opportunity Announcement (FOA) - Technical Assistance Conference Call; October 15, 2007.

10. Safford MM, Allison JJ, Kiefe CI. Complexity: more than comorbidity. The vector model of complexity. *J Gen Intern Med* 2007;22:382-90.
11. Whittle J, Bosworth H. Studying complexity is complex, *J Gen Intern Med* 2007;22:379-81.
12. Upshur REG, Chronicity and complexity, Is what's good for the diseases always good for the patients? *Can Fam Physician* 2008;54:1655-8.
13. Sturmberg JP, Martin CM. Complexity and health-yesterday's traditions, tomorrow's future, *J Eval Clin Pract* 2009;15:543-8.
14. Nardi R, Borioni D, Berti F, et al. La complessità dei pazienti ricoverati nei reparti ospedalieri di Medicina Interna: di che cosa stiamo parlando? *Quaderni - Ital J Med* 2014;2:3-13.
15. Nobili A, Licata G, Salerno F, et al. Polypharmacy, length of hospital stay, and in-hospital mortality among elderly patients in internal medicine wards. The REPOSI study. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67:507-19.
16. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155-61.
17. Fabbri LM, Agusti C. COPD and the Solar System, Introducing the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Comorbidome. *The American Thoracic Society*; 2012.
18. Vitacca M. Commento editoriale. *Pneumorama* 2013; 72/XIX/3:47-9.
19. Corrao S. Come comportarsi in assenza di Evidenze in Medicina Interna, in: Valutare le competenze cliniche dei medici: una straordinaria opportunità per la crescita professionale e di carriera? Roma: Ministero della Salute; 17 gennaio 2018.
20. Tangianu F, Gnerre P, Colombo F, et al. Could clustering of comorbidities be useful for better defining the internal medicine patients' complexity? *Ital J Med* 2018;12:137-44.
21. NICE Guidelines, Multimorbidity: assessment, prioritisation and management of care for people with commonly occurring multimorbidity. NICE guideline NG56, Methods, evidence and recommendations; Sept 2016.
22. BIF Nov-Dic 2001 - N. 6, Come viene riportata l'importanza clinica sei risultati degli studi? pp. 257-260.
23. Nardi R. Significatività statistica e rilevanza clinica, Corso di formazione "Metodologia della ricerca clinica" per internisti, Bologna, 4-6 febbraio 2010.
24. Tangianu F, Gnerre P, Colombo F, et al. Could clustering of comorbidities be useful for better defining the internal medicine patients' complexity? *Ital J Med* 2018;12:137-44.

Non-commercial use only

## Fragilità, disabilità e gruppi di malattie associate

Alessandra Marengoni,<sup>1</sup> Alberto Zucchelli,<sup>1</sup> Davide L. Vetrano,<sup>1-3</sup> Graziano Onder,<sup>3</sup> Alessandro Nobili<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, Italia; <sup>2</sup>Aging Research Center, Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet and Stockholm University, Stockholm, Sweden; <sup>3</sup>Centro Medicina dell'Invecchiamento, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, e Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; <sup>4</sup>Laboratorio di Valutazione della Qualità delle Cure e dei Servizi per l'Anziano, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, Italia

### Introduzione

Negli ultimi anni, la ricerca e la politica sanitaria hanno mostrato una crescente considerazione per una valutazione completa e globale dello stato di salute della popolazione adulta e anziana. L'interesse deriva principalmente dal fatto che le persone anziane, sia le più giovani sia le *oldest old*, sono affette da multiple malattie e altre sindromi croniche, come i disturbi cognitivi e funzionali, che li rendono i principali utenti dei servizi sanitari e comportano la maggior parte della spesa sanitaria.<sup>1</sup> Questa condizione ha un forte impatto sul prossimo futuro di tutti i sistemi sanitari nazionali; basti pensare che entro il 2040, oltre il 28% della popolazione dell'Europa occidentale avrà più di 65 anni.<sup>2</sup>

Monitorare la salute delle persone anziane è un compito impegnativo data l'eterogeneità nello stato di salute che caratterizza le persone di età superiore a 60 anni. Diversi studi hanno dimostrato che la morbilità, la fragilità, il decadimento cognitivo e la disabilità sono fondamentali per descrivere la salute nella popolazione anziana.<sup>3,4</sup> Tutti questi indicatori di salute, sebbene diversi, sono fra loro correlati. Sebbene lo sviluppo di una malattia influenzi notevolmente la salute percepita dalla persona interessata, l'uso esclusivo di misure di morbilità è quindi insufficiente per catturare la complessità della salute e dei suoi cambiamenti nell'anziano; anche la funzionalità deve essere presa in considerazione.

Corrispondente: Alessandra Marengoni, I Medicina a indirizzo geriatrico, Spedali Civili, Presidio Montichiari, Via Ciotti 154, 25018 Montichiari (BS), Italia.  
Tel.: +39.0309963515.  
E-mail: alessandra.marengoni@unibs.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):7-12

*La medicina basata sulla cura della singola patologia acuta non è in grado di fare fronte alla complessità e eterogeneità dello stato di salute della popolazione che invecchia.*

### Fragilità

La fragilità è una sindrome biologica che riflette uno stato di diminuzione della riserva fisiologica e vulnerabilità agli eventi stressanti.<sup>5</sup> La maggiore vulnerabilità agli stressors è causata dalla riduzione età-correlata della riserva fisiologica dei sistemi neuromuscolare, metabolico e immunitario.<sup>6</sup> I fattori di stress sono generalmente una malattia acuta o cronica, minore o maggiore, effetti iatrogeni, stress psicologici. Quando esposti a tali fattori di stress, i pazienti fragili diventano a rischio di outcomes avversi quali reazioni avverse ai farmaci, recupero lento e incompleto, riduzione della mobilità, insorgenza di disabilità e mortalità.<sup>7</sup> Sono stati creati molti modelli per definire la fragilità in modo specifico e standardizzato, basati su diversi costrutti teorici. I modelli più usati sono i seguenti:

- Rockwood e colleghi hanno sviluppato un indice di fragilità (FI) come misura dell'accumulo di deficit, ovvero una misura del carico cumulativo di un numero di sintomi, malattie, condizioni e disabilità (92 variabili che vanno dalle condizioni mediche e sintomi a declino funzionale). Più alto è il punteggio in questo indice, più fragile è l'individuo. Studi successivi hanno dimostrato che le variabili possono essere ridotte a 30 senza perdita di validità predittiva.<sup>8</sup>
- Fried e colleghi hanno postulato che la fragilità sia una *sindrome biologica di diminuzione della riserva e resistenza agli stressors, risultante da cali cumulativi in più sistemi fisiologici* e definito un fenotipo di fragilità in termini di cinque componenti presenti in un ipotetico ciclo di fragilità. Hanno sviluppato questo modello nel *Cardiovascular Health Study (CHS)*,<sup>9</sup> utilizzando i valori quintili più bassi per definire l'assenza/presenza

dei componenti. Il fenotipo di fragilità è definito come rispondente a tre o più dei seguenti cinque criteri, pre-fragilità come una o due di queste caratteristiche: i) perdita di peso involontaria; ii) esaurimento fisico auto-riferito; iii) debolezza (diminuzione della forza di presa) in base al sesso e all'indice di massa corporea; iv) velocità del cammino ridotta, in base al sesso e all'altezza; v) basso dispendio energetico.

Con l'invecchiamento della popolazione, il riconoscimento della fragilità negli anziani diventa sempre più importante.<sup>10</sup> A seconda delle diverse definizioni di fragilità, i criteri di inclusione/esclusione tra i diversi studi, la prevalenza della fragilità varia dal 4 al 59%. Quando la prevalenza riportata si limita agli studi che hanno utilizzato il modello di Fried, la prevalenza della fragilità è del 9,9% e la prevalenza della pre-fragilità è del 44,2%.<sup>11</sup> Recentemente, un consorzio internazionale ha suggerito che tutte le persone di età superiore ai 70 anni debbano essere sottoposte a screening per la fragilità utilizzando almeno un semplice questionario validato disponibile per effettuare lo screening.<sup>12</sup>

Allo stato attuale, la valutazione della fragilità è spesso inclusa nella valutazione geriatrica multidimensionale. Infatti, sta diventando sempre più evidente che la fragilità può giocare un ruolo nello sviluppo di alcune malattie croniche e, al contrario, che le malattie croniche possono aumentare il rischio di fragilità.<sup>13,14</sup> Allo stesso tempo, la fragilità può cambiare la prognosi e l'approccio terapeutico di diverse condizioni. Ad esempio, è stato dimostrato che la valutazione della fragilità identifica le persone a maggior rischio di outcomes negativi dopo l'impianto della valvola aortica transcateretere.<sup>15</sup>

*Nei soggetti fragili il calo della riserva fisiologica di molteplici sistemi comporta un' aumentata vulnerabilità agli eventi stressanti ed un aumentato rischio di andare incontro ad outcomes negativi.*

## Fragilità e multimorbilità

Le malattie di per sé possono essere viste come l'accumulo di specifici deficit biologici che oltre una certa soglia configurano entità nosologiche precise. Invecchiando, tendiamo ad accumulare malattie croniche; questa condizione viene definita *multimorbilità* e la sua prevalenza tra gli anziani varia tra il 55% e il 98%. L'aumento dell'aspettativa di vita e la sopravvivenza a eventi precedentemente considerati fatali sono responsabili dell'epidemia di multimorbilità che stiamo vedendo in tutto il mondo.

La fragilità e la multimorbilità sono considerate promettenti biomarcatori per studiare i meccanismi alla base del processo di invecchiamento e hanno entrambe dimostrato di accrescere il rischio di disabilità,

ospedalizzazione e mortalità nelle persone anziane, aumentando infine i costi relativi alla salute. In effetti, è stata segnalata una certa sovrapposizione tra le due condizioni e vi è l'idea di una relazione causale bidirezionale tra di loro: la fragilità può predisporre allo sviluppo di più malattie croniche e uno stato di fragilità può derivare dalla coesistenza di più malattie. La fragilità e varie malattie croniche, quali lo scompenso cardiaco e la bronchite cronica ostruttiva, condividono alcuni fattori di rischio (ad esempio, età e fumo) e alcuni meccanismi fisiopatologici tra cui l'infiammazione cronica, la disfunzione del sistema immunitario, l'alterazione della regolazione neuroendocrina. In entrambe le condizioni (fragilità e malattie croniche), l'infiammazione sistemica è evidenziata da un aumento dei livelli di marcatori infiammatori come i globuli bianchi, proteina C-reattiva ad alta sensibilità, interleuchina-6 e fattore di necrosi tumorale- $\alpha$ .<sup>16</sup> In particolare, l'interleuchina-6 è stata associata alla sarcopenia che è considerata uno dei fattori principali nello sviluppo della fragilità fisica. Meccanismi di invecchiamento accelerato e di infiammazione deregolamentata in soggetti sensibili potrebbero essere alla base sia di varie malattie croniche che dell'insorgenza di fragilità. Lo stato socio-economico potrebbe anche essere ipotizzato come fattore di rischio comune per la fragilità e le malattie croniche. Uno studio ha mostrato che le probabilità di essere fragili siano legate alla composizione etnica e all'ambiente economico dei diversi quartieri<sup>17</sup> suggerendo che un maggiore impegno sociale potrebbe essere protettivo contro la fragilità. Inoltre, è noto che la prevalenza di varie malattie sia maggiore nei bassi livelli socioeconomici. Sappiamo che il contesto della vita delle persone determina la loro salute, ma ciò che è meno chiaro è come questi fattori contestuali possano contribuire a migliorare la resilienza e quindi ritardare lo sviluppo della fragilità o delle malattie croniche. I membri di una rete possono mitigare i deficit che una persona anziana accumula nel tempo fornendo aiuto nelle attività quotidiane; consulenza e informazioni su esigenze particolari; fornitura di finanze, beni materiali o servizi; e stimolazione cognitiva, amore, amicizia.<sup>18</sup> La rete sociale può anche esercitare il suo impatto influenzando la promozione della salute di una persona, come l'attività fisica.

In una recente revisione sistematica e meta-analisi della letteratura,<sup>19</sup> 7 adulti fragili su 10 erano affetti anche da multimorbilità e quasi 2 adulti su 10 con multimorbilità presentavano anche una condizione di fragilità. Inoltre, la multimorbilità aumentava la probabilità di essere fragili di quasi due volte. Infine, secondo studi longitudinali, la multimorbilità aumentava il rischio di sviluppare la fragilità e viceversa, suggerendo una reciprocità causale tra le due condizioni. Sia la fragilità che la multimorbilità derivano dal progres-

sivo accumulo di deficit biologici che si accumulano con il passare del tempo come espressione del processo di invecchiamento. Le malattie vengono diagnosticate quando tali deficit generano segni e sintomi che configurano entità nosologiche specifiche. La fragilità, d'altra parte, è una misura globale e trasversale in grado di catturare sia menomazioni cliniche che sub-cliniche. Tuttavia, anche se concetti strettamente correlati, la proporzione della popolazione che presenta entrambe le condizioni è molto bassa, solo il 6%, con un'enorme discrepanza tra quelli che presentano solo multimorbilità (42%) e quelli che presentano solo fragilità (3%). Da un lato, questi risultati rinforzano l'ipotesi che le malattie croniche siano i principali determinanti della fragilità. Allo stesso tempo, la bassa prevalenza della fragilità nelle persone con multimorbilità suggerisce che solo una piccola percentuale di persone che sono affette da malattie multiple sviluppano anche una condizione di fragilità.

La difficoltà di valutazione del rapporto fra multimorbilità e fragilità deriva dal fatto che esistono molti modi diversi per definire la fragilità e la multimorbilità, con quasi tutti gli studi che applicano versioni modificate degli strumenti fragili originali al fine di ottimizzare i dati disponibili. Tale eterogeneità metodologica non consente di trarre conclusioni definitive sull'effettiva relazione alla base di queste due condizioni e richiede studi futuri.

*La fragilità e la multimorbilità sono condizioni fortemente intrecciate, sebbene possano esistere indipendentemente l'una dall'altra, che verosimilmente condividono cause e meccanismi fisiopatologici, e hanno un significativo impatto sulla vita delle persone anziane.*

### Fragilità e malattie cardiovascolari

A causa dell'invecchiamento e della crescente complessità dei pazienti affetti da malattie cardiovascolari (CVD), l'identificazione della fragilità è diventata un argomento prioritario nella medicina cardiovascolare.<sup>20</sup> L'*American Heart Association* e la *Society of Geriatric Cardiology* hanno chiesto una maggiore comprensione del ruolo della fragilità nella CVD.<sup>21</sup> La prevalenza della fragilità negli anziani con CVD dipende dalla popolazione studiata e dallo strumento di valutazione della fragilità utilizzato, ma varia dal 10% al 60% ed è circa 3 volte più diffusa rispetto alle persone anziane nella comunità.<sup>22</sup> La prevalenza di scompenso cardiaco (SC) è alta nelle persone anziane con fragilità e viceversa. Nel *Cardiovascular Health Study*, la prevalenza di SC aumenta dall'1,8% nel non fragile, al 4,6% nel gruppo intermedio, al 14,0% nel gruppo fragile.<sup>23</sup> Allo stesso modo, le partecipanti alla Women Health Initiative con SC avevano da 6 a 7 volte più probabilità di essere fragili.<sup>24</sup>

Pazienti con SC con fragilità hanno un rischio maggiore di mortalità a 1 anno (17% contro 5%), ospedalizzazioni per SC (21% vs 13%) e ridotta qualità della vita.<sup>25</sup> In uno studio prospettico italiano, pazienti con SC e fragilità avevano una minore probabilità di sopravvivenza a dieci anni (6% vs 31%).<sup>26</sup> La fragilità è comune anche nei pazienti anziani con malattia coronarica (CAD). La prevalenza della fragilità è riportata fino al 20% dei pazienti di età  $\geq 65$  anni sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI).<sup>27</sup> Come in altre malattie cardiovascolari, la presenza di fragilità implica una prognosi peggiore, in termini di morbidità, disabilità e mortalità. In 628 pazienti di età  $\geq 65$  anni sottoposti a PCI presso la Mayo Clinic, la mortalità a 3 anni è stata del 28% per i pazienti fragili definiti secondo i criteri di Fried rispetto al 6% per i non fragili.<sup>27</sup> D'altra parte è ancora controverso come scegliere procedure invasive per CAD in presenza di fragilità. A questo proposito risultati molto interessanti sono stati riportati nell'infarto miocardico acuto in uno studio italiano che ha valutato tutti i pazienti con sindromi coronariche acute ospedalizzati in un anno nella zona di Firenze; i pazienti di età superiore ai 75 anni sono stati selezionati e classificati secondo il codice argento, uno strumento validato per prevedere la mortalità in base ai dati clinici amministrativi. In questo campione per ciascun aumento di punti nel punteggio del codice argento, le probabilità di utilizzo di PCI sono diminuite dell'11%, mentre il rischio di mortalità a 1 anno è aumentato del 10%. D'altra parte, la PCI riduceva la mortalità ad 1 anno progressivamente più aumentava il punteggio del codice argento, mostrando che i pazienti più a rischio erano quelli che potevano beneficiare maggiormente dell'applicazione di procedure invasive.<sup>28</sup>

*La fragilità è frequente nell'anziano affetto da malattie cardiovascolari. Trials clinici randomizzati sono necessari per valutare se diversi trattamenti debbano essere indirizzati a pazienti differenti a seconda del loro grado di fragilità.*<sup>29</sup>

### Disabilità e clustering di malattie

La disabilità è stata definita come la difficoltà o la dipendenza nello svolgere le azioni essenziali della vita quotidiana, inclusa la cura di sé e la capacità di vivere a casa propria senza aiuto.<sup>3</sup> Negli ultimi decenni, la valutazione della disabilità è diventata una parte essenziale della valutazione globale dello stato di salute degli anziani. È stato stimato che il 18% degli anziani residenti in comunità abbia almeno una limitazione nelle attività di base della vita quotidiana (*Activities of Daily Living*, ADL). Nonostante il ruolo delle condizioni croniche nel causare un danno funzionale sia intuitivamente importante, manca ancora un consenso sulla via che porta dalla malattia alla di-

sabilità. Un'ipotesi è che le malattie conducano a deficit strutturali, che portano a limitazioni funzionali, che a loro volta portano alla disabilità nelle ADL. Dal punto di vista fisiopatologico e clinico, multimorbilità e disabilità sono strettamente legate: la presenza di infiammazione cronica e di stress ossidativo sono considerati meccanismi comuni sia alla multimorbilità che alla disabilità. Secondo alcuni studiosi, l'accumulo di malattie croniche porta alla compromissione di organi ed apparati: questo promuove lo sviluppo di limitazioni nelle attività fisiche e cognitive e conduce, infine, alla disabilità. La disabilità ha un grande impatto sulla qualità di vita del paziente e dei suoi prossimi, oltre che sul sistema sanitario ed economico, tramite i suoi costi diretti (derivanti, ad esempio, dalle ospedalizzazioni e dalle indennità) ed indiretti (il tempo che un familiare deve utilizzare per assistere un paziente disabile). Dal punto di vista epidemiologico, più del 60% dei soggetti limitati in almeno una delle attività quotidiane è affetto da due o più patologie croniche. Numerosi studi hanno dimostrato che il rischio di sviluppare disabilità cresce in modo significativo all'aumentare delle malattie croniche accumulate. Inoltre, tra i soggetti che hanno già sviluppato una parziale limitazione funzionale, la presenza di multimorbilità rende più rapida la progressione della disabilità. Disabilità e multimorbilità sono indipendentemente associate a numerosi eventi avversi, tra i quali l'ospedalizzazione e la morte. La co-presenza di queste due condizioni sembra incrementare il rischio di eventi avversi in modo sinergico: l'effetto è quindi superiore alla semplice somma degli effetti delle due condizioni prese singolarmente. Questa sinergia è particolarmente evidente tra gli individui più anziani. Nel *Maastricht Aging Study* (MAAS), il declino funzionale che accompagnava la multimorbilità era persistente nel tempo e sembrava aumentare con il passare degli anni negli adulti più anziani.<sup>30</sup> In media, come mostrato nel Kungsholmen project condotto a Stoccolma, individui di 78 anni e più che hanno multimorbilità trascorrono l'81% dei restanti anni di vita con disabilità.<sup>31</sup> Un rapido accumulo di malattie croniche è stato suggerito come un indicatore di invecchiamento accelerato. In linea con questo risultato, i risultati dello studio nazionale svedese sull'invecchiamento SNAC-K hanno mostrato che il rischio di sviluppare nuova disabilità nelle ADL era più di due volte più alto nelle persone anziane con uno sviluppo più rapido della multimorbilità rispetto a quelli che accumulavano più lentamente le malattie.<sup>32</sup> È interessante notare che le donne e le persone con una rete sociale più povera erano più sensibili alle conseguenze dannose di un rapido accumulo di malattie.

Nonostante quanto appena esposto, sembra che la

multimorbilità riesca solo parzialmente a spiegare lo sviluppo di limitazioni funzionali. È probabile che singole patologie e specifici cluster di malattie croniche aumentino il rischio di disabilità in modo più marcato dell'accumulo di numerose altre malattie. In particolare, la presenza di artrosi o altre patologie osteomuscolari o la comparsa di demenza e decadimento cognitivo hanno un impatto estremamente marcato sull'autonomia del paziente. Quando la prevalenza della disabilità è stata valutata secondo coppie specifiche di condizioni croniche, le combinazioni fra malattie cardiovascolari erano associate alla più bassa prevalenza di disabilità, mentre le malattie mentali (demenza, depressione), malattie cerebrovascolari e muscolo-scheletriche (frattura dell'anca) sono state associate alla più alta prevalenza di disabilità. In particolare, la prevalenza di disabilità è risultata più frequente nelle persone colpite da coppie di malattie in cui una delle due malattie era la demenza.<sup>33</sup> Secondo lo studio SNAC-K, le malattie neuropsichiatriche, da sole o in associazione, sono i principali determinanti della disabilità e della lenta velocità del cammino negli anziani, mentre la multimorbilità cardiovascolare isolata è associata solo a una diminuzione della velocità del cammino.<sup>34</sup> In passato, altri studi hanno riportato un effetto sinergico di coppie di malattie sulla disabilità quali artrosi e deficit visivi, artrosi e ipertensione, malattie cardiache e cancro.<sup>35</sup> I dati del *Cardiovascular Health Study* hanno mostrato un effetto sinergico sulla disabilità tra scompenso cardiaco e depressione, scompenso cardiaco e malattia polmonare ostruttiva cronica, depressione e artrosi, depressione e decadimento cognitivo.<sup>36</sup> I dati dall'*Health and Retirement Study* hanno mostrato che il gruppo di persone con ipertensione, artrosi e depressione era quello con il più elevato livello di disabilità nelle ADL.<sup>37</sup> Sembra anche importante il ruolo di diverse malattie croniche in associazione alla malattia acuta durante una ospedalizzazione. In particolare hanno mostrato un effetto additivo sullo sviluppo di disabilità in ospedale il decadimento cognitivo e la depressione.<sup>38</sup>

*La disabilità e la malattia cronica nell'anziano spesso coesistono e sono progressive; specifici cluster di malattie croniche quali le patologie neuropsichiatriche, aumentano il rischio di disabilità in modo più marcato dell'accumulo di numerose altre malattie.*

## Conclusioni

La valutazione integrata della multimorbilità e dei cluster di malattie croniche, della fragilità e della funzione dovrebbe essere alla base del processo decisionale clinico complessivo sul paziente anziano, consentendo ai medici di valutare più facilmente l'opportunità, i benefici e i rischi del trattamento e ai pazienti di fare scelte adeguatamente informate.

## Bibliografia

- Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002;162:2269-76.
- Newman AB, Cauley JA. *The epidemiology of aging*. Dordrecht; New York: Springer; 2012.
- Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-63.
- Santoni G, Angleman S, Welmer AK, et al. Age-related variation in health status after age 60. *PLoS One* 2015;10:e0120077.
- Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm—issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:731-7.
- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:991-1001.
- Shamliyan T, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev* 2013;12:719-36.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-95.
- 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.
- Clegg A, Young J, Iliffe S, et al. Frailty in elderly people. *Lancet* 2013;381:752-62.
- Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1487-92.
- Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:392-7.
- Veronese N, Sigurdottir K, Eiriksdottir G, et al. Frailty and Risk of Cardiovascular Diseases in Older Persons: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *Rejuvenation Res* 2017;20:517-24.
- Pollack LR, Litwack-Harrison S, Cawthon PM, et al. Patterns and Predictors of Frailty Transitions in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:2473-9.
- Anand A, Harley C, Visvanathan A, et al. The relationship between preoperative frailty and outcomes following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2017;3:123-32.
- Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000;51:245-70.
- Espinoza SE, Hazuda HP. Frailty prevalence and neighborhood residence in older Mexican Americans: the San Antonio longitudinal study of aging. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:106-11.
- Berkman LF, Glass T, Brissette I, Seeman TE. From social integration to health: Durkheim in the new millennium. *Soc Sci Med* 2000;51:843-57.
- Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, et al. Frailty and multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018 [Epub ahead of print].
- Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:747-62.
- Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al. Acute coronary care in the elderly, part I: Non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007;115:2549-69.
- Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;103:1616-21.
- Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M158-66.
- Woods NF, LaCroix AZ, Gray SL, et al. Frailty: emergence and consequences in women aged 65 and older in the Women's Health Initiative Observational Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1321-30.
- Lupon J, Gonzalez B, Santa Eugenia S, et al. Prognostic implication of frailty and depressive symptoms in an outpatient population with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:835-42.
- Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, et al. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2005;35:723-30.
- Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:496-502.
- Di Bari M, Balzi D, Fracchia S, et al. Decreased usage and increased effectiveness of percutaneous coronary intervention in complex older patients with acute coronary syndromes. *Heart* 2014;100:1537-42.
- Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1726-31.
- Aarts S, den Akker M, Bosma H, et al. The effect of multimorbidity on health related functioning: temporary or persistent? Results from a longitudinal cohort study. *J Psychosom Res* 2012;73:211-7.
- Rizzuto D, Melis RJF, Angleman S, et al. Effect of chronic diseases and multimorbidity on survival and functioning in elderly adults. *J Am Geriatr Soc* 2017;65:1056-60.
- Calderon-Larranaga A, Santoni G, Wang HX, et al. Rapidly developing multimorbidity and disability in older adults: does social background matter? *J Intern Med* 2018;283:489-99.
- Marengoni A, Angleman S, Fratiglioni L. Prevalence of disability according to multimorbidity and disease clustering: a population-based study. *J Comorb* 2011;1:11-8.
- Vetrano DL, Rizzuto D, Calderon-Larranaga A, et al. Trajectories of functional decline in older adults with neuropsychiatric and cardiovascular multimorbidity: A Swedish cohort study. *PLoS Med* 2018;15:e1002503.

35. Fried LP, Bandeen-Roche K, Kasper JD, Guralnik JM. Association of comorbidity with disability in older women: the Women's Health and Aging Study. *J Clin Epidemiol* 1999;52:27-37.
36. Tinetti ME, McAvay GJ, Chang SS, et al. Contribution of multiple chronic conditions to universal health outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1686-91.
37. Quinones AR, Markwardt S, Botoseneanu A. Multimorbidity combinations and disability in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71:823-30.
38. McCusker J, Kakuma R, Abrahamowicz M. Predictors of functional decline in hospitalized elderly patients: a systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M569-77.

Non-commercial use only

## Fibrillazione atriale e *clustering diseases*

Claudia Tieri

U.O. Pronto Soccorso, Ospedale San Paolo, Bari, Italia

### Introduzione

La fibrillazione atriale (FA) è il più frequente disturbo del ritmo cardiaco. Si stima che ne soffrano oltre 6 milioni di persone in Europa, che il numero di nuovi casi nel mondo raggiunga i 5 milioni per anno e che negli Stati Uniti d'America il numero dei soggetti con fibrillazione atriale raddoppierà nel 2050.

L'invecchiamento della popolazione è una delle ragioni della continua crescita del numero dei soggetti con fibrillazione atriale, infatti questa colpisce meno dell'1% delle persone tra i 40 e i 50 anni, mentre è presente in oltre il 10% dei soggetti al di sopra degli 80 anni.

La presenza di fibrillazione atriale determina battiti cardiaci irregolari, di facile rilievo all'ascoltazione del cuore o al semplice controllo del polso. Deve essere cercata ogni volta che un paziente riferisce sensazione di palpitazione o dispnea per sforzi prima ben tollerati.

La diagnosi è facile e richiede un elettrocardiogramma di routine, che possa rilevare l'assenza dell'onda elettrica di contrazione dell'atrio.

Spesso tuttavia è difficile rilevare la presenza dell'aritmia perché questa si presenta con episodi parossistici, che possono durare pochi minuti con rapido ripristino del regolare ritmo cardiaco. Nei casi sospetti sono quindi utili registrazioni prolungate dell'elettrocardiogramma attraverso Holter, che consentono registrazioni prolungate anche fino a 7 giorni.

Se la frequenza cardiaca è particolarmente elevata e l'aritmia persiste per settimane o mesi è possibile che la forza di contrazione del cuore si riduca progressivamente, i ventricoli si dilatino e sopravvenga un quadro di insufficienza cardiaca (scompenso).

Inoltre, negli atri fibrillanti (ed in particolare in corrispondenza delle auricole) il sangue tende a ristagnare

invece di essere espulso dalla normale contrazione.

Le complicanze più temibili infatti sono infatti quelle emboliche, che in 3/4 dei casi sono rappresentate da incidenti cerebro-vascolari.<sup>1</sup>

### Classificazione

La fibrillazione atriale viene definita parossistica se si verifica un ripristino spontaneo del normale ritmo cardiaco e se gli episodi durano meno di sette giorni (solitamente da 24 a 48 ore); quando invece gli episodi di fibrillazione atriale hanno una durata superiore ai sette giorni o non si interrompono in modo spontaneo (richiedono un trattamento specifico per convertirsi a ritmo sinusale), si parla di fibrillazione atriale persistente. Infine, se, nonostante il trattamento, il disturbo persiste e lo si osserva in immediata recidiva, la fibrillazione atriale è definita permanente.

### Condizioni cliniche associate

Le condizioni cliniche che più frequentemente (70% dei casi) si associano alla FA sono cardiopatie organiche croniche:<sup>2</sup> i) *malattia coronarica*; ii) *ipertensione arteriosa* (IA), soprattutto in presenza di ipertrofia ventricolare sinistra.

Esistono diverse spiegazioni per l'associazione tra IA e FA, tra cui modifiche strutturali come un aumento del diametro atriale sinistro<sup>3</sup> e alterazione della stiffness vasale.<sup>3,4</sup>

È anche plausibile che l'allargamento dell'atrio sinistro secondario all' IA possa causare una dilatazione del tronco venoso polmonare, che successivamente svolge un ruolo nella genesi e nel mantenimento della fibrillazione atriale stessa.<sup>5</sup>

L'ipertensione arteriosa è anche collegata a condizioni che predispongono allo sviluppo della FA, come: i) *l'età avanzata, il diabete e la malattia coronarica*; ii) *valvulopatie, in particolare a carico della mitrale*; iii) *scompenso cardiaco congestizio*; iv) *pericardite*; v) *cardiopatie congenite* (difetto del setto interatriale, mixoma atriale).

Altre possibili associazioni sono rappresentate da: i) *amiloidosi cardiaca*; ii) *emocromatosi*; iii) *feocromocitoma*; iv) *fibrosi endomiocardica*.

Corrispondente: Claudia Tieri, U.O. Pronto Soccorso, Ospedale San Paolo, Bari, Italia.  
E-mail: claudia.tieri@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):13-18

Tuttavia in circa il 30% dei casi la FA può verificarsi in assenza di cardiopatia organica rilevabile, la cosiddetta *FA solitaria*.<sup>6</sup>

L'*ipertiroidismo* è una causa ben nota di fibrillazione atriale con una prevalenza del 16-60% in pazienti con ipertiroidismo noto.<sup>7</sup>

Si ritiene che la fibrillazione atriale a prescindere dalla funzione tiroidea sia dovuta ad una caotica attività elettrica che provoca una tachicardia da micro-rientri.<sup>8</sup> La teoria della lunghezza d'onda descritta da Allesie e collaboratori descrive la lunghezza d'onda come prodotto della refrattarietà atriale e della velocità di conduzione. Se il paziente ha una normale lunghezza d'onda lunga, secondo questa teoria, il rientro non verrà sostenuto e quindi auto-terminerà.<sup>9</sup> Affinché la fibrillazione atriale sia sostenuta, la lunghezza d'onda deve essere abbastanza corta da consentire ai fronti delle onde di circolare lungo l'atrio senza interruzione. Secondo questa teoria, quindi, la refrattarietà atriale, la velocità di conduzione o entrambe devono essere sufficientemente ridotte per consentire il rientro dei fronti d'onda e il contenimento delle onde fibrillanti atriali. Esistono altre teorie riguardanti il meccanismo di innesco della fibrillazione atriale, tra cui la presenza di substrato anatomico e anomali foci atriali ectopici.

Nei pazienti ipertiroidei è stato riscontrato che l'aumento dell'ormone tiroideo alterava i recettori  $\beta_1$ -adrenergici e  $M_2$ -muscarinici del cuore con conseguente aumento della funzione simpatica, tachicardia e riduzione del periodo atriale refrattario.

È anche noto che l'ormone tiroideo svolge un ruolo importante nell'alterazione dei canali ionici con alterazione dei potenziali d'azione delle cellule miocardiche.

È chiaro quindi che identificare l'ipertiroidismo come fattore causale della FA svolge un ruolo cruciale nella gestione della FA stessa, sebbene servano ulteriori studi per definire la prognosi di tali pazienti.

Altre condizioni cliniche spesso associate a FA:

- **Diabete:** diverse ipotesi sono state postulate per spiegare il legame tra diabete e FA, tra cui la microangiopatia diabetica, l'alterazione del tono simpatico,<sup>10</sup> cardiomiopatia diabetica,<sup>11,12</sup> e le fluttuazioni metaboliche.<sup>10</sup>

Il diabete, ma anche la condizione prediabetica e il diabete trattato, aumentano il rischio (11%-37%) di incidenza di FA. Tale rischio aumenta con uno scarso controllo glicemico e una maggiore durata del diabete, tuttavia il controllo glicemico intensivo non offre vantaggi significativi, almeno a breve termine.<sup>13</sup>

- **Fumo:** il fumo porta ad un aumentato rischio di FA inducendo stress ossidativo, infiammazione,<sup>14,15</sup> e fibrosi atriale.<sup>15,16</sup>

Il fumo non solo è un fattore di rischio per la FA

ma anche per le condizioni che possono predisporre all'insufficienza cardiaca e al conseguente sviluppo della FA. L'interruzione del fumo può ridurre gli ulteriori rischi di FA sebbene siano necessarie ulteriori studi per considerare la soglia alla quale questi cambiamenti fisiopatologici sono ancora reversibili per riportare il rischio di FA a quello basale e per valutare l'impatto delle sigarette elettroniche e del fumo passivo sulla FA.<sup>17</sup>

Altre condizioni cliniche spesso associate a FA possono essere: i) *stress/insonnia*; ii) *squilibri idroelettrolitici*; iii) *abuso di alcol*; iv) *caffaina*; v) *abuso di FANS*; vi) *reflusso gastroesofageo*.

I potenziali meccanismi alla base dell'associazione tra alcol e FA possono riguardare la conduzione elettrica: il ritardo elettromeccanico interatriale indotto dall'alcool,<sup>18</sup> la riduzione del periodo refrattario efficace atriale destro,<sup>19</sup> un aumento dell'attività vagale<sup>20</sup> oppure essere di tipo strutturale: stress ossidativo<sup>21,22</sup> e cambiamenti morfologici come la cardiomiopatia dilatativa.<sup>23-25</sup>

In sintesi, l'alcol aumenta costantemente il rischio di FA (8% per bevanda alcolica/die) in proporzione alla quantità consumata.<sup>26</sup> Durante ogni colloquio medico andrebbe incoraggiato il pz ad evitare il consumo eccessivo e ridurre al minimo l'assunzione di alcol. Tuttavia, sono necessari studi per valutare l'impatto a lungo termine della riduzione dell'assunzione di alcol sul rischio di FA.

La malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) è il disturbo gastroesofageo più comune e in aumento nei paesi sviluppati. Ciò è dovuto allo stile di vita inappropriato soprattutto durante la mezza età come il consumo eccessivo di cibo, l'obesità,<sup>27</sup> le apnee notturne<sup>28</sup> e l'ernia iatale negli anziani.<sup>29</sup>

Anche se l'età in cui aumenta il rischio di FA si sovrappone a quella in cui più frequentemente si sviluppa la MRGE, questa associazione non è casuale, vale a dire che le due malattie mostrano un legame naturale e che i trattamenti della FA colpiscono la MRGE e viceversa indipendentemente dal fatto che il trattamento sia farmacologico o non farmacologico. La FA cui ci stiamo riferendo è quella di tipo non valvolare.<sup>30</sup>

La relazione causale tra FA e MRGE si basa potenzialmente su tre fattori principali: i) attivazione nervosa autonoma; ii) irritazione meccanica dell'esofago sull'atrio sinistro (AS) dovuta alla vicinanza anatomica; iii) infiammazione esofagea che induce lo sviluppo di pericardite locale o miocardite atriale.<sup>31-33</sup>

## Influenza autonoma

Gli episodi di aritmia atriale sono talvolta indotti dalla deglutizione e dal passaggio del cibo attraverso l'esofago.<sup>34-36</sup> La FA parossistica è anche innescata da movimenti gastrointestinali come defecazione, gon-

fiore addominale, deglutizione e alimentazione. Risposte neurocardiache alla stimolazione esofagea sono state riportate dagli anni '90.<sup>37,38</sup>

Il reflusso acido potenzia l'attività nervosa vagale nella maggior parte dei pazienti con MRGE e concomitante aritmia. Il tono vagale elevato abbrevia efficacemente la refrattarietà atriale portando in modo disomogeneo allo sviluppo della FA. L'esposizione all'acido esofageo ha anche un potenziale impatto sul flusso sanguigno coronarico.

### Influenza meccanica

La parete posteriore dell'AS è separata dall'avvenienza esofagea da uno strato di tessuto connettivo di circa 1-4 mm di spessore.<sup>39,40</sup> L'attività meccanica durante il ciclo cardiaco è riflessa dal movimento della parete esofagea inferiore osservata all'endoscopia. L'ernia iatale, una delle eziologie alla base della MRGE, è in aumento a causa della cifosi negli anziani, della mancanza di esercizio fisico e di un consumo eccessivo di cibo.

La parte gastrica intratoracica agisce come una tasca acida e comprime l'atrio sinistro. Il contatto meccanico e l'irritazione esercitati dall'ernia sull'atrio sinistro o sulle vene polmonari, potenzialmente contribuiscono alla nascita di foci ectopici che portano allo sviluppo della FA i pazienti con ernia iatale. Attualmente, sono stati segnalati alcuni casi di FA parossistica trattati con successo dalla riparazione dell'ernia associata.<sup>41</sup>

Inoltre, Roy *et al.*<sup>42</sup> hanno indagato sulla prevalenza della FA in pazienti con ernia rispetto alla popolazione generale dal 1976 al 2006 presso la Mayo Clinic di Rochester, Minnesota: lo sviluppo della FA è frequente nei pazienti con ernia, specialmente nei pazienti giovani, indicando che la compressione meccanica cronica dell'atrio sinistro è alla base della futura FA.

### Processo infiammatorio

L'infiammazione locale o sistemica è un fattore di rischio per lo sviluppo di FA. È noto che il processo infiammatorio innesca la nuova insorgenza della FA, la sostiene e ne consente la ricorrenza della FA post ablazione.<sup>43-46</sup>

La FA senza patologie cardiache strutturali è definita FA solitaria. Tuttavia, la miocardite atriale è confermata nel 66% delle biopsie atriali specie in pazienti maschi con FA isolata.<sup>47</sup>

Come i fattori di rischio convenzionali per FA (ipertensione, malattia valvolare, cardiomiopatia, polmonare e malattie della tiroide), i nuovi fattori di rischio (sindrome metabolica e suoi singoli componenti)

sono caratterizzati comunemente da infiammazione persistente di basso grado.

La MRGE è anche indotta dall'infiammazione chimica dell'esposizione acida della mucosa esofagea. La propagazione dell'infiammazione all'atrio sinistro attraverso le pareti provoca pericardite locale o miocardite atriale.

Il reflusso acido può anche rilasciare mediatori dell'infiammazione come l'interleuchina (IL)-1 $\beta$  e IL-6.<sup>48</sup> Queste citochine infiammatorie sono infatti coinvolte nella patogenesi dell'FA. In effetti, la proteina C-reattiva (PCR) come indice di infiammazione cronica è correlata all'incidenza,<sup>49,50</sup> all'efficacia di defibrillazione,<sup>51</sup> alla ricorrenza<sup>52,53</sup> e alla prognosi dell'FA.<sup>54</sup>

### Trattamento farmacologico

Molti farmaci non cardiologici (FANS, farmaci anticolinergici e beta agonisti) sono coinvolti nello sviluppo della MRGE tuttavia anche farmaci cardiologici di frequente uso tra cui calcio antagonisti e il warfarin sono risultati essere fattori di rischio indipendenti per la MRGE.

I calcio antagonisti sono usati ampiamente per il controllo della frequenza nei pazienti con FA, come anche i nitrati nella malattia coronarica: entrambi causano un rilassamento dello sfintere esofageo inferiore consentendo il reflusso acido.<sup>55</sup>

Anche il Dabigatran, un inibitore diretto della trombina, usato nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA è noto per causare dispepsia.

### Trattamento non farmacologico

L'isolamento delle vene polmonari è una tecnica di ablazione standard per l'FA sintomatica e refrattaria a farmaci. Ad oggi, sono disponibili diverse tecniche di ablazione, tutte comunque associate alla complicità di lesioni esofagee che possono portare a fistole atrio-esofagee.<sup>56</sup>

La lesione esofagea è considerata una lesione termica indotta dalla procedura di ablazione la cui gravità è variabile e può essere rappresentata dall'eritema, dall'esofagite, l'ulcerazione, la necrosi e infine la temibile fistola.<sup>57,58</sup>

### Bibliografia

1. Cabin HS, Clubb KS, Hall C, et al. Risk for systemic embolization of atrial fibrillation without mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1990;61:714-17.
2. Vaziri SM, Larson MG, Lauer MS, et al. Influence of blood pressure on left atrial size. The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1995;25:1155-60.
3. Pan NH, Tsao HM, Chang NC, et al. Dilated left atrium

- and pulmonary veins in patients with calcified coronary artery: a potential contributor to the genesis of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009;20:153-8.
4. Mitchell GF, Vasan RS, Keyes MJ, et al. Pulse pressure and risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*. 2007;297:709-15.
  5. Middlekauff HR, Stevenson WG, Stevenson LW. Prognostic significance of atrial fibrillation in advanced heart failure. *Circulation* 1991;84:40-8.
  6. Lévy S, Maarek M, Coumel P, et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: The Alfa Study. *Circulation* 1999;99:3028-35.
  7. Reddy V, Taha W, Kundumadam S, Khan M. Atrial fibrillation and hyperthyroidism: A literature review. *Indian Heart J* 2017;69:545-50.
  8. Markides V, Schilling RJ. Atrial fibrillation: classification, pathophysiology, mechanisms and drug treatment. *Heart* 2003;89:939-43.
  9. Lammers WJ, Allesie MA. Pathophysiology of atrial fibrillation: current aspects. *Herz* 1993;18:1-8.
  10. Lip GY, Varughese GI. Diabetes mellitus and atrial fibrillation: perspectives on epidemiological and pathophysiological links. *Int J Cardiol* 2005;105:319-21.
  11. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972;30:595-602.
  12. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.
  13. Fatemi O, Yuriditsky E, Tsioufis C, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am J Cardiol* 2014;114:1217-22.
  14. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, et al. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131:1557-66.
  15. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1731-7.
  16. Goette A, Lendeckel U, Kuchenbecker A, et al. Cigarette smoking induces atrial fibrosis in humans via nicotine. *Heart* 2007;93:1056-63.
  17. Panchal G, Mahmood M, Gregory YH. Lip revisiting the risks of incident atrial fibrillation: a narrative review. Part 1. *Kardiol Pol* 2019;77:430-6.
  18. Sengul C, Cevik C, Ozveren O, et al. Acute alcohol consumption is associated with increased interatrial electro-mechanical delay in healthy men. *Cardiol J* 2011;18:682-6.
  19. Marcus GM, Smith LM, Whiteman D, et al. Alcohol intake is significantly associated with atrial flutter in patients under 60 years of age and a shorter right atrial effective refractory period. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:266-72.
  20. Mandyam MC, Vedantham V, Scheinman MM, et al. Alcohol and vagal tone as triggers for paroxysmal atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2012;110:364-8.
  21. Youn JY, Zhang J, Zhang Y, et al. Oxidative stress in atrial fibrillation: an emerging role of NaDPH oxidase. *J Mol Cell Cardiol* 2013;62:72-9.
  22. Mihm MJ, Yu F, Carnes CA, et al. Impaired myofibrillar energetics and oxidative injury during human atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:174-80.
  23. George A, Figueredo VM. Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review. *J Cardiovasc Med* 2010;11:221-8.
  24. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristics, and pathophysiology. *Chest* 2002;121:1638-50.
  25. Ettinger PO, Wu CF, De la Cruz C, et al. Arrhythmias and the "Holiday Heart": alcohol associated cardiac rhythm disorders. *Am Heart J* 1978;95:555-62.
  26. Panchal G, Mahmood M, Gregory YH. Lip revisiting the risks of incident atrial fibrillation: a narrative review. Part 2. *Kardiol Pol* 2019;77:515-24.
  27. Ayazi S, Tamhankar A, DeMeester SR, et al. The impact of gastric distension on the lower esophageal sphincter and its exposure to acid gastric juice. *Ann Surg* 2010;252:57-62.
  28. Shepherd KL, James AL, Musk AW, et al. Gastro-oesophageal reflux symptoms are related to the presence and severity of obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2011;20:241-9.
  29. Gregersen H, Pedersen J, Drewes AM. Deterioration of muscle function in the human esophagus with age. *Dig Dis Sci* 2008;53:3065-70.
  30. Maruyama T, Fukata M, Akashi K. Association of atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: Natural and therapeutic linkage of the two common diseases. *J Arrhythm* 2018;35:43-51.
  31. Velagapudi P, Turagam MK, Leal MA, et al. Atrial fibrillation and acid reflux disease. *Clin Cardiol*. 2012;35:180-6.
  32. Roman C, Bruley des Varannes S, Muresan L, et al. Atrial fibrillation in patients with gastroesophageal reflux disease: a comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2014;20:9592-9.
  33. Linz D, Hohl M, Vollmar J, et al. Atrial fibrillation and gastroesophageal reflux disease: the cardiogastric interaction. *Europace* 2017;19:16-20.
  34. Tada H, Kaseno K, Kubota S, et al. Swallowing-induced atrial tachyarrhythmias: prevalence, characteristics, and the results of the radiofrequency catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007;30:1224-32.
  35. Tandeter H, Kobal S, Katz A. Swallowing-induced atrial tachyarrhythmia triggered by salbutamol: case report and review of the literature. *Clin Cardiol* 2010;33:E116-20.
  36. Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, et al. Swallowing-induced multifocal atrial tachycardia originating from right pulmonary veins. *J Electrocardiol* 2011;44:395.e1-395.e5.
  37. Tougas G, Kamath M, Watteel G, et al. Modulation of neurocardiac function by oesophageal stimulation in humans. *Clin Sci* 1997;92:167-74.
  38. Cuomo R, De Giorgi F, Adinolfi L, et al. Oesophageal acid exposure and altered neurocardiac function in patients with GERD and idiopathic cardiac dysrhythmias. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:361-70.
  39. Cummings JE, Schweikert RA, Saliba WI, et al. Assessment of temperature, proximity and course of the esophagus during radiofrequency ablation within the left atrium. *Circulation* 2005;112:459-64.
  40. Tsao HM, Wu MH, Higa S, et al. Anatomic relationship of the esophagus and left atrium: implication for catheter ablation of atrial fibrillation. *Chest* 2005;128:2581-7.

41. Cristian DA, Constantin AS, Barbu M, et al. Paroxysmal postprandial atrial fibrillation suppressed by laparoscopic repair of a giant paraesophageal hernia compressing the left atrium. *J Gastrointest Liver Dis* 2015;24:113-6.
42. Roy RR, Sagar S, Bunch TJ, et al. Hiatal hernia is associated with associated with an increased prevalence of atrial fibrillation in young patients. *J Atr Fibrillation* 2013;6:894.
43. Aldhoon B, Melenovsky V, Peichl P, et al. New insights into mechanisms of atrial fibrillation. *Physiol Res* 2010;59:1-12.
44. Gutierrez A, Van Wagoner DR. Oxidant and inflammatory mechanisms and targeted therapy in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharma-Col* 2015;66:523-9.
45. Harada M, Van Wagoner DR, Nattel S. Role of inflammation in atrial fibrillation pathophysiology and management. *Circ J* 2015;79:495-502.
46. Hu YF, Chen YJ, Lin YJ, et al. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:230-43.
47. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, et al. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation* 1997;96:1180-4.
48. Yoshida N. Inflammation and oxidative stress in gastroesophageal reflux disease. *J Clin Biochem Nutr* 2007;40:13-23.
49. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104:2886-91.
50. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C, et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108:3006-10.
51. Liu T, Li L, Korantzopoulos P, et al. Meta-analysis of association between C-reactive protein and immediate success of electrical cardioversion in persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2008;101:1749-52.
52. Malouf JF, Kanagala R, Al Atawi FO, et al. High sensitivity C-reactive protein: a novel predictor for recurrence of atrial fibrillation after successful cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1284-7.
53. Korantzopoulos P, Kalantzi K, Siogas K, et al. Long-term prognostic value of baseline C-reactive protein in predicting recurrence of atrial fibrillation after electrical cardioversion. *Pacing Clin Electrophysiol* 2008;31:1272-6.
54. Aulin J, Siegbahn A, Hijazi Z, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein and risk for death and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2015;170:1151-60.
55. Mungan Z, Pinarbaşı-Sımşek B. Which drugs are risk factors for the development of gastroesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol* 2017;28:S38-43.
56. Ripley KL, Gage AA, Olsen DB, et al. Time course of esophageal lesions after catheter ablation with cryothermal and radiofrequency ablation: implication for atrioesophageal fistula formation after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:642-6.
57. Schmidt M, Nölker G, Marschang H, et al. Incidence of esophageal wall injury post-pulmonary vein antrum isolation for treatment of patients with atrial fibrillation. *Europace* 2008;10:205-9.
58. Yaroslavskaya EI, Kuznetsov VA, Gorbatenko EA, Marinskikh LV. Association of atrial fibrillation with coronary lesion in ischemic heart disease patients. *Kardiologia* 2019;59:5-12.

Non-commercial use only

## Ipertensione arteriosa e *clustering diseases*

Alessia Abenante, Flavio Tangianu

U.O. di Medicina Interna, Ospedale Luini Confalonieri, Luino (VA), Italia

### Epidemiologia dell'ipertensione arteriosa: i cambiamenti negli ultimi decenni

L'ipertensione arteriosa è tra le patologie più diffuse a livello mondiale ed è uno dei fattori di rischio maggiormente correlabili con lo stile di vita, potendosi riscontrare importanti variazioni di distribuzione tra diverse popolazioni. Solo nel 10% dei casi circa si riscontra la causa dell'ipertensione arteriosa (renale, endocrina o altro) potendo parlare quindi di ipertensione secondaria, mentre in circa il 90% dei casi, la causa rimane sostanzialmente sconosciuta (fattori genetici, ambientali, o altro), parlando quindi di ipertensione primaria o essenziale. Il *sistema di sorveglianza Passi* ha analizzato alcuni dati raccolti in un'indagine sulla popolazione italiana tra 2015 e 2018, mettendo in luce come ben 8 intervistati su 10 abbiano misurato la propria pressione arteriosa nei due anni precedenti l'intervista e 20 persone su 100 abbiano ricevuto diagnosi di ipertensione arteriosa. Circa l'80% degli ipertesi intervistati ha dichiarato di essere in trattamento farmacologico e di aver ricevuto consigli sul proprio stile di vita, come diminuire il consumo di sale, svolgere regolarmente attività fisica e controllare il peso corporeo.<sup>1</sup>

In uno studio standardizzato compiuto dall'*Osservatorio epidemiologico cardiovascolare* sono stati esaminati campioni rappresentativi della popolazione italiana in tutte le regioni, per valutare e correlare la distribuzione dei fattori di rischio per la salute. Sono state eseguite due indagini a distanza di dieci anni una dall'altra (1998 e 2008): la prima ha compreso 9712 persone tra uomini e donne tra i 35 e

i 74 anni di età, la seconda ne ha compresi 9107, con uomini e donne tra i 35 e i 79 anni. Questo studio ha scattato una fotografia dei valori pressori degli italiani in quegli anni e ha reso possibile evidenziarne le variazioni nell'arco di un decennio. Nello specifico, i dati dell'ultima indagine hanno mostrato come la pressione sistolica media sia più alta negli uomini rispetto alle donne e più elevata al Nord e al Sud rispetto al Centro Italia. Ha un andamento analogo anche la pressione diastolica media. Complessivamente, in Italia risultano essere ipertesi più del 50% degli uomini e più del 40% delle donne, percentuale lievemente ridotta nell'Italia centrale solo per quanto riguarda le donne, dove si scende al 38%. Le donne sono anche più aderenti al trattamento, riscontrando in generale solo il 33% di donne ipertese non trattate, in confronto al 43% degli uomini, differenza che si riduce nel Sud Italia, dove gli uomini ipertesi non trattati sono il 38%. Confrontando le due indagini e con esse i due diversi decenni, si osserva come nel tempo ci sia stato un incremento delle donne normotesi (59% nel 2008 vs 53% nel 1998), mentre sia rimasta invariata la percentuale di uomini normotesi (45%). Inoltre, la prevalenza dei soggetti trattati in modo adeguato è risultata raddoppiata in entrambi i sessi: questi dati mettono in luce come negli ultimi dieci anni si sia attuato un miglior controllo della pressione arteriosa anche attraverso il trattamento.<sup>2</sup>

A livello mondiale, in un ampio studio compiuto negli anni 2000 è stato stimato che il 26% della popolazione adulta soffre di ipertensione arteriosa e che questa percentuale sia destinata ad aumentare fino al 29% entro il vicino 2025. Analizzando i tassi di prevalenza nelle diverse popolazioni, si sono evidenziate importanti differenze, mostrando i tassi di prevalenza più bassi in Corea e i più alti in Germania. Inoltre, si può vedere come in Europa e Stati Uniti i valori pressori siano maggiori negli uomini, mentre nell'Africa sub-sahariana, in India, in Turchia e in alcuni paesi dell'America Latina siano le donne ad avere la pressione più alta. Infine, l'unica costante riscontrata a livello globale è che la prevalenza della patologia aumenta progressivamente con l'età in entrambi i sessi.<sup>3</sup>

L'importanza del controllo della pressione

Corrispondente: Flavio Tangianu, UOC Medicina Interna, Ospedale Luini Confalonieri, Luino (VA), ASST Settelaghi Varese, Italia.

E-mail: flavio.tangianu@asst-settelaghi.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):19-26

arteriosa risiede nel fatto che essa sia un potenziale fattore di rischio per diverse malattie. Recentemente, due importanti studi standardizzati caso-controllo hanno cercato le principali cause di infarto miocardico (INTERHEART study<sup>4</sup>) e di ictus cerebrale (INTERSTROKE study<sup>5</sup>) a livello mondiale, trovando proprio nell'ipertensione arteriosa il principale fattore di rischio per queste patologie.

Quando esaminiamo le associazioni tra varie patologie, risulta evidente come alcune di queste fungano da fattore di rischio/favorente per altre patologie sulla base di meccanismi fisiopatologici ben codificati. Ma esistono anche altre associazioni di patologie per cui il meccanismo fisiopatologico o patobiologico non è ancora noto ma che da una ragione dell'aumentata frequenza di presentazione. Talora invece la causa non va ricercata nella malattia in sé. Ma la causa può non essere sempre la malattia in sé ma va considerata anche la possibilità che le diverse terapie assunte (in un'epoca in cui i pazienti sono pluritrattati) possano esse stesse causare o almeno a favorire l'insorgenza di altre patologie.

Per cui, nel caso dell'ipertensione arteriosa, vediamo sia associazioni note e abbastanza chiare con patologie cardio-cerebrovascolari, metaboliche e neurologiche, sia altre meno chiare come con quelle oncologiche.

## L'ipertensione arteriosa come fattore di rischio o favorente

### Ipertensione arteriosa e malattia cerebrovascolare

In una fotografia scattata a cavallo degli anni 2000, il tasso di incidenza di ictus a livello mondiale è stato stimato intorno ai 2.7 casi ogni 1000 persone. Maggiore negli uomini rispetto alle donne e nella popolazione nera rispetto a quella bianca, con un progressivo aumento in relazione all'età.<sup>6</sup> Nello specifico, il più rappresentato è stato l'ictus ischemico, seguito dall'emorragia intracerebrale e dall'emorragia subaracnoidea, e la mortalità rilevata ad un mese dall'evento è stata di circa il 23%, avendo come prima causa l'emorragia intracerebrale.

Negli ultimi quattro decenni è stata osservata una riduzione di incidenza e mortalità per ictus nei paesi ad alto reddito, probabile conseguenza di progressi nella cura e nella prevenzione secondaria della patologia. Al contrario, nei paesi a basso e medio reddito si è assistito ad un duplice aumento di incidenza nei soggetti sotto i 75 anni e ad un aumento di quattro volte nella fascia di età più anziana:<sup>7</sup> ciò potrebbe far pensare ad un'uguale o maggiore esposizione di queste popolazioni a fattori di rischio senza un adeguato controllo igienico-sanitario.

Nel 2007, all'interno dell'Euro-HOPE study

registry, sono state comparate incidenza, prevalenza e mortalità ad un anno per ictus tra i ricoveri ospedalieri in sei diversi stati europei (Finlandia, Ungheria, Italia, Olanda, Scozia e Svezia), trovando come fattore di rischio più rappresentato l'ipertensione arteriosa, seguito da diabete mellito e BPCO.<sup>8</sup> Dati confermati dal già citato INTERSTROKE study che, tra i dieci fattori di rischio modificabili nello sviluppo di ictus, mette al primo posto proprio l'aumento della pressione arteriosa.<sup>5</sup>

I meccanismi attraverso i quali l'ipertensione arteriosa possa causare ictus sono diversi. Si tratta per lo più di un danno meccanico causato dall'aumento della pressione intramurale in grado di modificare la permeabilità dell'endotelio e la sua interazione con la parte corpuscolata del sangue, causando edema nei tessuti circostanti, formazione di trombi e di piccole aree di necrosi di parete. Inoltre, il cronicizzarsi dell'ipertensione e con essa dello stress meccanico sulla parete endoteliale, porta ad un rimodellamento del circolo intracranico per tollerare le alte pressioni, portando all'abbassamento della soglia di ischemia con una precoce sofferenza in caso di episodi di ipoperfusione come nell'ipotensione.<sup>9</sup>

### Ipertensione arteriosa e arteriopatía ostruttiva cronica periferica (AOCP)

Tra i principali fattori responsabili della formazione ed evoluzione di una placca aterosclerotica nella malattia arteriosa periferica vi è lo stress di parete. Questo contribuisce, infatti, alla disfunzione endoteliale danneggiandone le cellule attivando così piastrine ed altri fattori pro-trombotici. Ciò suggerisce come l'aumento della pressione arteriosa, e con essa dello stress di parete, si possa ben relazionare con l'arteriopatía cronica periferica. In diversi studi è stato evidenziato come i pazienti con *claudicatio intermittens* abbiano maggiore probabilità di sviluppare ipertensione arteriosa e come, allo stesso modo, la comparsa di *claudicatio intermittens* sia più diffusa tra gli ipertesi, relazione che esiste soprattutto con l'aumento della pressione arteriosa sistolica rispetto alla diastolica.<sup>10</sup> In uno studio caso-controllo italiano condotto negli anni 90, è stato visto come la prevalenza di ipertensione arteriosa sia maggiore nei pazienti con arteriopatía periferica (51,9%) rispetto ai controlli (9,8%),<sup>11</sup> dati che sono stati confermati da uno studio italiano più ampio compiuto su 1011 pazienti con arteriopatía periferica di cui ben il 37% presentava ipertensione arteriosa al momento della diagnosi.<sup>12</sup> Inoltre, in un'indagine più datata condotta in Scozia su 1357 uomini ipertesi, si è dimostrato come il 5,5% di questi avesse *claudicatio intermittens* e come la presenza della patologia fosse correlabile all'età dei pazienti, ma non alla severità dell'ipertensione.<sup>13</sup>

### Ipertensione arteriosa e sindrome da apnee ostruttive notturne (OSAS)

Tra il 37 e il 56% dei pazienti ipertesi soffre di sindrome delle apnee ostruttive notturne (OSAS), percentuale che si alza fino al 70-83% nella popolazione affetta da ipertensione arteriosa resistente. Tali numeri sono influenzati dal fatto che i fattori di rischio per lo sviluppo di OSAS, che è essa stessa un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, a loro volta coincidono per la maggior parte con quelli dell'ipertensione.<sup>14</sup>

Predittori della presenza di OSAS come causa di ipertensione secondaria sono l'età sopra i 50 anni, il sesso maschile, elevati BMI e circonferenza del collo e la presenza di russamento notturno. L'insieme di queste caratteristiche, infatti, delinea un aumentato rischio di collasso delle pareti della faringe durante il sonno e con essa lo sviluppo di ipopnee ed apnee che, a causa dell'ipossia e dell'ipercapnia conseguenti, inducono l'iperattivazione del sistema nervoso simpatico con vasocostrizione periferica ed uno stato pro-infiammatorio legato alla diffusa sofferenza tissutale. La maggior parte delle apnee viene interrotta da dei brevi risvegli (arousal) con iperventilazione compensatoria, causando un sonno discontinuo con conseguente sonnolenza diurna.

Conferma della stretta relazione OSAS-ipertensione arteriosa è il fatto che col trattamento delle apnee notturne attraverso pressione positiva continua durante il sonno, si ottenga un miglior controllo pressorio, in particolare proprio nelle ipertensioni farmaco-resistenti.<sup>15</sup> Ma il nesso sembra essere bidirezionale. Infatti, da alcuni studi epidemiologici si evince come anche l'ipertensione arteriosa possa, in misura minore, essere causa di OSAS attraverso l'indiretta riduzione dell'attività elettromiografica del genioglossa con conseguente maggiore collassabilità delle vie aeree e con l'inibizione dell'attivazione dei barocettori in grado di dilatare le vie aeree superiori.<sup>16</sup>

### Ipertensione arteriosa e diabete mellito

Il numero di persone che soffre di diabete mellito è in continua crescita come conseguenza dell'aumento di obesità e di stili di vita poco salutari. Nel 2013 si contavano globalmente circa 382 milioni di malati, con crescita stimata fino a 592 milioni nel 2035.<sup>17</sup>

In recenti studi compiuti tra Cina e Stati Uniti si è valutata l'importante copresenza di ipertensione arteriosa e diabete mellito. Nello specifico, in Cina si è visto come solo il 42% della popolazione diabetica sia normotesa e come solo il 56% degli ipertesi abbia una normale tolleranza glucidica. Nello studio statunitense, invece, si è osservato che nella popolazione con diabete mellito di tipo 2

l'ipertensione è presente in un intervallo tra il 52 e l'80% dei pazienti e, in un successivo studio prospettico di coorte, si è stimato che lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 sia 2,5 volte più frequente tra gli ipertesi rispetto ai normotesi.<sup>18</sup>

Nello studiare la patogenesi di queste due patologie si trovano fattori comuni sia genetici, sia soprattutto ambientali, come obesità, stress, infiammazione. Inoltre, la resistenza insulinica sembra essere aumentata da un'iperattivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) ed essere essa stessa causa di uno stress ossidativo vascolare nell'indurre un aumentato rilascio di acidi grassi liberi.<sup>19</sup> Tra le cause dello sviluppo di ipertensione arteriosa nel paziente diabetico si annovera l'aumento del volume dei fluidi corporei circolanti dato sia dall'iperosmolarità plasmatica causata dall'iperglicemia, sia dall'iperinsulinemia secondaria alla resistenza tissutale, che è in grado di indurre un aumento del riassorbimento di sodio a livello del tubulo renale, sia dalla nefropatia diabetica stessa.<sup>20</sup>

### Ipertensione arteriosa e malattia renale

Si stima che l'insufficienza renale cronica colpisca circa 70 milioni di europei, mentre negli Stati Uniti ne sono colpiti circa 26 milioni, di cui l'80-85% sono ipertesi. Ipertensione arteriosa e insufficienza renale cronica sono l'una causa e conseguenza dell'altra, con un'importante correlazione tra ipertensione non controllata e progressione della malattia renale.<sup>21,22</sup> Sebbene l'ipertensione arteriosa sia tra i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di malattia renale terminale a livello della popolazione generale, il rischio individuale è sorprendentemente piccolo. Questo accade perché la patologia renale tipicamente osservata in individui con ipertensione arteriosa essenziale è la nefrosclerosi benigna, un invecchiamento accelerato della vascolarizzazione renale caratterizzato da ispessimento e sclerosi dei vasi di resistenza renale, mentre i capillari glomerulari sono largamente risparmiati. In effetti, si verificano alcune perdite glomerulari ischemiche, ma sono limitate e si instaurano lentamente, mentre per arrivare ad un significativo calo della funzionalità renale servono grandi riduzioni della superficie di filtrazione. Qualsiasi aumento di pressione all'interno del sistema vascolare intrarenale potrebbe causare un barotrauma e danneggiare per lo più il glomerulo, a differenza di altre patologie renali, con un'accelerazione della glomerulosclerosi segmentale o globale.<sup>23</sup> Del resto, nei pazienti nefropatici, l'ipertensione farmaco-resistente è quella maggiormente rappresentata e la prevalenza sembra aumentare con il peggioramento della funzionalità renale e della proteinuria. Questo è dovuto ad un'alterazione del bilancio del sodio derivato da una riduzione dei nefroni funzionanti che porta un'espansione del volume circolante, ma anche

ad un'accelerazione dell'invecchiamento vascolare e dell'aterosclerosi, aumentando lo stiffness arterioso e con esso la pressione arteriosa sistolica.<sup>24</sup>

### **Ipertensione arteriosa e malattia di Alzheimer**

La malattia di Alzheimer costituisce circa i due terzi di tutte le demenze e ha in comune con l'ipertensione arteriosa il suo maggiore fattore di rischio: l'età.

È già noto come il rischio di eventi cerebrovascolari nel paziente iperteso aumenti con l'aumentare della pressione arteriosa anche entro valori normali o normali-alti, ed è sempre più conosciuta anche la relazione tra il suo andamento e lo sviluppo di demenze. Questa può essere concausa delle manifestazioni di demenza, può accelerarne l'evoluzione, o possono esserci dei meccanismi patogenetici simili alla base di entrambi i disturbi. Diversi studi longitudinali hanno esaminato l'associazione tra pressione arteriosa e demenza, mostrando come l'aumento dei valori pressori, soprattutto in pazienti non trattati, ne abbia aumentato il rischio.<sup>25</sup> Già nello studio Honolulu-Asia Ageing, in cui 3703 uomini giapponesi-americani sui 50 anni di età sono stati esaminati nel periodo tra 1965 e 1971 e riesaminati a distanza di 25 anni, è stata trovata una forte associazione tra coloro che non erano mai stati trattati per l'ipertensione e lo sviluppo di demenza.<sup>26</sup>

Più recentemente, nello studio Whitehall II, che ha incluso più di 8000 persone, si è confermato come sia predittiva di demenza anche una pressione arteriosa sistolica tra 130 e 140 mmHg, non tanto nell'anziano quanto nel paziente di mezza età, anche in assenza di manifeste patologie cardiovascolari. La relazione viene spiegata dalla maggiore durata dell'insulto pressorio vascolare cerebrale in coloro che sviluppano ipertensione più precocemente.<sup>27</sup>

Inoltre, in diversi studi trasversali, si è evinto come la pressione arteriosa vada incontro ad una graduale riduzione con il progredire del deficit cognitivo. Infatti, negli studi svedesi di Kungsholmen e Göteborg si è riscontrata una riduzione della pressione arteriosa a 3 e 5 anni dalla diagnosi di demenza.<sup>28</sup> È probabile, quindi, sia che la bassa pressione arteriosa osservata sia secondaria alla presenza di lesioni cerebrali in regioni coinvolte nella regolazione della pressione arteriosa centrale, sia che le variazioni pressorie causate dal danno cronico endoteliale possano essere responsabili della perdita di mielina, e con essa della sostanza bianca, per riduzione del flusso ematico cerebrale. Il precoce intervento terapeutico antipertensivo sembra quindi poter ridurre le possibilità di sviluppare una demenza nel tempo, e in alcuni casi dare benefici anche a malattia conclamata. In uno studio randomizzato dove è stato valutato alla risonanza magnetica il flusso cerebrale di pazienti con

malattia di Alzheimer lieve-moderata con e senza trattamento con calcio antagonista (nilvadipina), è emerso un miglioramento dei valori pressori e un parallelo aumento del flusso sanguigno a livello dell'ippocampo, che rimane invariato nelle restanti regioni encefaliche, senza quindi indurre ipoperfusione cerebrale.<sup>29</sup>

Un altro trattamento di cui potrebbero beneficiare i pazienti affetti da Alzheimer è quello con gli inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE-I). Due recenti studi caso controllo, il SYS-EUR con nitrendipina ed enalapril contro placebo, e il PROGRESS con perindopril e indapamide contro placebo, hanno confermato l'efficacia della terapia antipertensiva nel ridurre non solo l'incidenza di ictus, ma anche di demenza vascolare e Alzheimer in un breve follow-up.<sup>30</sup> Infatti, in modelli animali si è visto come bloccare la sintesi di angiotensina II aumenti il rilascio potassio-dipendente di acetilcolina dalla corteccia entorinale e, impedendone il legame con specifici recettori corticali (AT1), si riducano stress ossidativo ed infiammazione.<sup>31,32</sup> Inoltre, con il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone viene inibita la degradazione della neprilisinina, un'endopeptidasi attiva nella demolizione della beta amiloide a livello cerebrale.<sup>30-33</sup> A questo punto, però, sorge spontanea una domanda sui nuovi farmaci in commercio contenenti un inibitore della neprilisinina, sacubitril: l'assunzione di sacubitril/valsartan aumenta il rischio di sviluppare demenza? Gli studi a disposizione sono ancora pochi e con periodi di follow-up troppo brevi, ma analizzando le due popolazioni dello studio PARADIGM-HF non si è documentata una maggiore incidenza di demenza.<sup>34</sup>

### **Ipertensione arteriosa, farmaci e oncologia: tra passato e futuro**

L'alta coprevalenza di ipertensione arteriosa e malattia oncologica può essere in parte spiegata dalla presenza di fattori di rischio comuni come obesità, fumo, abuso di alcol e diete squilibrate. Ma tra le terapie antineoplastiche utilizzate ce ne sono alcune in grado di agire direttamente sulla pressione arteriosa, come gli inibitori della via del fattore di crescita endoteliale vascolare (bevacizumab, sorafenib e sunitinib). Questi farmaci, comunemente tossici a livello cardiaco e renale, hanno come principali effetti avversi proteinuria ed ipertensione arteriosa proprio per il danno vascolare, spesso dose-dipendente, che sono in grado di indurre. Inoltre, frequentemente vi è l'uso simultaneo di steroidi, eritropoietine, antinfiammatori non steroidei ed oppioidi come adiuvanti antitumorali, che agendo su altre vie metaboliche incidono in parallelo sul rischio di sviluppare ipertensione arteriosa. Un altro danno

diretto è causato dalla radioterapia, in particolare quella applicata per le neoplasie di testa e collo a livello dei barocettori carotidi che vengono così direttamente danneggiati alterando la loro azione regolatoria.<sup>35</sup> Ovviamente, la gestione di questi pazienti risulta essere complessa e la terapia antipertensiva estremamente importante e personalizzata, in quanto un buon controllo pressorio può permettere l'utilizzo della massima dose necessaria tollerata sia di antineoplastici che di adiuvanti.

In generale, nel paziente oncologico iperteso sono da preferire i farmaci calcio-antagonisti, tenendo però a mente che verapamil e diltiazem sono modesti inibitori del citocromo P450 3A4, ma sono ben utilizzabili anche i bloccanti del RAAS, soprattutto se è presente proteinuria. Serve poi un attento monitoraggio pressorio, in quanto, in caso di pressione arteriosa non controllata, è indicata la sospensione del trattamento con inibitori di VEGF.<sup>36</sup>

### **Ipertensione arteriosa e carcinoma mammario**

Il carcinoma mammario è la seconda neoplasia più comune al mondo (1,7 milioni di casi) e la quinta causa di morte a livello globale.<sup>37</sup> Incidenza e mortalità variano molto nelle diverse popolazioni, suggerendo che ci siano degli specifici fattori predisponenti più o meno modificabili, come età avanzata, menarca precoce, menopausa tardiva, familiarità e predisposizione genetica, neoplasie benigne a rischio, terapia ormonale e diabete mellito.<sup>38</sup> Tra questi sembra essere implicata anche l'ipertensione arteriosa, con una prevalenza maggiore nei paesi più sviluppati. Nel tempo sono stati compiuti diversi studi per esaminare la relazione tra ipertensione e rischio di carcinoma mammario riportando risultati contrastanti, alcuni hanno correlato la presenza di ipertensione arteriosa con un aumento del rischio di carcinoma mammario.<sup>39,40</sup> Una recente revisione sistematica ed una meta-analisi di studi condotti in diversi paesi ha trovato un'associazione statisticamente significativa tra ipertensione e incidenza di carcinoma mammario, soprattutto nelle donne post-menopausa. Questo ha portato l'attenzione sulla possibilità che ci siano dei percorsi fisiopatologici comuni, in primis il diverso metabolismo estrogenico, che predispongano maggiormente all'ipertensione e al carcinoma mammario le donne nella fase post-menopausa rispetto a quelle pre-menopausa.<sup>41</sup>

### **Ipertensione arteriosa e carcinoma prostatico**

Il carcinoma prostatico è la seconda neoplasia per incidenza nell'uomo con più di un milione di nuovi casi e circa 300 mila morti stimate da dati raccolti nel 2012. L'incidenza varia nelle diverse aree geografiche, trovando molti più casi in Stati Uniti ed Europa occi-

dentale rispetto all'Asia.<sup>42</sup> Circa il 66% dei casi di carcinoma prostatico è diagnosticato dopo i 65 anni.<sup>43</sup> Età, etnia e familiarità sono i fattori più predisponenti, ma una grande influenza è data anche dallo stile di vita. In una revisione sistematica e una meta-analisi di 21 studi in diversi paesi, è stato evidente come gli ipertesi abbiano un aumentato rischio di sviluppare cancro alla prostata rispetto alla popolazione sana.<sup>38</sup> Questo è stato confermato in un'analisi retrospettiva recente negli Stati Uniti dove sono stati considerati 3200 pazienti tra i 51 e i 76 anni con carcinoma prostatico e tra questi, circa il 72-73% soffriva anche di ipertensione arteriosa.<sup>44</sup> Il preciso meccanismo patogenetico non è chiaro. Alla base delle due patologie potrebbe esserci il comune aumento di attività del sistema nervoso simpatico, in grado di indurre un'iperstimolazione androgenica delle cellule prostatiche tumorali, oppure, come è stato visto in alcuni modelli animali, l'ipertensione può da sola alterare i normali controlli sulla proliferazione cellulare. In ogni caso, sembra che la terapia dell'ipertensione, soprattutto gli inibitori del RAAS, agisca positivamente in questo senso. Inoltre, la relazione potrebbe essere bilaterale e vedere anche il carcinoma prostatico stesso come influenza sulla pressione arteriosa, soprattutto per l'azione degli androgeni sul riassorbimento del sodio a livello del tubulo prossimale.<sup>43,44</sup>

### **Ipertensione arteriosa e carcinoma ovarico**

Le donne che si ammalano di carcinoma ovarico sono circa 239 mila ogni anno, con una mortalità registrata intorno ai 152 mila. La prevalenza maggiore è registrata nell'Europa centrale ed orientale, mentre nei paesi asiatici la prevalenza è molto più bassa.<sup>45</sup> Negli scorsi decenni ci sono stati alcuni studi che hanno esaminato l'associazione tra ipertensione e carcinoma ovarico, trovando come i beta-bloccanti possano ridurre il rischio neoplastico inibendo la trasmissione beta-adrenergica. In un recente studio prospettico compiuto negli Stati Uniti sono state seguite più di 90 mila donne nell'arco di 24 anni, non riscontrando alcun nesso diretto tra carcinoma ovarico ed ipertensione, ma trovando un leggero aumento del rischio nelle donne in terapia antipertensiva. Nello specifico, questo rischio sembrava aumentare con i diuretici tiazidici e diminuire con i calcio antagonisti, mentre non è stata trovata alcuna variazione nelle donne in terapia con  $\beta$ -bloccanti.<sup>46</sup> Ma anche in questo caso si tratta di dati poco solidi e servirebbero studi più ampi e randomizzati per poter valutare un rischio assoluto.

### **Ipertensione arteriosa e carcinoma vescicale**

Il cancro della vescica è la nona neoplasia maligna più comune al mondo con 430 mila casi stimati nel

2012.<sup>47</sup> Un recente studio prospettico di coorte controllato ha incluso una popolazione di quasi 40 mila individui divisi per le potenziali variabili confondenti e l'ha seguita in un follow-up di oltre 13 anni. I risultati hanno dimostrato una maggiore incidenza di carcinoma della vescica nella popolazione ipertesa, quantificandolo come un aumento del 32% rispetto alla popolazione normotesa. Attraverso il propensity-score matching si sono esclusi altri fattori di rischio noti come età avanzata, consumo eccessivo di alcool, diabete mellito, cistite cronica e lesione del midollo spinale, trovando l'ipertensione arteriosa come fattore di rischio indipendente. Inoltre, è stata riscontrata una maggiore incidenza di carcinoma vescicale nelle donne rispetto agli uomini, con un aumento di 1,5 volte, rischio mantenuto per tutto il periodo di follow-up.<sup>48</sup> In numerosi altri studi più piccoli ci sono stati risultati discordanti: alcuni hanno riscontrato un rischio maggiore negli uomini, altri non hanno trovato alcuna correlazione tra le due patologie, come un recente studio caso-controllo condotto in Italia sulla sindrome metabolica e i tumori uroteliali della vescica, dove è stato riscontrato un rischio neutro tra ipertensione arteriosa in trattamento e carcinoma della vescica.<sup>49</sup>

### Ipertensione arteriosa e altre neoplasie

Per valutare l'associazione tra ipertensione e tumori genitourinari, in Taiwan è stato eseguito uno studio retrospettivo di coorte basato su quasi 112 mila persone dal 2000 al 2011. Si è condotta un'analisi per stimare una relazione tra ipertensione arteriosa e tumori, trovando un rischio significativamente più alto di sviluppare tumori renali e del corpo uterino nei pazienti ipertesi. Questo alto rischio sembra essere presente soprattutto tra gli ipertesi più giovani, dato probabilmente legato ad un tempo di follow-up più lungo. In ogni caso, anche per questo studio, i dati restano pochi e i risultati incerti.<sup>50</sup>

Un'altra relazione studiata, argomento di recente discussione, è tra ipertensione arteriosa e tumori della pelle. Nello specifico, sembrano essere più che altro interessati i farmaci antipertensivi. Che alcuni farmaci diano disturbi di fotosensibilizzazione cutanea è già noto, ma sembra che con l'impiego cronico, associato ad esposizione solare o a raggi ultravioletti, ci possa essere un aumentato rischio di tumori della pelle. In una recente meta-analisi di 19 studi indipendenti si è evinto un maggior rischio di casi di carcinoma cutaneo associato all'uso di calcio-antagonisti e beta-bloccanti, mentre non ci sono state evidenti correlazioni con diuretici tiazidici o bloccanti del RAAS.<sup>51</sup>

Al contrario, in una serie di studi epidemiologici danesi è stata trovata un'associazione proprio tra un tiazidico, l'idroclorotiazide, e tumori di cute e labbra, creando non poco scalpore tra medici e pazienti. In particolare, è stata trovata una relazione tra l'uso

prolungato e a dosi elevate di idroclorotiazide con lo sviluppo di basalioma e soprattutto di carcinoma squamocellulare.<sup>52</sup> Si parla di esposizione ad alti dosaggi e per diversi anni, come è stato sottolineato in un altro studio che ha visto un'aumentata incidenza di carcinoma squamocellulare labiale nella popolazione in terapia con idroclorotiazide rispetto a quella di controllo.<sup>53</sup> Questi dati sono allarmanti, ma si tratta di analisi di studi osservazionali senza aggiustamenti per fattori confondenti come l'esposizione ai raggi UV o ad altri cancerogeni, e in quanto tali sono solo indicativi per ulteriori più approfonditi studi. In ogni caso, in Italia è stata emessa una nota dall'agenzia del farmaco per invitare ad un maggiore controllo dei fattori di rischio per tumori della cute in pazienti in cui sia necessaria l'assunzione di idroclorotiazide.<sup>54</sup>

### Conclusioni

In conclusione sembra evidente come l'ipertensione arteriosa sia correlata alla maggior parte delle patologie cui quotidianamente ci troviamo di fronte. Una consapevolezza che dovrebbe teoricamente tradursi in un miglioramento della qualità di cura di questa patologia. La realtà è però diversa. Una motivazione per tale difficoltà è probabilmente il fatto che non andiamo a confrontarci solo con la singola patologia, ma con un *cluster* di patologie che spesso restano sottese e misconosciute a chi non è in grado di cercarle e riconoscerle. Lo step mancante, cioè quello che potrebbe consentirci di migliorare la qualità di cura, è acquisire una visione globale dei nostri pazienti. Questo significa valutarli nella loro complessità e anticipare quella che potrà essere l'evoluzione del loro stato di salute in base ai diversi *cluster* associati ad ogni singola patologia, in modo da realizzare un miglior approccio terapeutico ed un adeguato follow-up negli anni. Il tutto nell'interesse del paziente e nel rispetto delle risorse che il nostro sistema sanitario ci mette a disposizione, che si traduce in un miglioramento dell'adeguatezza sia in ambito diagnostico che terapeutico.

### Bibliografia

1. Istituto Superiore di Sanità. Dati della sorveglianza Passi, anni 2015-2018.
2. Progetto Cuore, Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare.
3. Kearney PM1, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365:8-9.
4. Gyarfás I, Keltai M, Salim Y [Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries in a case-control study based on the INTERHEART study]. *Orv Hetil* 2006;147:675-86.

5. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388:761-75.
6. Pistoia F, Sacco S, Degan D, et al. Hypertension and Stroke: Epidemiological Aspects and Clinical Evaluation. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2016;23:9-18.
7. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Anderson CS. Lecture 6: Recommended. Stroke epidemiology Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century Panel 1. Eligibility criteria. *Lancet Neurol* 2003;2:43-53.
8. Malmivaara A, Meretoja A, Peltola M, et al. Comparing ischaemic stroke in six European countries. The EuroHOPE register study. *Eur J Neurol* 2015;22:284-91.
9. Johansson BB. Hypertension mechanisms causing stroke. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999;26:563-5.
10. Lip GYH, Blann AD. Does Hypertension Confer a Prothrombotic State? *Circulation* 2012;101:218-20.
11. Novo S, Avellone G, V DG, et al. Prevalence of risk factors in patients with peripheral arterial disease. A clinical and epidemiological evaluation. *Int Angiol*. 1992 Jul-Sep;11(3):218-29.
12. Violi F, Criqui M, Longoni A, Castiglioni C. Relation between risk factors and cardiovascular complications in patients with peripheral vascular disease. Results from the A.D.E.P. study. *Atherosclerosis*. 1996 Feb;120(1-2):25-35.
13. L. E. Ramsay, MB, MRCP Intermittent Claudication in Hypertensive Men. *J R Coll Physicians Lond*. 1979 Apr; 13(2): 100-102.
14. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-817.
15. Tomas Konecny, M.D., MUDr., Tomas Kara, MUDr., Ph.D., and Virend K. Somers, M.D., D.Phil. Obstructive Sleep Apnea and Hypertension An Update. *Hypertension*. 2014 Feb; 63(2): 203-209.
16. Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Hypertens* 2017;2017:1-13.
17. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:88-98.
18. Cheung BMY, Li C. Diabetes and hypertension: Is there a common metabolic pathway? *Curr Atheroscler Rep* 2012;14:160-6.
19. Leiter LA, Lewanczuk RZ. Of the renin-angiotensin system and reactive oxygen species: Type 2 diabetes and angiotensin II inhibition. *Am J Hypertens* 2005;18:121-8.
20. Ohishi M. Hypertension with diabetes mellitus: Physiology and pathology review-article. *Hypertens Res* 2018;41:389-93.
21. Bello AK, Levin A, Manns BJ, Feehally J, Druce T, Faruque L, Hemmelgarn BR, Kerna-han C, Mann J, Klarenbach S, Remuzzi G, Tonelli M. Effective CKD care in European countries: challenges and opportunities for health policy. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jan;65(1):15-25. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.07.033. Epub 2014 Nov 5.
22. Gargiulo RD, Suhail FM, Lerma EM. Hypertension and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2014;7:75-88.
23. Karen A. Griffin MD, Hines VA Hospital and Loyola University Medical Center, Maywood I. Hypertensive Kidney Injury and the Progression of Chronic Kidney Disease. *Hypertension*. 2017 Oct; 70(4): 687-694.
24. Wolley MJ, Stowasser M. Resistant Hypertension and Chronic Kidney Disease: a Dange-rous Liaison. *Curr Hypertens Rep* 2016;18:5.
25. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetie P. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging*. Neurology. 1999 Dec 10;53(9):1948-52.
26. Skoog I, Gustafson D. Hypertension, hypertension-clustering factors and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2004;25:675-80.
27. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: Role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3119-25.
28. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006;28:605-11.
29. De Jong DLK, de Heus RAA, Rijpmma A, et al. Effects of Nilvadipine on Cerebral Blood Flow in Patients With Alzheimer Disease. *Hypertension*. 2019 Aug;74(2):413-420. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12892. Epub 2019 Jun 17.
30. Kehoe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin-angiotensin system a new treatment option for Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2007;6:373-8.
31. Barnes JM, Barnes NM, Costall B, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition, angiotensin, and cognition. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19 Suppl 6:S63-71.
32. Gebre AK, Altaye BM, Atey TM. Targeting Renin - Angiotensin System Against Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol*. 2018 Apr 30;9:440. doi: 10.3389/fphar.2018.00440. eCollection 2018.
33. Ohri T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, Arai H, Sasaki H. Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology*. 2004 Oct 12;63(7):1324-5.
34. Cannon JA, Shen L, Jhund PS, et al. Dementia-related adverse events in PARADIGM-HF and other trials in heart failure with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017 Jan;19(1):129-137. doi: 10.1002/ejhf.687. Epub 2016 Nov 20.
35. Vinicius Barbosa de Souza, Eduardo Nani Silva, Mario Luiz Ribeiro, and Wolney de Andrade Martins Hypertension in Patients with Cancer Arq Bras Cardiol. 2015 Mar; 104(3): 246-252.
36. Kalaitzidis RG, Elisaf MS. Uncontrolled Hypertension and Oncology: Clinical Tips. *Curr Vasc Pharmacol* 2017;16:23-9.
37. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000 Sep 9;321(7261):624-8.
38. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*. 2011 Dec;22(12):2687-92. doi: 10.1093/annonc/mdr025. Epub 2011 Mar 17.

39. Largent JA, Mceligot AJ, Ziogas A, et al. Hypertension, diuretics and breast cancer risk. *J Hum Hypertens*. 2006 Oct;20(10):727-32. Epub 2006 Aug 3.
40. Soler M, Chatenoud L, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, Vecchia C La. Hypertension and Hormone-Related Neoplasms in Women. *Hypertension*. 1999 Aug;34(2):320-5.
41. Han H, Guo W, Shi W, et al. Hypertension and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:1-9.
42. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide : Sources , methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
43. Liang Z, Xie B, Li J, et al. Hypertension and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016;6:1-7.
44. Shah N, Ioffe V. The Association Between Hypertension and Prostate Cancer. *Rev Urol* 2017;19:113-8.
45. Brett MR, Jennifer BP, Thomas AS. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017;14:9-32.
46. Ruterjng J, Ilmer M, Recio A, et al. Hypertension, use of antihypertensive medications, and risk of epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2016;5:1-8.
47. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, et al. The global epidemiology of bladder cancer: A join-point regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep* 2018;8:1-12.
48. Kok VC, Zhang HW, Lin CT, et al. Positive association between hypertension and urinary bladder cancer: epidemiologic evidence involving 79,236 propensity score-matched individuals. *Ups J Med Sci* 2018;123:109-15.
49. Montella M, Di Maso M, Crispo A, et al. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder : a case-control study. *BMC Cancer* 2015:1-7.
50. Sun L-M, Kuo H-T, Jeng L-B, et al. Hypertension and Subsequent Genitourinary and Gyne-cologic Cancers Risk. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e753.
51. Gandini S, Palli D, Spadola G, et al. Critical Reviews in Oncology/Hematology Anti-hypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2018;122:1-9.
52. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark; *J Am Acad Dermatol*. 2018 Apr;78(4):673-681.e9. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.042. Epub 2017 Dec 4.
53. Pottegård A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydro-chlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med*. 2017 Oct;282(4):322-331. doi: 10.1111/joim.12629. Epub 2017 Jun 6.
54. AIFA. Idroclorotiazide – Rischio di tumori cutanei non melanoma (carcinoma a cellule ba-sali, carcinoma a cellule squamose). NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA) del 17 ottobre 2018.

## Clustering diseases e scompenso cardiaco

Nicola Tarquinio

Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, sede INRCA-IRCSS di Osimo (AN), Italia

### Scompenso cardiaco, comorbidità, clustering diseases

Circa 14 milioni di europei sono affetti da insufficienza cardiaca, l'equivalente della popolazione del Belgio, con un'incidenza di 3,6 milioni di nuovi casi annui e una stima di oltre 30 milioni di pazienti previsti per il 2020. Nei paesi occidentali, la percentuale di malati varia dall'1% al 2% della popolazione, valore che cresce in modo esponenziale con l'aumentare dell'età. La mortalità per questa patologia è comunque elevata, nonostante si osservi una riduzione del rischio di morte laddove siano stati intrapresi idonei programmi di prevenzione.

I dati del Ministero della Salute dimostrano come il DRG n° 127 (insufficienza cardiaca e shock) rappresenti il terzo in ordine di prevalenza tra tutti i ricoveri ospedalieri nell'anno 2017, rappresentandone il 2,8% del totale, dopo il parto e la sostituzione di articolazioni maggiori o reimpianto degli arti inferiori.<sup>1</sup> Va inoltre detto che quando un paziente viene ricoverato per scompenso cardiaco, solo nel 22% dei casi viene gestito dalle strutture di Cardiologia, mentre in oltre il 70% dei casi la gestione è a carico di strutture internistiche o di geriatria. Inoltre, è stato ampiamente dimostrato anche da studi clinici svolti da FADOI (studio *Temistocle* del 2003<sup>2</sup> e studio *Con-fine* del 2011)<sup>3</sup> come i pazienti con scompenso cardiaco (SC) ricoverati nei reparti di Medicina Interna siano mediante più anziani e comorbidi rispetto a quelli ricoverati nei reparti di cardiologia, e che lo SC raramente si presenta come entità clinica isolata, ma si accompagna molto comunemente ad una o più patologie coesistenti (o misconosciute) variamente

interconnesse tra loro, alcune delle quali si presentano associate ad esso più comunemente di altre. Tali interazioni tra le patologie *satellite* e la malattia indice sono complesse e diverse da individuo ad individuo, e spesso non facilmente prevedibili. Ovviamente la complessità aumenta all'aumentare del numero delle patologie coesistenti nello stesso individuo affetto da SC. Anche se queste considerazioni possono sembrare ovvie alla comunità medica perché percepite da tutti coloro che operano quotidianamente nei reparti di degenza, non vi sono chiari dati in letteratura se vi siano degli specifici *cluster* di comorbidità che possano influenzare in maniera negativa la prognosi dello SC nei pazienti anziani ricoverati nei reparti di Medicina Interna, al di là delle singole comorbidità presenti (Figure 1 e 2).

Ancora, se nel corso degli ultimi 30 anni si sono resi disponibili farmaci e terapie mirate efficaci per quanto riguarda lo SC a frazione di eiezione depressa (HF<sub>r</sub>EF), come Ace-inibitori/sartani, beta-bloccanti, ARNI, terapia elettrica con resincronizzazione biventricolare e antialdosteronici, a tutt'oggi non abbiamo terapie efficaci nella cura dello SC a frazione di eiezione preservata (HF<sub>p</sub>EF), in cui la frazione di eiezione del ventricolo sinistro è  $\geq 50\%$ <sup>4</sup>. Negli ultimi 15 anni si sta facendo strada il cambio di paradigma nella cura di questo sottotipo di SC: la cura delle comorbidità associate, anche a titolo preventivo laddove il paziente risulti essere a rischio di sviluppare la sindrome in futuro<sup>5</sup>. Un trial specificamente disegnato sta già testando questa ipotesi.<sup>6</sup>

Viene pertanto proposto un nuovo paradigma per lo sviluppo di HF<sub>p</sub>EF, che identifica uno stato proinfiammatorio sistemico indotto da comorbidità come causa di alterazioni strutturali e funzionali del miocardio. Il nuovo paradigma presume la seguente sequenza di eventi in HF<sub>p</sub>EF: i) un'alta prevalenza di comorbidità quali sovrappeso/obesità, diabete mellito, malattia polmonare ostruttiva cronica e ipertensione sale-sensibile inducono uno stato proinfiammatorio sistemico; ii) uno stato proinfiammatorio sistemico causa l'infiammazione endoteliale microvascolare coronarica; iii) l'infiammazione endoteliale microvascolare coronarica riduce la biodisponibilità dell'ossido nitrico, contenuto ciclico di guanosina monofosfato e attività della proteina chinasi G (PKG) nei cardiomiociti adia-

Corrispondente: Nicola Tarquinio, Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, sede INRCA-IRCSS di Osimo (AN), Italia.  
E-mail: n.tarquinio@inrca.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):27-36

centi; iv) l'attività bassa di PKG favorisce lo sviluppo dell'ipertrofia e aumenta la tensione a riposo a causa dell'ipofosforilazione della titina; e v) sia i cardiomiociti rigidi che la fibrosi interstiziale contribuiscono all'elevata rigidità diastolica del ventricolo sinistro (LV) e allo sviluppo dell'insufficienza cardiaca.

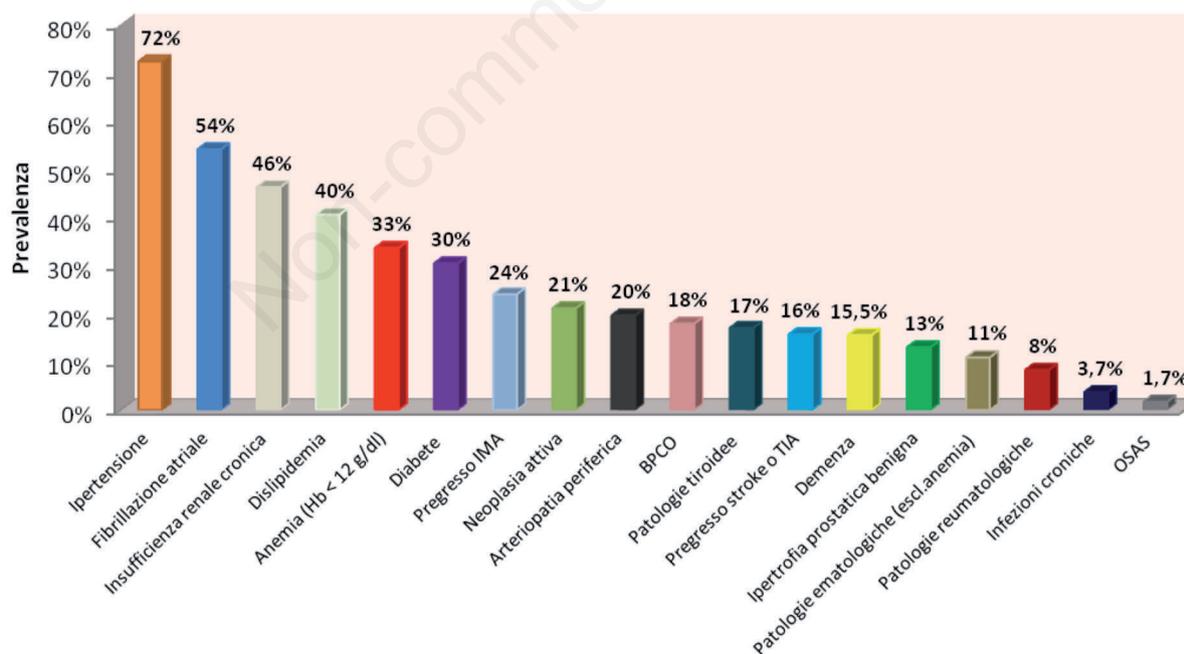
Il nuovo paradigma per HFpEF sposta l'accento dall'eccesso di postcarico ventricolare sinistro all'infiammazione microvascolare coronarica. Questo spostamento è supportato da una favorevole relazione di Laplace nell'ipertrofia ventricolare concentrica e da tutte le camere cardiache che mostrano rimodellamento e disfunzione simili. Il rimodellamento del miocardio in HFpEF differisce dallo scompenso cardiaco con una ridotta frazione di eiezione, in cui il rimodellamento è guidato dalla perdita di cardiomiociti. Il nuovo paradigma HFpEF propone comorbidità, marcatori plasmatici per infiammazione o risposte iperemiche vascolari da includere negli algoritmi diagnostici e mira a ripristinare l'attività del PKG miocardico.<sup>6</sup>

Per quanto riguarda la prognosi, i risultati dei pazienti con scompenso cardiaco rimangono scarsi. Il Registro a lungo termine dello SC della Società Europea di Cardiologia (ESC) ha raccolto dati su 12.440 pazienti con scompenso cardiaco, 59,5% pazienti esterni e 40,5% pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca acuta (AHF), arruolati da 211 centri

di cardiologia in 21 paesi europei e/o mediterranei.<sup>4</sup> Il tasso di mortalità per tutte le cause a 1 anno era del 6,4% per i pazienti ambulatoriali e aumentato del 23,6% per quelli ospedalizzati per AHF. L'endpoint combinato di mortalità a 1 anno o ospedalizzazione per SC si è verificato nel 14,5% dei pazienti ambulatoriali e nel 36% dei pazienti ospedalizzati. Uno studio di coorte basato sulla cura primaria in Scozia ha confrontato la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con scompenso cardiaco con quella delle più comuni cause di cancro. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con scompenso cardiaco era del 55,8% negli uomini e del 49,5% nelle donne.<sup>7</sup> In generale, tutti gli studi confermano una migliore sopravvivenza dei pazienti con una nuova diagnosi di scompenso cardiaco.<sup>7</sup>

### Le comorbidità e lo scompenso cardiaco

Le comorbidità sono un fattore determinante della presentazione clinica, degli esiti e del trattamento dei pazienti con SC.<sup>8,9</sup> L'invecchiamento della popolazione di pazienti ha portato alla loro maggiore prevalenza negli ultimi anni.<sup>10,11</sup> Sembrano più importanti in HFpEF e HFmrEF (SC a frazione di eiezione intermedia), mentre i pazienti HFrEF hanno più spesso la cardiopatia ischemica (CAD) come causa principale di



**Figura 1. Prevalenza delle singole comorbidità nella popolazione in studio (U.O.C. Medicina Interna Osimo - INRCA IRCCS) ricoverata con diagnosi di scompenso cardiaco acuto per il periodo 1/2015-1/2019 (n: 460).** Fonte: Tarquinio N, Falsetti L, Fioranelli A, Viticchi G, Picchio F, Martini A, Marconi L, Mariottini M, Pellegrini F, Burattini M. Different phenotypic clusters of comorbidities affect in-hospital death for acute heart failure. Abstract Book del XXIV Congresso Nazionale della Società Scientifica FADOI, Firenze, 11-14 maggio 2019, Italian Journal of Medicine, vol. 13 No 2s 2019 - XXIV Congresso Nazionale della Società Scientifica FADOI, Firenze, 11-14 maggio 2019, pag. 52. <https://doi.org/10.4081/ijm.2019.s2>

SC.<sup>12-14</sup> Le comorbidità sono solitamente suddivise in cardiovascolari, come l'ipertensione,<sup>15</sup> CAD,<sup>16</sup> fibrillazione atriale,<sup>17</sup> ictus,<sup>18</sup> e non cardiovascolari, come il cancro,<sup>19,20</sup> disfunzione renale cronica,<sup>21,22</sup> malattia polmonare ostruttiva (BPCO),<sup>23-25</sup> apnee notturne,<sup>26,27</sup> deficit di ferro,<sup>28,29</sup> anemia,<sup>30-32</sup> sarcopenia,<sup>33,34</sup> anoressia,<sup>35,36</sup> fragilità,<sup>37,38</sup> cachessia,<sup>39,40</sup> disfunzione epatica,<sup>41</sup> diabete mellito,<sup>42,43</sup> obesità,<sup>44-46</sup> e disturbi psichiatrici.<sup>47</sup> Tutti questi sono spesso associati ad un aumentato rischio di SC in pazienti inizialmente asintomatici che potrebbero causare o favorire lo sviluppo di disfunzione cardiaca (stadio A dello SC). In secondo luogo, causano sintomi più gravi e sono associati a un aumento del tasso di eventi importanti, tra cui le ospedalizzazioni, e di tutte le cause di morte, una volta che si verificano in pazienti con scompenso cardiaco. Il loro effetto può essere diretto o attraverso un impatto negativo sulla somministrazione di un trattamento basato sull'evidenza, come nel caso della disfunzione renale, che può controindicare l'uso degli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone.<sup>48</sup>

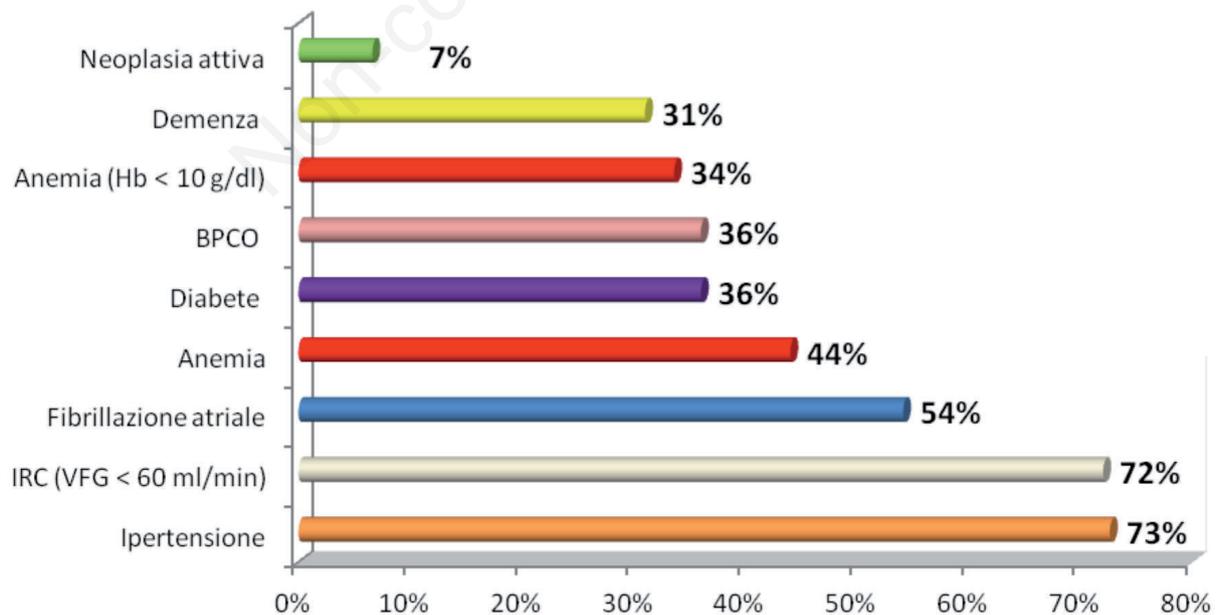
Nei pazienti con insufficienza cardiaca, la qualità della vita correlata alla salute è influenzata sia dalle comorbidità che dalla fragilità e la fragilità è associata ad un aumento del rischio di accesso nei reparti di emergenza e di ospedalizzazione. La fragilità può anche essere associata a un aumento delle reazioni avverse ai farmaci. Sebbene le nuove linee guida forniscano più informazioni sulla gestione di queste comorbidità, ci sono ancora molte aree di incertezza e potenziali conflitti di trattamento.<sup>49</sup>

Le nuove raccomandazioni sulla gestione dello SC sono state pubblicate di recente,<sup>4</sup> ma poiché i pazienti anziani sono sottorappresentati negli studi clinici e spesso mancano prove scientifiche, la diagnosi e la gestione dello SC in questa popolazione sono difficili. La presentazione clinica di SC, specialmente nei pazienti di età >85 anni, differisce sostanzialmente da quella nei pazienti più giovani, con sintomi aspecifici, come affaticamento e confusione, con dispnea sovente eccessiva.<sup>50</sup> I pazienti più anziani hanno anche un diverso profilo di rischio rispetto ai pazienti più giovani.<sup>50</sup> La diagnostica e il trattamento per SC devono essere adattati in base allo stato cardiopolmonare e geriatrico, prestando particolare attenzione alle preferenze del paziente per la cura. Mentre molti pazienti anziani con SC possono essere gestiti in modo simile ai pazienti più giovani, devono essere applicate strategie diverse in presenza di comorbidità, disabilità e fragilità. L'opzione delle cure palliative dovrebbe essere già presa in considerazione in una fase iniziale.<sup>50</sup>

In Figura 3<sup>51-83</sup> viene proposto un modello come schema (a rete con sottoinsiemi) per illustrare le interazioni reciproche tra le comorbidità di più comune osservazione con la patologia indice (scompenso cardiaco), che viene posta al centro del sistema, come in una visione tolemaica.

Di seguito si illustra la terminologia utilizzata nel modello, come segue:

A. *Disturbi cognitivi*: Possono mascherare i sintomi, ostacolare la comprensione della propria condizione e contribuire alla mancata aderenza al trattamento.



**Figura 2. Prevalenza delle comorbidità nello studio SMIT FADOI Toscana, 2015 (n: 770).** Fonte: Verdiani V, Panigada G, Fortini A, Masotti L, Meini S, Biagi P, for the SMIT Study Group. *The heart failure in Internal Medicine in Tuscany: the SMIT Study. Italian Journal of Medicine* 2015; volume 9:349-355. <https://doi.org/10.4081/ijtm.2015.554>

È importante lo screening e la presenza di un caregiver che vigili sulla compliance del paziente alle prescrizioni del medico.

B. *Depressione, ansia*: la prevalenza della depressione e dell'ansia è elevata nei pazienti con SC (10-60% depressione; 11-45% ansia). Chiari dati sul peggioramento della prognosi.<sup>51-53</sup>

C. *BPCO/malattie respiratorie*: La coesistenza delle due patologie è molto comune e vi è spesso difficoltà nel differenziarle in fase acuta.<sup>24,25,54,55</sup> Interferisce con il processo diagnostico anche in fase non acuta. Può favorire la sottoprescrizione dei beta-bloccanti nel timore di peggioramento della broncoostruzione.<sup>26,56,57</sup> La BPCO riduce la capacità di

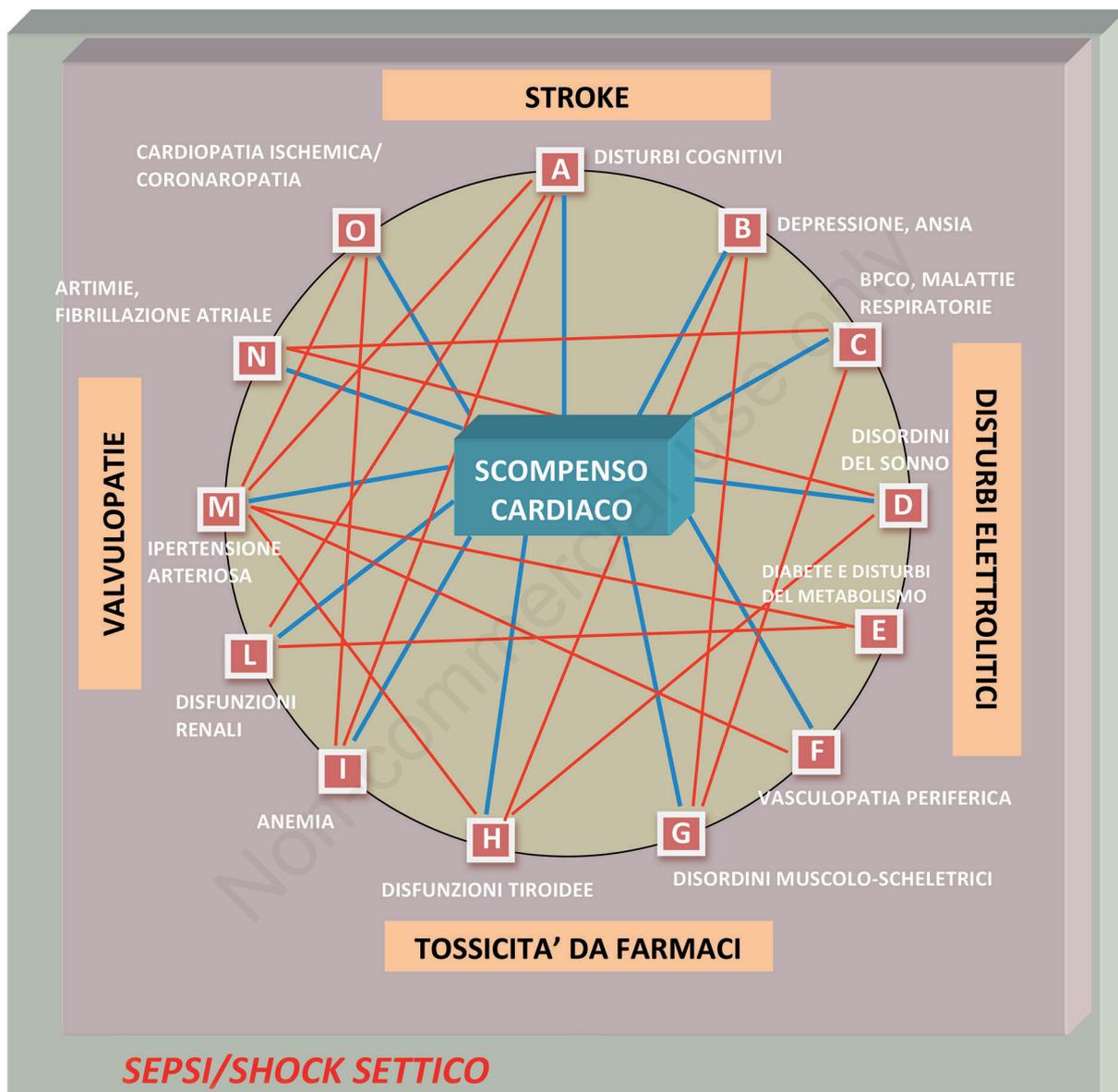


Figura 3. Modello proposto come schema (a rete con sottoinsiemi) per illustrare le interazioni reciproche tra le comorbidità di più comune osservazione con la patologia indice (scompenso cardiaco), che viene posta al centro del sistema, come in una visione tolemaica. Le comorbidità evidenziate in arancione possono essere sia la causa che la conseguenza della patologia indice e delle altre comorbidità, identificate dalle lettere dell'alfabeto, poste una vicino all'altra in base al grado di affinità ed unite dalla linea circolare nera; la sepsi, essendo una patologia ad elevata prevalenza nel paziente anziano ricoverato nei reparti internistici, può a sua volta includerle tutte per la presenza di disfunzioni multiorgano contemporanee e la coesistenza delle altre comorbidità. Le linee blu rappresentano le patologie che contraggono diretto rapporto con lo scompenso cardiaco, ne aumentano il livello di complessità e ne peggiorano la prognosi. Le linee rosse connettono le comorbidità apparentemente meno affini tra loro ma comunque in grado di influenzarsi vicendevolmente, amplificando la complessità e peggiorando la gestione e la prognosi. In questa visione si comprende come possano essere moltissime le combinazioni ed i percorsi che possono portare allo sviluppo di uno SC.

- esercizio e di autonomia, facilita l'insufficienza respiratoria, riduce l'ossigenazione tissutale e miocardica, peggiora la dispnea.<sup>58</sup>
- D. *Disturbi del sonno*: Le apnee ostruttive (OSA) e le apnee centrali (CSA) sono presenti in circa un terzo dei pazienti con SC.<sup>59</sup> Vanno sospettate, diagnosticate e possibilmente corrette per ridurre i sintomi diurni, non per migliorare la prognosi.<sup>60</sup>
- E. *Diabete mellito, sindrome metabolica e dislipidemia*: Sono i principali fattori di rischio favorenti l'insorgenza dello SC, attraverso la comparsa della cardiopatia ischemica e della coronaropatia, nonché delle alterazioni strutturali micro e macroscopiche del miocardio.<sup>42,43,61</sup>
- F. *Vasculopatia periferica*: Insorgenza favorita ed accelerata dal diabete, correlata con l'ipotrofia muscolare e molteplici alterazioni muscolo-scheletriche.<sup>64</sup> Rappresenta un marker di rischio potente sia per la presenza misconosciuta di cardiopatia ischemica, di SC e di cattiva prognosi anche a breve termine.<sup>62,63</sup> Contribuisce al decondizionamento fisico ed alla disabilità.<sup>64</sup>
- G. *Disordini muscolo-scheletrici*: Le patologie osteo-articolari possono contribuire a mascherare i sintomi e peggiorano la disabilità, riducendo la capacità di esercizio e peggiorando l'ipotrofia muscolare. Favoriscono le cadute e la riospedalizzazione.
- H. *Disfunzioni tiroidee*: L'ipo- e l'ipertiroidismo sono cause primarie di SC o possono favorirne l'insorgenza, sia direttamente che attraverso la comparsa di aritmie come la fibrillazione atriale. L'ipotiroidismo può causare danno muscolare (↑ CPK) con ipotrofia muscolare.<sup>4</sup>
- I. *Anemia e deficit di ferro*: Può essere una comorbidità precipitante e correggibile di SC, peggiora i sintomi e la prognosi. È estremamente comune, e va sistematicamente ricercata.<sup>4</sup> Il deficit di ferro (ferritina <100 ng/L, oppure compresa tra 100 e 300 + % saturaz. transferrina <20%, anche in presenza di normali valori di emoglobina) è un marker prognostico sfavorevole e correggibile in particolare nello SC con FE <45%.<sup>28,67</sup> Coesiste spesso con l'insufficienza renale cronica e va corretta portando i valori di Hb tra 11 e 12 g/dL mediante eritropoietina s.c.<sup>68</sup> Se possibile vanno ricercate anche altre cause dell'anemia (da perdita, da patologie del midollo osseo, emolisi, deficit di vit. B12 e folati, flogosi cronica dovuta ad altre patologie infiammatorie croniche od anche acute), spesso in coesistenza tra loro, che rendono l'anemia a genesi multifattoriale.
- L. *Disfunzioni renali (comprendenti insufficienza renale acuta e cronica, sindrome cardio-renale, insufficienza renale post-renale secondaria ad ostruzione urinaria da ipertrofia prostatica benigna)*: È noto come l'insufficienza renale cronica (IRC, VFG <60 mL/minuto) sia un potente fattore di rischio cardiovascolare e per coronaropatia.<sup>66,69</sup> Inoltre le interazioni negative cuore-rene possono evidenziarsi con un peggioramento della funzionalità di entrambi gli organi in maniera sia acuta che cronica, e la disfunzione di un organo può essere causa dall'altro (sindromi cardiorenali).<sup>70</sup> L'IRC determina anemia normocitica e normocromica per riduzione di produzione dell'eritropoietina, peggiora la rigidità vasale sia a livello dei vasi centrali che periferici, e concorre alla patogenesi dell'ipertensione arteriosa, oltretutto esserne essa stessa una conseguenza (IRC su base ipertensiva).<sup>4</sup>
- M. *Ipertensione arteriosa*: La sua prevalenza nella popolazione generale di età >70 aa può raggiungere anche l'80%. Se non adeguatamente controllata, determina alterazioni strutturali del miocardio sino all'ipertrofia ventricolare sinistra e/o dilatazione atriale sinistra (cardiopatia strutturale), prerequisito per lo sviluppo di SC (riveste grande importanza in particolare per lo sviluppo di HFpEF). È inoltre il principale fattore di rischio cardiovascolare nel mondo.<sup>71</sup> Il controllo dell'ipertensione a lungo termine può ridurre la probabilità di insorgenza dello SC di oltre il 50%.<sup>72,73</sup>
- N. *Aritmie e fibrillazione atriale*: La fibrillazione atriale permanente determina un incremento di 5 volte il rischio di sviluppo di scompenso cardiaco nel corso della vita, e causa sino al 40% di tutti gli stroke.<sup>74</sup> Può associarsi alla presenza di cardiopatia ischemica sottostante, e può determinare tachicardiomiopatia, una forma di HFpEF reversibile dopo ripristino del ritmo sinusale.<sup>79</sup> L'ipertensione arteriosa è uno dei principali fattori di rischio per sviluppo di fibrillazione atriale (parossistica e persistente/permanente).<sup>75</sup>
- O. *Cardiopatia ischemica/coronaropatia*: La coesistenza di ischemia miocardica a riposo o da sforzo (in particolare se l'area ischemica è >10% valutata mediante scintigrafia miocardica) peggiora la prognosi.<sup>76</sup> Molti di questi pazienti possono giovare della rivascolarizzazione (chirurgica o per via percutanea) in presenza di sintomi di ischemia con disfunzione ventricolare associata.<sup>76</sup> Anche la coronaropatia e l'aterosclerosi diffusa dei vasi coronarici con stenosi critiche rappresenta una delle principali cause di SC, così come il rimodellamento ventricolare sinistro post-infartuale (in particolare dopo STEMI).
- *Stroke*: Lo stroke può essere causato o favorito da multiple condizioni cliniche e fattori di rischio, molti dei quali sono compresi nel diagramma a cerchio, con interazioni multiple tra gli stessi. Lo stroke ischemico cardioembolico rappresenta quasi la metà di tutti i casi di stroke. Un pregresso stroke può pertanto nascondere la presenza di una cardiopatia sot-

tostante o di parossismi di fibrillazione atriale non dimostrati.<sup>77</sup>

- **Disturbi elettrolitici:** L'iponatriemia ipotonica ipervolemica si associa frequentemente a scompenso cardiaco; l'ipo- e iperkaliemia compaiono spesso in relazione a tossicità da farmaci e peggioramento della funzione renale, così come in una varietà di altre condizioni (es. alcalosi metabolica scompensata, acidosi lattica o metabolica), e possono contribuire ad aggravare aritmie ventricolari.<sup>4</sup>

Gravi disturbi dell'omeostasi del sodio e del potassio in corso di SC, specie se persistenti, correlano strettamente con una cattiva prognosi anche a breve termine o in corso ospedalizzazione.<sup>4,78</sup>

L'ipocalcemia (spesso nell'anziano secondaria a deficit cronico di vitamina D) può far precipitare uno SC. L'ipomagnesiemia e l'iponatriemia possono essere responsabili di disfunzione cognitiva acuta sino ad alterazioni dello stato di coscienza ed il coma.

- **Valvulopatie:** Possono coesistere con molte delle sindromi trattate. Possono sia essere causa (es. stenosi/insufficienza aortica severa) che conseguenza (es. insufficienza mitralica severa secondaria a dilatazione dell'anulus mitralico per dilatazione del ventricolo sinistro) di uno SC, e risultano spesso determinanti per la prognosi a distanza, in particolare se non adeguatamente riconosciute e trattate. Pazienti con SC e valvulopatia costituiscono pertanto una popolazione ad alto rischio.<sup>4</sup>

L'insufficienza mitralica dinamica da sforzo è un particolare tipo di valvulopatia occulta (svelabile con test da sforzo ed ecocardiografia al letto-ergometro) che può concorrere all'instaurarsi di un HFpEF.

- **Sepsi:** La presenza di uno scompenso cardiaco acuto associato a disfunzioni multiorgano contemporanee con deterioramento di un quadro clinico in precedenza stabile deve far sempre sospettare la presenza di una sepsi. La sindrome cardiorenale di tipo 5 è un tipo di sindrome cardiorenale causata da fattori esterni alla negativa interazione cuore/rene (causando la disfunzione di entrambi gli organi), e la sepsi ne è una delle cause principali nell'anziano.<sup>70</sup>

Recenti evidenze dimostrano con vi sia anche per la sepsi un *periodo vulnerabile* che segue la patologia acuta, difficilmente prevedibile e prevenibile, dove possono emergere multiple condizioni in precedenza assenti (es. disfunzione cognitiva residua permanente, disabilità, disfunzione muscolo-scheletrica),<sup>82</sup> e tra queste può esservi anche uno SC cronico, in cui potrebbe avere un ruolo sia la miocardiopatia settica<sup>81,83</sup> che molti dei fattori di rischio associati per SC spesso già presenti in precedenza nel paziente. Viceversa, altre condizioni cliniche già presenti possono essere aggravate ed esacerbate. Probabilmente anche per queste motivazioni la mortalità per sepsi e shock settico

rimane elevata anche a distanza di settimane dall'evento acuto.

### Punti chiave

- Lo SC sta diventando sempre più comune, è associato a comorbidità multiple (si presenta raramente come entità clinica *isolata*) ed è associato all'aumento dei costi di assistenza.
- Il trattamento dei pazienti a rischio di sviluppare SC (stadio A) deve essere mirato al controllo dei fattori di rischio modificabili.
- I pazienti con anomalie cardiache strutturali ma nessun sintomo clinico di SC (stadio B) sono 3-4 volte più comuni dei pazienti con diagnosi clinica di SC (stadio C e D).
- La diagnosi e cura delle comorbidità sono altrettanto importanti del management della patologia.
- Sebbene per il management dello HFREF vi siano multiple opzioni terapeutiche efficaci disponibili, vi sono a tutt'oggi pochi strumenti per la cura delle forme a frazione di eiezione >40%. Rimane però valida anche in questo caso la gestione e la cura delle comorbidità sulla scorta delle migliori prove di efficacia disponibili (*evidence-based*), al fine di migliorare sintomi e prognosi.
- Il riferimento ad un medico esperto nella diagnosi e cura dello SC deve essere preso in considerazione in qualsiasi momento quando sorgono problemi nella diagnosi e nella gestione di pazienti con SC, ma in particolare quando si hanno difficoltà a gestire i sintomi di SC del paziente, quando un paziente non è in grado di tollerare farmaci correlati allo SC come beta-bloccanti, con ricoveri ospedalieri di SC complicati o ricorrenti, o quando il supporto circolatorio meccanico e il trapianto cardiaco possono essere un'opzione. Il medico internista rimane lo specialista di riferimento per la gestione della sindrome e delle sue comorbidità sia in ambito ospedaliero che territoriale.

### Bibliografia

1. Direzione del Dipartimento della Programmazione Sanitaria - Ministero - Ufficio VI Federalismo: Distribuzione per DRG di ricovero - anno 2013 - disciplina 26 (primi 10 ricoveri ordinari in Italia). [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2831\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2831_allegato.pdf)
2. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds—the TEMISTOCLE study. *Am Heart J*, Volume 146, Issue 4, October 2003, Page 735. [https://doi.org/10.1016/S0002-8703\(03\)00315-6](https://doi.org/10.1016/S0002-8703(03)00315-6)
3. Biagi P, Gussoni G, Iori I. Clinical profile and predictors of in-hospital outcome in patients with heart failure: the FADOI “CONFINE” Study. *Int J Cardiol* 2011;152:88-94.
4. Piotr Ponikowski, Adriaan A Voors, Stefan D Anker, Héc-

- tor Bueno, John G F Cleland, Andrew J S Coats, Volkmar Falk, José Ramón González-Juanatey, Veli-Pekka Harjola, Ewa A Jankowska. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, Volume 37, Issue 27, 14 July 2016, Pages 2129–2200, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
5. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71.
  6. Fu M, Zhou J, Thurnström E, et al. Optimizing the Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in the Elderly by Targeting Comorbidities (OPTIMIZE-HFPEF). *J Card Fail*. July 2016 Volume 22, Issue 7, Pages 539–544. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2016.01.011>
  7. Dinatolo E, Sciatti E, Anker MS. Updates in heart failure: what last year brought to us. *ESC Heart Fail* 2018;5:989-1007.
  8. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, et al. Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:744-58.
  9. Lund LH, Braunschweig F, Benson L, et al. Association between demographic, organizational, clinical, and socioeconomic characteristics and underutilization of cardiac resynchronization therapy: results from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1270-9.
  10. Schmidt M, Ulrichsen SP, Pedersen L, et al. Thirty-year trends in heart failure hospitalization and mortality rates and the prognostic impact of co-morbidity: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail* 2016;18:490-9.
  11. Omersa D, Farkas J, Erzen I, Lainscak M. National trends in heart failure hospitalization rates in Slovenia 2004-2012. *Eur J Heart Fail* 2016;18:1321-8.
  12. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail* 2017;19:1569-73.
  13. Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1624-34.
  14. Lofman I, Szummer K, Dahlstrom U, et al. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1606-14.
  15. Hoshida S, Shinoda Y, Ikeoka K, et al. Age- and sex-related differences in diastolic function and cardiac dimensions in a hypertensive population. *ESC Heart Fail* 2016;3:270-7.
  16. Nesteruk J, Voronina N, Kundt G, et al. Stem cell registry programme for patients with ischemic cardiomyopathy undergoing coronary artery bypass grafting: what benefits does it derive? *ESC Heart Fail* 2017;4:105-11.
  17. Kaye DM, Silvestry FE, Gustafsson F, et al. Impact of atrial fibrillation on rest and exercise haemodynamics in heart failure with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1690-7.
  18. Norvik JV, Schirmer H, Ytrehus K, et al. Uric acid predicts mortality and ischaemic stroke in subjects with diastolic dysfunction: the Tromso Study 1994-2013. *ESC Heart Fail* 2017;4:154-61.
  19. Versace VL, Berry NM, Chowdhury MH, et al. Characteristics of patients with haematological and breast cancer (1996-2009) who died of heart failure-related causes after cancer therapy. *ESC Heart Fail* 2016;3:253-60.
  20. Anker MS, von Haehling S, Landmesser U, et al. Cancer and heart failure - more than meets the eye: common risk factors and co-morbidities. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1382-4.
  21. Sokolski M, Zymliński R, Biegus J, et al. Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:760-7.
  22. Ikeda S, Ohshima K, Miyazaki S, et al. Impact of chronic kidney disease on the diuretic response of tolvaptan in acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail* 2017;4:614-22.
  23. Staszewsky L, Cortesi L, Tettamanti M, et al. Outcomes in patients hospitalized for heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: differences in clinical profile and treatment between 2002 and 2009. *Eur J Heart Fail* 2016;18:840-8.
  24. Canepa M, Straburzynska-Migaj E, Drozd J, et al. Characteristics, treatments and 1-year prognosis of hospitalized and ambulatory heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;20:100-10.
  25. Coiro S, Girerd N, Rossignol P, et al. Association of beta-blocker treatment with mortality following myocardial infarction in patients with chronic obstructive pulmonary disease and heart failure or left ventricular dysfunction: a propensity matched-cohort analysis from the High-Risk Myocardial Infarction Database Initiative. *Eur J Heart Fail* 2017;19:271-9.
  26. Savage HO, Khushaba RN, Zaffaroni A, et al. Development and validation of a novel non-contact monitor of nocturnal respiration for identifying sleep-disordered breathing in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2016;3:212-9.
  27. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:353-61.
  28. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
  29. Clevenger B, Gurusamy K, Klein AA, et al. Systematic review and meta-analysis of iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease: updated and abridged Cochrane review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:774-85.
  30. Theidel U, Vaatainen S, Martikainen J, et al. Budget impact of intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with chronic heart failure and iron deficiency in Germany. *ESC Heart Fail* 2017;4:274-81.
  31. Anand IS, Gupta P. Anemia and iron deficiency in heart failure: current concepts and emerging therapies. *Circulation* 2018;138:80-98.
  32. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;113:2454-61.
  33. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Palus S, et al. Acy-

- lated ghrelin treatment normalizes skeletal muscle mitochondrial oxidative capacity and AKT phosphorylation in rat chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:991-8.
34. Sente T, Van Berendoncks AM, Hoymans VY, Vrints CJ. Adiponectin resistance in skeletal muscle: pathophysiological implications in chronic heart failure. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:261-74.
  35. Saitoh M, Dos Santos MR, Emami A, et al. Anorexia, functional capacity, and clinical outcome in patients with chronic heart failure: results from the Studies Investigating Co-morbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF). *ESC Heart Fail* 2017;4:448-57.
  36. Morley JE. Anorexia of ageing: a key component in the pathogenesis of both sarcopenia and cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:523-6.
  37. Vidan MT, Blaya-Novakova V, Sanchez E, et al. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:869-75.
  38. Chan DD, Tsou HH, Chang CB, et al. Integrated care for geriatric frailty and sarcopenia: a randomized control trial. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:78-88.
  39. Von Haehling S, Anker MS, Anker SD. Prevalence and clinical impact of cachexia in chronic illness in Europe, USA, and Japan: facts and numbers update 2016. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:507-9.
  40. Loncar G, Springer J, Anker M, et al. Cardiac cachexia: hic et nunc. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2016;7:246-60.
  41. Koyama S, Kuragaichi T, Sato Y, et al. Dynamic changes of serum microRNA-122-5p through therapeutic courses indicates amelioration of acute liver injury accompanied by acute cardiac decompensation. *ESC Heart Fail* 2017;4:112-21.
  42. Sharma A, Demissei BG, Tromp J, et al. A network analysis to compare biomarker profiles in patients with and without diabetes mellitus in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1310-20.
  43. Sato A, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Associations of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors with mortality in hospitalized heart failure patients with diabetes mellitus. *ESC Heart Fail* 2016;3:77-85.
  44. Nagarajan V, Kohan L, Holland E, et al. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Fail* 2016;3:227-34.
  45. Ahmed A, Blackman MR, White M, Anker SD. Emphasis on abdominal obesity as a modifier of eplerenone effect in heart failure: hypothesis-generating signals from EMPHASIS-HF. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1198-200.
  46. Olivier A, Pitt B, Girerd N, et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1186-97.
  47. Vrobel TR. Psychiatric aspects of congestive heart failure: implications for consulting psychiatrists. *Int J Psychiatry Med* 1989;19:211-25.
  48. Triposkiadis F, Giamouzis G, Parissis J, Starling RC, Boudoulas H, Skoularigis J, Butler J, Filippatos G: Reframing the association and significance of comorbidities in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016;18:744-58.
  49. Shakib S, Clark RA. Heart failure pharmacotherapy and supports in the elderly - a short review. *Curr Cardiol Rev* 2016;12:3.
  50. Teixeira A, Arrigo M, Tolppanen H. Management of acute heart failure in elderly patients. *Arch Cardiovasc Dis* 2016;109:422-30.
  51. Fan H, Yu W, Zhang Q, et al. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Prev Med* 2014;63:36-42.
  52. Diez-Quevedo C, Lupón J, González B, et al. Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *Int J Cardiol* 2013;167:1217-25.
  53. Newhouse A, Jiang W. Heart failure and depression. *Heart Fail Clin* 2014;10:295-304.
  54. Rutten FH, Moons KGM, Cramer M-JM, et al. Recognising heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease in primary care: cross sectional diagnostic study. *BMJ* 2005;331:1379.
  55. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11:130-9.
  56. Reddel HK, Bateman ED, Becker A, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015;46:622-39.
  57. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Available from: <http://ginasthma.org/gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention> Accessed: 12 February 2016.
  58. Il documento è scaricabile dal sito ufficiale goldcopd.it (non è una rivista scientifica ma un sito ufficiale su diagnosi e trattamento della BPCO, ed è un riferimento per tutti gli operatori del settore). Si fornisce qui di seguito il link al documento: [http://goldcopd.it/wp-content/uploads/materiali/2019/GOLD\\_Pocket\\_2019.pdf](http://goldcopd.it/wp-content/uploads/materiali/2019/GOLD_Pocket_2019.pdf)
  59. McKelvie RS, Moe GW, Cheung A, et al. The 2011 Canadian Cardiovascular Society heart failure management guidelines update: focus on sleep apnea, renal dysfunction, mechanical circulatory support, and palliative care. *Can J Cardiol* 2011;27:319-38.
  60. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353:2025-33.
  61. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet* 2015;385:2107-17.
  62. Wei B, Qian C, Fang Q, Wang Y. The prognostic value of peripheral artery disease in heart failure: insights from a meta-analysis. *Heart Lung Circ* 2016;25:1195-202.
  63. Keswani AN, White CJ. The impact of peripheral arterial disease on patients with congestive heart failure. *Heart Fail Clin* 2014;10:327-38.
  64. Inglis SC, Hermis A, Shehab S. Peripheral arterial disease and chronic heart failure: a dangerous mix. *Heart Rev* 2013;18:457-64.
  65. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1933-9.
  66. Damman K, Valente MAE, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014;35:455-69.
  67. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy

- with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-68.
67. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2016 [Epub ahead of print].
  68. Von Haehling S, Anker MS, Jankowska EA, et al. Anemia in chronic heart failure: Can we treat? What to treat? *Heart Fail Rev* 2012;17:203-10.
  69. Filippatos G, Farmakis D, Parissis J. Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014;35:416-8.
  70. Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiorenal syndrome: Mechanisms and clinical implications. *Cleve Clin J Med* 2018;85:231-9.
  71. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
  72. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98.
  73. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011;171:384-94.
  74. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:2920-5.
  75. Capucci A, Matassini MV. Fibrillazione atriale e scompenso cardiaco. *Recenti Prog Med* 2010;101:163-9.
  76. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-25.
  77. Linee guida italiane SPREAD prevenzione e trattamento dell'ictus cerebrale; 2016. <http://www.iso-stroke.it/wp-content/uploads/2017/02/LIBRO-SPREAD-VIII-ED-13-09-16.pdf>
  78. Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis (†): Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC). *Eur J Heart Fail* 2012;14:1139-46.
  79. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart* 2017;103:1543-52.
  80. Ferrara N, Terrosu P, Zuccalà G. Politerapia e polifarmacia nell'anziano con scompenso cardiaco cronico. *G Ital Cardiol* 2013;14:46S-51S.
  81. Kakihana Y, Ito T, Nakahara M, Yamaguchi K, Yasuda T. Sepsis-induced myocardial dysfunction: pathophysiology and management. *J Intensive Care*, Mar 23;4:22. doi: 10.1186/s40560-016-0148-1. eCollection 2016.
  82. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med* 2013;369:1306-16.
  83. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care* 2011;1:6.

Non-commercial use only

## Diabete-obesità-sindrome metabolica e *clustering diseases*

Elena Barbagelata,<sup>1</sup> Imma Ambrosino,<sup>2</sup> Mary Poggiano<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna 1 Lavagna (GE), ASL4 Chiavarese; <sup>2</sup>D.S.S. 13 ASL Bari; <sup>3</sup>Medicina Interna 1, AORN Antonio Cardarelli, Napoli, Italia

### Epidemiologia

La maggior parte degli adulti affetti da diabete mellito tipo 2 (DM2) ha almeno una patologia cronica coesistente e circa il 40% ne ha 3 o più.<sup>1,2</sup>

All'aumentare delle comorbidità aumenta il rischio di outcomes negativi (ospedalizzazione, reazioni avverse a farmaci, mortalità) e aumentano inevitabilmente i costi correlati.<sup>3</sup> Il diverso impatto delle patologie croniche associate al diabete sul decorso della malattia stessa potrebbe essere dovuto alle differenze nelle specifiche interazioni con la cura del diabete. Conoscere e comprendere queste interazioni diventa fondamentale per trattamento adeguato e personalizzato dei pazienti con diabete e multimorbidità.<sup>4</sup> Anche il tipo di comorbidità influenza il trattamento del diabete.<sup>5</sup> Nello studio retrospettivo di coorte condotto su 42.826 veterani americani con DM2 di nuova insorgenza, i soggetti con patologie *concordi* (ovvero malattie che condividono col diabete la patogenesi e il profilo di rischio cardiovascolare, per esempio malattia coronarica e ipertensione arteriosa) avevano più probabilità di ricevere la cura raccomandata del diabete (in termini di riduzione dell'emoglobina glicata, del colesterolo-LDL-C, *etc.*) rispetto ai soggetti con comorbidità non concordi. Al contrario, nei soggetti con *patologie discordanti* (es. malattie del sistema muscolo-scheletrico) si sono registrate minori cure del diabete.<sup>6</sup>

L'impatto dell'obesità sul *clustering diseases* delle comorbidità nelle malattie croniche è largamente poco studiato. D'altro canto l'obesità è un importante pre-

ditto indipendente di multimorbidità.<sup>7</sup> Dall'analisi osservazionale dei dati sanitari elettronici di 161.174 pazienti diabetici americani tra 2008 e 2012 è emerso che la principale combinazione di comorbidità croniche era la presenza di ipertensione-dislipidemia-obesità. La differenza più significativa, per età, era una più alta prevalenza di obesità nella coorte più giovane. Pazienti con determinati profili di comorbidità, come quelli con obesità soltanto, ricevevano meno visite diabetologiche e avevano un minor controllo glicometabolico; avevano maggiori accessi in PS e più numerosi ricoveri a 30 giorni.<sup>8</sup>

L'obesità rappresenta il più importante fattore di rischio per lo sviluppo del DM 2<sup>9,10</sup> e viene riscontrata nel 90-95% dei pazienti diabetici.<sup>11</sup> La prevalenza di diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità è aumentata in tutto il mondo nell'ultimo centenario sia nei paesi sviluppati che in quelli in via di sviluppo ed è stato coniato un nuovo termine *diabesità* per indicare il diabete che si manifesta in pazienti obesi.<sup>12</sup>

### Diabete, obesità, sindrome metabolica e malattie cardio-cerebrovascolari

Numerosi sono gli studi epidemiologici e clinici che dimostrano i legami fra diabete mellito, obesità e malattie cardio-cerebrovascolari, aventi come substrato patologico l'aterotrombosi.

È stata dimostrata una relazione diretta tra BMI e diabete alla base della quale vi è come meccanismo patogenetico l'insulino resistenza a livello dei tessuti periferici (fegato, muscolo e tessuto adiposo).<sup>12</sup> Essa induce un'iperinsulinemia compensatoria per mantenere livelli ematici normali di glucosio, tuttavia nel corso degli anni il pancreas esaurisce la sua produzione insulinemica e la glicemia aumenta. La conseguente iperglicemia ha un'azione tossica a livello delle isole del pancreas (glucotossicità) e peggiora la funzione chinasi dei recettori dell'insulina (down-regulation).<sup>12</sup> Inoltre un'importante conseguenza dell'insulino resistenza è l'aumentata produzione di acidi grassi liberi che peggiorano ulteriormente l'insulino resistenza (lipotossicità). Ancora l'insulino resistenza è associata a livello del tessuto muscolare,

Corrispondente: Elena Barbagelata, UOC Medicina Interna 1, ASL 4 Chiavarese, Via Don Bobbio 25, Lavagna (GE), Italia.  
E-mail: elena.barbagelata@asl4.liguria.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):37-42

epatico ed adiposo alla produzione di citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina 6 (IL 6) e il tumor necrosis factor (TNF) e ad una riduzione relativa di citochine antiinfiammatorie come l'adiponectina; tutti questi fattori contribuiscono ad uno stato infiammatorio cronico.<sup>12</sup>

La Sindrome Metabolica (SM) è caratterizzata dal clustering di: obesità addominale, alterata tolleranza ai carboidrati, ipertrigliceridemia, ridotti livelli di colesterolo HDL ed ipertensione ed è spesso accompagnata da uno stato infiammatorio che predispone alle CVD;<sup>12</sup> essa, quindi, è una sindrome eterogenea, multifattoriale, caratterizzata dalla contemporanea presenza di multipli fattori di rischio per lo sviluppo sia del diabete mellito di tipo 2 che della malattia cardiovascolare su base aterosclerotica. Infatti le persone con SM hanno un aumentato rischio di sviluppare il diabete e le malattie cardiovascolari.<sup>12</sup> In particolare l'ipertensione arteriosa è spesso associata all'obesità ed aumenta il rischio di CVD.<sup>12</sup> La SM è caratterizzata da uno stato pro-infiammatorio cronico associato all'insulino resistenza che aumenta, a livello epatico, la gluconeogenesi e la glicogenolisi, attiva la lipolisi con conseguente accumulo degli acidi grassi negli epatociti, aumenta la sintesi epatica dei trigliceridi e riduce la clearance renale dell'acido urico<sup>12</sup> con conseguente iperuricemia. Inoltre nella SM si instaura una condizione di ipercoagulabilità ed un'alterazione delle cellule endoteliali e delle cellule muscolari lisce vasali, condizioni che predispongono ad uno stato protrombotico e, di conseguenza, all'aterosclerosi ed alle sue complicanze.<sup>12</sup> Questo costante e continuo stress metabolico sul cuore induce un progressivo deterioramento della struttura e della funzione miocardica con conseguente scompenso cardiaco.<sup>13</sup> Le terapie farmacologiche attualmente in uso non sono in grado di arrestare la progressione dello scompenso cardiaco e sviluppare nuove terapie efficaci richiederebbe una chiara e precisa conoscenza di quelli che sono i meccanismi molecolari alla base del patologico rimodellamento cardiaco,<sup>13</sup> pertanto l'unica arma che abbiamo a disposizione e che risulta efficace per ridurre la morbilità e la mortalità legata alle malattie cardiovascolari è la prevenzione. La strategia di prima linea per il management del diabete mellito di tipo 2 consiste nel modificare lo stile di vita, attraverso la perdita del peso corporeo, l'aumento dell'attività fisica sia di tipo aerobico che anaerobico come dimostrato dal trial clinico controllato randomizzato condotto negli USA *Health Benefits of Aerobic and Resistance Training in Individuals with Diabetes* (HART-D)<sup>14</sup> ed una dieta sana ed equilibrata come la dieta mediterranea che, come evidenziato nel trial clinico PREDIMED condotto in Spagna,<sup>15</sup> è in grado di ridurre in maniera significativa il rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici.

Il diabete costituisce un forte fattore di rischio per l'ictus cerebrale. Dall'ampia metanalisi di 102 studi prospettici è emerso che i pazienti diabetici hanno un rischio doppio rispetto ai pazienti non diabetici di sviluppare ictus ischemico, indipendentemente dagli altri riconosciuti fattori di rischio cardiovascolare.<sup>16</sup>

Il diabete aumenta in modo significativo anche l'incidenza di stroke;<sup>17,18</sup> nello studio INTERSTROKE il tasso di ictus è risultato aumentato del 35% in presenza di diabete.<sup>19</sup>

L'emorragia cerebrale nel soggetto diabetico, ancorché a prognosi peggiore che nel soggetto non diabetico, appare avere invece una prevalenza addirittura significativamente minore che nella popolazione generale, e ciò nonostante la maggior frequenza di associazione fra diabete mellito e ipertensione arteriosa, quest'ultimo importante fattore predisponente all'evento emorragico acuto.<sup>20</sup>

Inoltre nel soggetto diabetico è peggiore la prognosi dell'ictus, indipendente dall'estensione anatomica dell'ictus, dalla sua sede e dalla severità clinica iniziale. Diversi studi hanno indicato che i pazienti diabetici presentano un maggiore rischio di mortalità o disabilità neurologica significativa dopo stroke rispetto ai pazienti non diabetici.<sup>21,22</sup>

Il soggetto diabetico presenta anche un più elevato rischio di recidiva del primo evento; nello studio di coorte di (LiLAC) il rischio di recidiva ictus fatale e non fatale è risultato maggiore di due volte.<sup>16</sup> L'ictus nel paziente diabetico è gravato inoltre da un più lungo tempo di recupero che giustifica un periodo di allattamento superiore rispetto al paziente non diabetico.<sup>23,24</sup>

## Diabete, obesità e demenze

È stato dimostrato che la presenza di diabete mellito di tipo II, soprattutto se di lunga durata e scarsamente controllato, aumenta il rischio di sviluppare un decadimento cognitivo progressivo, così come una demenza su base vascolare e addirittura la demenza di Alzheimer.<sup>25,26</sup> Numerosi studi hanno mostrato che le persone con diabete di tipo 2 hanno un'incidenza circa doppia di malattia di Alzheimer.

Da una recente metanalisi di studi prospettici osservazionali si è evidenziato che i soggetti diabetici rispetto a soggetti non diabetici hanno un aumento del rischio del 73% per tutti i tipi di demenza, un aumento del rischio del 56% per demenza di Alzheimer, e un aumento del 127% del rischio di demenza vascolare.<sup>27</sup>

Il collegamento tra malattia di Alzheimer diabete e obesità è vero anche al contrario: persone affette da demenza sviluppano più diabete rispetto ai controlli, come emerso dallo studio prospettico di Ohara su soggetti ultra sessantenni.<sup>28</sup> La correlazione è talmente forte da indurre gli scienziati della Brown Medical School a definire l'Alzheimer come diabete di tipo 3.<sup>29</sup>

Sono stati proposti diversi meccanismi fisiopatologici per spiegare come l'iperglicemia possa portare a demenza. Alcuni studi hanno rilevato come possibili fattori causali di demenza nel diabetico la malattia vascolare, la tossicità del glucosio e cambiamenti nel metabolismo dell'insulina e dell'amiloide; in taluni soggetti potrebbe predominare la malattia cerebrovascolare (recentemente riconosciuta e descritta dall'*American Heart Association* come una sindrome che comprende tutti i disturbi cognitivi di origine vascolare<sup>30</sup>), mentre in altri sembrano prevalere i meccanismi legati all'amiloide. In altri potrebbe manifestarsi una sindrome dementigena associata a lesioni neuronali dovute al DM2.

Inoltre, diversi studi post-morte sulle placche senili nel cervello di individui con Alzheimer hanno dimostrato la presenza di prodotti dell'ossidazione metabolica associati con l'iperglicemia.<sup>31,32</sup>

Altri studi, invece, suggeriscono che le frequenti ipoglicemie, a cui spesso va incontro il paziente diabetico, possano essere la causa della demenza: in un recente ed ampio studio di coorte longitudinale, condotto su 16.667 pazienti anziani, la presenza di episodi ipoglicemici severi era associata ad un rischio di sviluppare demenza del 2,4% all'anno maggiore rispetto ai diabetici che non andavano incontro a tale complicanza. Il meccanismo con cui ciò avviene è abbastanza intuitivo: l'ipoglicemia, infatti, sembra causare direttamente la morte neuronale, soprattutto a carico di particolari aree cerebrali più vulnerabili e, nello stesso tempo, critiche per l'apprendimento come l'ippocampo.

Quello che è certo è che l'iperglicemia severa nei pazienti con DM 2, obesità e demenza riduce la sopravvivenza; ciò rende necessario un miglioramento nella gestione terapeutica di questi soggetti al fine di preservare struttura cerebrale e funzionalità cognitiva.<sup>33,34</sup>

## Diabete, obesità e malattia renale

Da diversi anni è ormai oggetto di discussione il ruolo che il sovrappeso, e l'obesità in particolare, hanno sulla funzione renale. In termini epidemiologici, l'impatto dell'obesità nell'ascesa dell'insufficienza renale come uno dei maggiori problemi di salute pubblica, è ormai ben definito. Rispetto ai soggetti normopeso, i soggetti in sovrappeso hanno un rischio doppio di sviluppare insufficienza renale e i soggetti con obesità severa un rischio 7 volte più alto.

L'obesità predispone alla nefropatia diabetica, alla nefrosclerosi ipertensiva e alla glomerulosclerosi focale e segmentaria. Eccesso di peso e obesità sono associati a cambiamenti renali emodinamici, strutturali e istologici significativi.<sup>35</sup> I pazienti con più alto BMI e obesità di almeno II grado hanno maggiore probabilità di progressione della insufficienza renale. Oltre al ruolo dell'ipertensione e del diabete, strettamente cor-

relati all'obesità, sembrerebbe che il sovrappeso stesso costituisca un fattore di rischio a sé nel declino della funzione renale. Infatti, in alcuni studi di popolazione, l'associazione tra obesità e peggiori esiti renali persiste anche dopo correzione dei dati per gli effetti cardiovascolari e metabolici dell'obesità, come l'ipertensione e il diabete, suggerendo che l'obesità possa influenzare la funzionalità renale attraverso meccanismi non correlati a queste complicanze. Infatti il rischio di insufficienza renale sotteso ad una alta circonferenza vita/fianchi (WHR) si osserva anche nei soggetti obesi non diabetici e normotesi.<sup>36</sup>

Gli esatti meccanismi con cui l'obesità può peggiorare o causare malattia renale cronica (MRC) rimangono poco chiari.

Negli individui obesi, si verifica indubbiamente un'iperfiltrazione compensatoria necessaria per soddisfare le elevate esigenze metaboliche dell'aumento del peso corporeo. Studi sperimentali hanno dimostrato che l'aumentato riassorbimento di sodio lungo l'ansa di Henle determina una vasodilatazione pregglomerulare a sua volta responsabile di glomerulomegalia ed aumento della pressione glomerulare.

Dal punto di vista clinico, queste alterazioni anatomico-funzionali corrispondono all'alto filtrato glomerulare associato a microalbuminuria che si riscontra nei soggetti obesi di giovane età. Analogamente a quanto avviene nella nefropatia diabetica, queste alterazioni gradualmente evolvono verso una marcata proteinuria e una perdita più o meno rapida della funzione renale.<sup>37,38</sup> Nello studio PREVENT (*Prevention of Renal and Vascular and Endstage Disease*) è stato dimostrato che valori progressivamente più alti di WHR si associano ad una più alta prevalenza di microalbuminuria.<sup>39</sup> È ormai noto il ruolo del grasso viscerale come organo con multiple connessioni, dirette e indirette con il sistema endocrino, nervoso e cardiovascolare tale da svolgere un ruolo cardine nella generazione e modulazione dell'infiammazione sistemica.

L'obesità viscerale predispone alla produzione di mediatori come adiponectina, leptina e resistina che contribuiscono all'insorgenza di una serie di meccanismi coinvolti nella progressione della MRC come infiammazione, stress ossidativo, attivazione del sistema renina angiotensina, insulino-resistenza. In questo contesto, un meccanismo chiave che guida lo sviluppo e la progressione della malattia renale nell'obesità è la disfunzione endoteliale e la fibrosi tubulo interstiziale associata.

Purtroppo le strategie specificamente mirate alla fibrosi renale non hanno evidenziato risultati significativi: tuttavia molti dati sperimentali suggeriscono che l'esercizio fisico, e la conseguente riduzione della infiammazione e dello stress ossidativo, la correzione della uricemia e la modifica della risposta mineralcorticoida potrebbero migliorare la fibrosi tubulo-inter-

stiziale e mitigare la progressione della malattia renale in questi pazienti.<sup>40</sup>

Tra gli effetti negativi dell'obesità sulla funzione renale è stato evidenziato negli ultimi anni anche una aumentata incidenza di nefrolitiasi e neoplasie maligne. I meccanismi correlati alla nefrolitiasi sembrano essere molteplici: aumento dell'ossalato urinario, acido urico e riduzione del PH sembrano essere i fattori più facilmente coinvolti; diete iperproteiche e ipersodiche contribuirebbero all'acidificazione urinaria e alla conseguente tendenza alla calcolosi spesso aggravata dalle terapie mirate al controllo del sovrappeso stesso che aumentando l'assorbimento enterico degli ossalati ne aumentano la predisposizione di per se.<sup>41</sup>

Negli ultimi anni è stata evidenziata quindi una incrementata incidenza di tumori a cellule renali nei pazienti obesi. Numerosi studi di metanalisi hanno evidenziato una frequente correlazione positiva tra aumento del BMI e incidenza di adenocarcinomi renali, in particolare di neoplasie a cellule chiare. Questa associazione sembra essere indipendente da altri fattori di rischio noti per la neoplasia ed è stata più frequentemente osservata nelle donne nonostante sia presente una forte correlazione anche nei soggetti di sesso maschile. Sebbene i meccanismi con cui l'obesità possa influenzare la carcinogenesi renale siano poco chiari, sembrerebbero anche in questo caso coinvolti l'insulino-resistenza e alcuni fattori di crescita tra cui il IGF-1, gli steroidi sessuali e i marcatori biochimici infiammatori come l'adiponectina.<sup>42,43</sup>

## Conclusioni

Definire i *cluster* di comorbidità nei diabetici consente di identificare i pazienti a rischio aumentato di outcome sfavorevoli e di migliorare la gestione terapeutica.

In aggiunta alle modificazioni dello stile di vita, sono stati proposti interventi sociali sulla popolazione per il controllo del peso corporeo basati su cambiamenti strutturali nelle scuole, negli ambienti lavorativi, nei media e nei sistemi di cibi e bevande, nonché programmi di screening per la diagnosi precoce di Diabete mellito di tipo 2 che possano contribuire a prevenire e/o rallentare la progressione dell'aterosclerosi al fine di ritardare l'insorgenza di danno cerebrovascolare e renale.

Infine un efficace trattamento farmacologico del diabete mellito di tipo 2 ha lo scopo di ridurre la glicemia e l'emoglobina glicata, raggiungendo gli obiettivi terapeutici ed evitando la progressione della malattia e quindi la comparsa di comorbidità e riducendo la mortalità.<sup>18</sup> Tra le diverse classi di farmaci ipoglicemizzanti attualmente in uso per il trattamento dei pazienti diabetici sicuramente sono da annoverare gli agonisti del glucagon like peptide 1 (GLP-1) e gli

inibitori del cotrasportatore di sodio-glucosio 2 (SGLT2) o gliofozine; in particolare Liraglutide<sup>19</sup> ed Empaglifozin,<sup>20</sup> hanno mostrato effetti favorevoli su fattori di rischio cardiovascolari quali il peso corporeo e la pressione arteriosa con una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori e di mortalità cardiovascolare e una significativa riduzione della progressione del danno renale.

Trattare in maniera adeguata ed efficace non solo il diabete ma anche l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e l'obesità diventa quindi imperativo e fondamentale per ridurre l'incidenza e migliorare la prognosi globale del paziente diabetico con comorbidità.

## Bibliografia

1. Druss BG, Marcus SC, Olfson M, et al. Comparing the national economic burden of five chronic conditions. *Health Aff (Millwood)* 2001;20:233-241.
2. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med* 2002;162:2269-76.
3. Gilmer TP, O'Connor PJ, Rush WA, et al. Predictors of health care costs in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:59-64.
4. Zulman DM, Asch SM, Martins SB, et al. Quality of care for patients with multiple chronic conditions: the role of comorbidity interrelatedness. *J Gen Intern Med* 2014;29:529-37.
5. Aung E, Donald BA(Hons), Coll J, et al. The impact of concordant and discordant comorbidities on patient-assessed quality of diabetes care. *Health Expectations* 2013;18:1621-32.
6. Pentakota SR, Rajan M, Fincke BG, et al. Does diabetes care differ by type of chronic comorbidity? an evaluation of the Piette and Kerr framework. *Diabetes Care* 2012;35:1285-92.
7. Agborsangaya, Ngwakongwi E, Lahtinen M, et al. Multimorbidity prevalence in the general population: the role of obesity in chronic diseaseclustering. *BMC Public Health* 2013;13:1161.
8. Pei-Jung L, Kent DM, Winn AN, et al. Multiple chronic conditions in type 2 diabetes mellitus: prevalence and consequences. *Am J Manag Care* 2015;21:e23-e34.
9. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: The Iowa women's health study. *Archiv Intern Med* 2000;160:2117-28.
10. Dagenais GR, Auger P, Bogaty P, et al. Increased occurrence of diabetes in people with ischemic cardiovascular disease and general and abdominal obesity. *Canad J Cardiol* 2003;19:1387-91.
11. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322.
12. Servan PR. Obesity and diabetes. *Nutr Hosp* 2013;28:138-43.
13. Scherer PE, Hill JA. Obesity, diabetes, and cardiovascular diseases: a compendium. *Circ Res* 2016;118:1703-5.

14. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253-62.
15. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:1279-90.
16. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
17. Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2007;30:1730-5.
18. Arboix A, Cendros V, Besa M, et al. Trends in risk factors, stroke subtypes and outcome. Nineteen-year data from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:509-16.
19. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a casecontrol study. *Lancet* 2010;376:112-23.
20. Arboix A, Massons J, Garcia-Eroles L, et al. Diabetes is an independent risk factor for in-hospital mortality from acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Diabetes Care* 2000;23:1527-32.
21. Umpierrez G. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
22. Jia Q, Zhao X, Wang C, et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry. *Stroke* 2011;42:2758-62.
23. van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: a cohort study. *Lancet* 2005;365:2098-104.
24. Bell DSH. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care* 1994;17:213-9.
25. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diab Rev* 1997;5:294-315.
26. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes: a systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-9.
27. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.
28. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a metaanalysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 2013;4:640-50.
29. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011;77:1126-34.
30. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, et al. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis* 2005;8:247-68.
31. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Associations/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42:2672-713.
32. Takeuchi M, Kikuchi S, Sasaki N, et al. Involvement of advanced glycation end products in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2004;1:39-46.
33. Ramasamy R, Vannucci SJ, Yan SS, et al. Advanced glycation end products and RAGE: a common thread in aging, diabetes, neurodegeneration and inflammation. *Glycobiology* 2005;15:16-28.
34. Liu CL, Lin MY, Hwang SJ, et al. Association of hyperglycemia episodes on long-term mortality in type 2 diabetes mellitus with vascular dementia: A population-based cohort study. *J Diabet Complicat* 2018 [Epub ahead of print].
35. Bezerre da Silva G, Sobral Novaes A, De Francesco Daher E, Alvim de MatoSobral S. Obesity and kidney disease. *J Bras Nefrol* 2017;39:1-9.
36. Center for Disease Control and Prevention (USA). Prevalence of Chronic Kidney Disease and Associated Risk Factors - United States, 1999-2004. *MMWR* 2007;56:161-5.
37. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 2001;59:1498-509.
38. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1453-9.
39. Diercks GF, van Boven AJ, Hillege HL, et al. Microalbuminuria is independently associated with ischaemic electrocardiographic abnormalities in a large non-diabetic population. The PREVEND (Prevention of RENal and Vascular ENdstage Disease) study. *Eur Heart J* 2000;21:1922-7.
40. Whaley-Connell A, Sowers JR. Obesity and kidney disease: from population to basic science and the search for new therapeutic targets. *Kidney Int* 2017;92:313-23.
41. Scales CD Jr., Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol* 2012;62:160-5.
42. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579-91.
43. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, et al. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014;25:2088-96.

Non-commercial use only

## Iperuricemia e gotta

Marco Giuliani, Alberto Cerasari, Leandro Sanesi

Struttura Complessa di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni, Italia

### Introduzione

Descritta per la prima volta da Ippocrate circa 2500 anni fa, l'iperuricemia cronica con depositi di urato è un disordine metabolico causato dalla formazione di cristalli di urato monosodico in seguito alla sovrassaturazione a livello dei fluidi extracellulari.<sup>1</sup> L'acido urico è il prodotto terminale del catabolismo delle purine nell'uomo dal momento che, come alcuni primati, non possiede l'enzima uricasi, capace di scindere l'acido urico in allantoina, molecola molto più idrosolubile. Le purine endogene rappresentano la principale fonte di acido urico, con incremento della produzione dipendente dall'attività sintetica e dal riciclo delle stesse. L'altra fonte, quantitativamente minore, è rappresentata dalle purine esogene, introdotte con la dieta, mentre una piccola quota è di derivazione catabolica tissutale.

L'acido urico è filtrato tutto a livello glomerulare, riassorbito nel tubulo prossimale (mediante trasportatori specifici - es. URAT 1), secreto e riassorbito di nuovo parzialmente nella porzione distale del tubulo prossimale, nella porzione ascendente dell'ansa di Henle e nei dotti collettori. L'iperuricemia è definita come l'incremento dell'acido urico circolante, che può essere determinato da una sua aumentata produzione, da una ridotta escrezione o dalla combinazione di entrambi i fattori. Viene definita da una concentrazione di acido urico plasmatico  $>6,8$  mg/dL, sebbene bisogna considerare la sua solubilità a  $37^{\circ}\text{C}$  e quindi ritenere anormale ogni uricemia oltre i  $7,0$  mg/dL. La concentrazione di acido urico nei liquidi corporei è il risultato dell'omeostasi tra ritmo di produzione e velocità di escrezione.<sup>2</sup>

Corrispondente: Marco Giuliani, Struttura Complessa di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Santa Maria di Terni, Via Tristano di Joannuccio 1, 05100 Terni, Italia.  
Tel.: +39.0744.2051.  
E-mail: marc.giuliani@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):43-52

### Epidemiologia

L'iperuricemia cronica con depositi di urato è una malattia che colpisce prevalentemente gli individui di sesso maschile di età superiore ai 35 anni, ma è osservabile anche nelle donne durante la post-menopausa e in specifiche popolazioni che comprendono i trapiantati d'organo. Per la popolazione italiana la distribuzione dei valori oscilla tra i  $6,9$  e  $7,5$  mg/dL per gli uomini e le donne in menopausa e tra i  $5,7$  e  $6,6$  mg/dL per le donne in età fertile (gli estrogeni stimolano l'escrezione di acido urico).<sup>3</sup> L'iperuricemia è presente dal 2 al 13% della popolazione adulta che si presenta a livello ambulatoriale, con evidente correlazione in base all'età ed è più frequente nei pazienti ospedalizzati.<sup>4</sup> Da alcuni decenni a questa parte la gotta sta vivendo una nuova giovinezza perché da malattia di *pochi eletti* è diventata una patologia diffusa in tutti gli strati della popolazione. Le cause di questa rilevante diffusione vanno sostanzialmente ricercate tra le seguenti: i) modificazioni delle abitudini dietetiche; ii) diffusione epidemica dell'obesità; iii) aumento dell'aspettativa di vita; iv) utilizzo di diuretici ed aspirina a basse dosi che riducono l'eliminazione di acido urico con le urine; v) maggior frequenza di patologie che favoriscono l'accumulo di acido urico, come l'insufficienza renale; vi) aumentata sopravvivenza per patologie correlate alla gotta, quali soprattutto la cardiopatia ischemica.

L'incremento della prevalenza della gotta si è verificato, in particolar modo, nella popolazione anziana: tra i 65 e i 74 anni l'aumento è stato del 40%, oltre i 75 anni del 100%.

### Eziologia e fattori di rischio

L'iperuricemia può essere classificata in primaria o secondaria, a seconda che la causa sia congenita o acquisita; esiste poi una forma cosiddetta idiopatica che non rientra in una specifica classificazione. Molto più spesso è classificata in rapporto al meccanismo fisiopatologico sottostante: i) metaboliche o da aumentata produzione; ii) renali o da alterata escrezione; iii) combinazione di entrambe (Tabella 1).

Complessivamente circa il 20% dei casi di iperuricemia cronica con depositi di urato è causata da aumentata produzione di acido urico; tra questi, meno del 2% sono correlati al deficit di uno specifico enzima. Cause secondarie di iperproduzione di acido urico includono le malattie linfoproliferative, i disordini dell'emopoiesi (anemia falciforme, talassemie) e la psoriasi diffusa. Poiché il 20% circa della popolazione è affetto da iperuricemia e solo una minima percentuale di loro sviluppa gotta, vi sono evidentemente altre cause che favoriscono questa tendenza. Tra i diversi fattori noti che possono influenzare i livelli sierici di acido urico si annoverano: i) *età e sesso*: uomini più esposti delle donne (ruolo rilevante degli estrogeni nella clearance); ii) *ereditarietà*: fino al 40% dei parenti di pazienti gottosi presenta valori elevati di acido urico; iii) *etnia*: valori più elevati si riscontrano in popolazioni quali Nuova Zelanda e Polinesia; iv) *obesità*: persone in sovrappeso od obese presentano con maggior frequenza iperuricemia; v) *dieta*: alcol e cibi ad alto contenuto di purine sembrano essere dei fattori di rischio; vi) *farmaci*: ciclosporina, n-acido nicotinico, tiazidici, furosemide ed altri diuretici dell'ansa, etambutolo, acido acetilsalicilico a basse dosi, pirazinamide.<sup>5</sup>

## Eziopatogenesi

Quando uno squilibrio tra produzione ed escrezione di acido urico determina una supersaturazione del fluido extracellulare e la deposizione di cristalli di urato monosodico, può instaurarsi un'artrite acuta in-

fiammatoria mono- o oligoarticolare. Gli attacchi infiammatori acuti nei pazienti affetti da iperuricemia cronica con depositi di urato possono originarsi da precipitazione *de novo* di microcristalli, ma spesso compaiono in seguito a traumi locali e alla frammentazione dei cristalli a partire dai depositi intra-articolari e peri-articolari preformati. Oltre ai traumi fisici, anche significative fluttuazioni dei livelli di acido urico possono far precipitare gli attacchi. Ad esempio la disidratazione, l'acidosi, il consumo di alcol e l'estesa necrosi cellulare secondaria alla chemioterapia sono tutte condizioni che possono condurre a transitori aumenti dei livelli sierici di acido urico. In alternativa, un rapido abbassamento dei livelli di acido urico determina probabilmente una parziale solubilizzazione dei frammenti di urato depositati, chiarendo potenzialmente l'associazione paradossale tra artrite in corso di iperuricemia cronica e inizio della terapia ipouricemizzante. Una volta che i cristalli di urato monosodico si sono formati e sono andati incontro a frammentazione nel liquido sinoviale, essi sono in grado di attivare il complemento, inducendo la chemiotassi dei polimorfonucleati e la fagocitosi dei cristalli che rappresentano uno stimolo infiammatorio capace di innescare, amplificare e mantenere una intensa reazione infiammatoria. Un ruolo chiave è rivestito dall'interleuchina IL-1 $\beta$ , mediatore centrale dell'infiammazione nella gotta acuta e possibile target terapeutico, e dall'inflammasoma NLRP3.<sup>1</sup>

## Presentazione clinica

L'attacco acuto di gotta è generalmente mono-articolare (60-80% dei casi) e, nella forma classica (podagra, con interessamento della prima articolazione metatarso-falangea), non dà luogo a dubbi diagnostici per la conclamata espressività del quadro flogistico, sovrapponibile a quello di un'artrite settica. Si caratterizza per la rapida insorgenza di dolore intenso, rossore, calore e tumefazione in corrispondenza dell'articolazione interessata e della cute sovrastante che appare eritematosa o purpurea, tesa e con aspetto simil-cellulitico. Il dolore ha generalmente insorgenza notturna in quanto il liquido che si accumula nell'articolazione durante il giorno viene eliminato più rapidamente dell'acido urico quando il paziente è in posizione supina, favorendo in tal modo l'aumento delle concentrazioni di quest'ultimo nel fluido interstiziale e la conseguente precipitazione dei cristalli. Il dolore peggiora progressivamente ed è spesso insopportabile, specialmente quando l'articolazione viene mobilizzata o toccata. Le articolazioni più frequentemente colpite, oltre alla prima metatarsofalangea (50% degli attacchi), sono la caviglia, le articolazioni del tarso, il ginocchio, il polso, il gomito. La sinovite acuta può manifestarsi anche a carico delle strutture peri-articolari. La borsa olecranea, i tendini

**Tabella 1. Classificazione eziopatogenetica delle iperuricemie primitive e secondaria.** (Fonte: Rugarli Medicina Interna Sistematica. 7<sup>a</sup> edizione Edra Masson 2015).

### Primitiva (30-40%)

- Da difetti molecolari indefiniti (poligenici)
  - Escrezione urinaria ridotta (90%)
  - Escrezione urinaria aumentata (10%)
- Associate a difetti enzimatici (<1%)
  - Aumento attività fosforibosilpirofosfato-sintetasi (X-linked)
  - Deficit parziale ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi, Sindrome di Kelley-Seegmiller (X-linked)

### Secondaria (60-70%)

- Da iperproduzione di acido urico
  - Deficit completo di ipoxantina-guanina-fosforibosiltransferasi, S. di Lesch-Nyhan (X-linked)
  - Aumento turnover degli acidi nucleici
  - Aumento degradazione di ATP
- Da ridotta escrezione renale
  - Nefropatie croniche (filtrazione glomerulare)
  - Farmaci (diuretici, salicilati)
  - Acidosi (secrezione tubulare)

della caviglia, le borse dell'articolazione del ginocchio sono le sedi più frequentemente interessate e possono simulare una borsite settica. I sintomi sistemici concomitanti sono generalmente lievi o assenti, anche se in alcuni pazienti può associarsi la comparsa di febbre, tachicardia, astenia e malessere generalizzato. Il soggetto colpito da artrite acuta gottosa è generalmente di sesso maschile, in sovrappeso, di età compresa tra i 30 e i 60 anni, con precedenti di abusi alimentari e alcolici, spesso con concomitante ipertensione arteriosa, iperlipidemia e obesità viscerale (sindrome metabolica).<sup>6</sup>

## Diagnosi

Il dosaggio dell'uricemia plasmatica permette la diagnosi di iperuricemia. Per discriminare una forma da iperproduzione rispetto a una forma da ridotta escrezione urinaria può essere utile la determinazione quantitativa dell'escrezione di acido urico. Considerando che nell'uomo con normale funzionalità renale l'escrezione urinaria di acido urico con dieta priva di purine è 600 mg/die, i soggetti con escrezione urinaria superiore a tale valore rientrano nella condizione da iperproduzione; la diagnosi di ridotta escrezione si ha invece nei soggetti con livelli urinari più bassi. Se il soggetto non viene sottoposto a restrizioni dietetiche, il valore di escrezione urinaria di acido urico per poter porre diagnosi differenziale è 800 mg/die. L'esordio acuto di una monoartrite infiammatoria di una articolazione degli arti inferiori è, con tutta probabilità, la manifestazione di un'iperuricemia cronica con depositi di urato. La diagnosi differenziale include l'artrite settica, la pseudogotta o condrocalcinosi (deposizione di cristalli di pirofosfato di calcio), l'artrite reattiva (malattia di Reiter), le presentazioni monoarticolari dell'artrite reumatoide o di altre artropatie infiammatorie, la malattia di Lyme, l'artrite virale e la sarcoidosi. Nel corso di attacco acuto di gotta il fluido articolare è di tipo infiammatorio, con leucociti >10.000/mmc e con più del 90% di polimorfonucleati. L'esame al microscopio a luce polarizzata del liquido sinoviale costituisce l'elemento chiave per la diagnosi. L'osservazione di cristalli intracellulari, aghiformi, con birifrangenza negativa, è patognomica ed essenziale per porre diagnosi definitiva di attacco infiammatorio acuto nel paziente con iperuricemia cronica con depositi di urato. L'uricemia non rappresenta un valido strumento diagnostico di screening, dato che molti pazienti presentano livelli normali al momento di un attacco acuto e che elevati livelli sierici di acido urico sono riscontrabili in una percentuale non trascurabile di individui che non mostrano le manifestazioni cliniche dell'iperuricemia cronica con depositi di urato. L'esame radiografico può evidenziare depositi di urati tissutali (TOFI) o le tipiche erosioni iuxta-articolari a *morso di topo* con bordi sclerotici e

margini sporgenti (segno di Martel). Il *segno del doppio contorno* documentato tramite ecografia o risonanza magnetica è tipico a livello della cartilagine articolare. Dati recenti suggeriscono che questi fenomeni si possano verificare in soggetti iperuricemici prima che esordisca il primo attacco acuto di artrite gottosa.<sup>7</sup> Conoscere questa informazione potrebbe essere utile per individuare coloro a più alto rischio di evoluzione della malattia. Dal punto di vista laboratoristico possono essere riscontrati lieve leucocitosi nel sangue periferico ed incremento degli indici di flogosi sistemica (VES, PCR, componente alfa-2 all'elettroforesi sieroproteica).

## Terapia

### Iperuricemia e *clustering*: fattori di rischio cardiovascolare

Le raccomandazioni EULAR (*Annual European Congress of Rheumatology*) del 2016 considerano l'educazione del paziente come elemento importante nella gestione della gotta, specialmente in relazione alle modificazioni degli stili di vita e all'aderenza alla terapia ipouricemizzante a lungo termine.<sup>8</sup> Due studi di coorte prospettici hanno mostrato che gli alimenti ricchi di purine, come carne e frutti di mare, sono associati a un rischio incrementato di gotta.<sup>9</sup> Numerosi studi hanno evidenziato che il consumo di alcolici si associa ad un aumentato rischio di sviluppare gotta, con un incremento del rischio dose-dipendente, con particolare correlazione con la birra (elevato contenuto purinico).<sup>10</sup> Più recentemente è stata evidenziata un'associazione tra il consumo di bevande contenenti fruttosio e l'insorgenza di gotta.<sup>11</sup> I derivati del latte sembrano avere un ruolo protettivo sulla gotta, in particolare quelli a basso contenuto di grassi: il loro consumo si associava a una riduzione del rischio di gotta in un'ampia coorte di soggetti sani.<sup>12</sup>

Particolare rilevanza viene data nella revisione EULAR 2016 al controllo di eventuali fattori di rischio e alla individuazione delle eventuali comorbidità cardiovascolari concomitanti quali iperlipidemia, ipertensione, iperglicemia, insufficienza renale, ictus, artropatie periferiche, coronaropatie, scompenso cardiaco, obesità e fumo che devono essere considerati parte integrante della gestione dei pazienti con gotta.<sup>5</sup> È nota l'associazione tra iperuricemia e manifestazioni cliniche della *sindrome metabolica* (iperlipidemia, ipertensione, diabete e insulino-resistenza ed obesità).<sup>13</sup> In un recente studio cross-sectional condotto da Nagahama *et al.* l'iperuricemia correlava positivamente con obesità, ipertensione, ipertrigliceridemia e ipercolesterolemia e ridotti livelli di HDL sia negli uomini che nelle donne.<sup>14</sup>

- Un altro studio giapponese mostrava che il cole-

sterolo totale rappresentava una correlazione indipendente con i livelli sierici di acido urico dopo aggiustamento per BMI e trigliceridemia.<sup>15</sup> Inoltre l'ipertrigliceridemia era prevalente negli individui con iperuricemia piuttosto che in quelli con ipercolesterolemia. Nello studio CARDIA (*Coronary Artery Risk Developments in Young Adults*), il colesterolo HDL era più basso tra i soggetti iperuricemici che nei normouricemici sia negli uomini che nelle donne.<sup>16</sup> Inoltre lo studio documentava come l'associazione tra iperuricemia e sindrome da insulino-resistenza poteva derivare principalmente dalla covariazione con l'adiposità e i livelli di insulinemia.<sup>17</sup>

- Numerosi studi hanno riportato che i livelli plasmatici di acido urico sono associati con l'incidenza di diabete negli uomini.<sup>18,19</sup> Cook *et al.* hanno mostrato che negli uomini inglesi di mezza età esisteva una correlazione positiva tra glicemia e concentrazioni sieriche di acido urico al di sopra della soglia di 134 mg/dL; a livelli più elevati di glucosio, l'acido urico sierico si riduceva. È stato dimostrato che l'iperglicemia amplifica l'escrezione urinaria di acido urico, verosimilmente riducendone il riassorbimento tubulare.<sup>20</sup>
- Elevati livelli sierici di acido urico predicono in maniera significativa lo sviluppo di ipertensione arteriosa e si osservano nel 25-60% circa dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale non trattata e quasi nel 90% degli adolescenti con ipertensione arteriosa sistemica di recente insorgenza.<sup>21</sup> L'acido urico penetra nelle cellule endoteliali, dove stimola l'attivazione di protein-kinasi mitogeniche, iperespressione di Cox-2, del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGF), che favoriscono la proliferazione cellulare e un danno istologico renale caratteristico definito *arteriolo-patia pre-glomerulare*. Elevati livelli di acido urico inducono parallelamente un incremento della espressione di renina iuxtaglomerulare e una riduzione della biosintesi di ossido nitrico endoteliale.<sup>22</sup> Il nostro recente studio MACISTE (Metabolic and Cardiovascular Investigation at School, Terni) effettuato su una popolazione di 414 adolescenti sani di età compresa tra 14 e 20 anni ha mostrato che gli adolescenti ipertesi presentavano valori plasmatici medi di acido urico pari a 6,2 mg/dL, mentre i soggetti non ipertesi presentavano livelli sierici medi pari a 5,5 mg/dL. Lo studio inoltre evidenziava come l'associazione tra acido urico e pressione arteriosa sistolica risultava essere statisticamente significativa nel sesso maschile, ma non nel sesso femminile, mentre non sembravano esservi differenze significative tra i due sessi per quanto concerneva la relazione tra uricemia e pressione arteriosa diastolica. La rela-

zione tra uricemia e pressione arteriosa sistolica rimaneva significativa anche considerando l'effetto confondente delle altre variabili che potevano influenzare i livelli sierici di acido urico come il sesso maschile, la funzionalità renale, l'indice di massa corporea, colesterolemia HDL ed età.

- L'iperuricemia è inoltre direttamente correlata all'ipertrofia ventricolare sinistra, alla fibrillazione atriale parossistica, allo scompenso cardiaco e agli eventi coronarici. I pazienti con scompenso cardiaco risultano iperuricemici nel 60% dei casi. In questi casi il livello di uricemia correla con la classe funzionale NYHA. La concentrazione sierica di acido urico (SUA) risulta essere un predittore indipendente di outcomes peggiori dopo aggiustamento multivariabile in pazienti con scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione (HFrEF). Oltre a riflettere potenzialmente lo stress ossidativo come conseguenza dell'attività della xantina ossidasi, l'UA può avere di per sé effetti dannosi come l'aumento dell'espressione di citochine e chemochine, induzione di infiammazione, compromissione della funzione endoteliale e attivazione del sistema renina-angiotensina.<sup>23</sup>

Concludendo è possibile affermare che le evidenze scientifiche attualmente disponibili collocano l'iperuricemia cronica con e senza deposito di urato in una posizione di assoluto rilievo nel contesto delle patologie cardiovascolari, conferendogli una responsabilità fisiopatologica certamente non trascurabile in tutte le fasi del continuum cardio-cerebro-renale. L'iperuricemia cronica, infatti, si comporta in modo non dissimile da fattori di rischio cardiovascolari tradizionali con i quali spesso si associa in una relazione stretta e inscindibile.

### Terapia attacco gottoso acuto

Colchicina e/o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), inclusi gli inibitori della ciclossigenasi inducibile (COX-2), sono farmaci di prima linea per il trattamento degli attacchi acuti di gotta. I corticosteroidi possono essere considerati un'opzione utile ed accettabile. La proposta terapeutica dovrà comunque tener conto delle comorbidità e delle controindicazioni. Il trattamento dell'attacco acuto di gotta si basa sull'impiego di FANS, colchicina orale o corticosteroidi preferibilmente entro le prime 12-24 ore dalla comparsa dei sintomi clinici.<sup>24</sup> La task force EULAR non attribuisce priorità tra queste opzioni terapeutiche in quanto mancano evidenze dirette di comparazione, ma suggerisce di considerare una terapia di combinazione (*e.g.* colchicina+FANS o colchicina + steroide) che può essere proposta per i pazienti con gotta acuta severa o quando le riacutizzazioni sono pluri-articolari. L'efficacia clinica della colchicina, ri-

petto al placebo, nella riduzione del dolore in corso di attacco gottoso acuto, è stata dimostrata da due RCT, in cui si evidenzia, a parità di risposta clinica, una minor incidenza di effetti collaterali gastrointestinali (vomito e diarrea soprattutto) per la posologia a basso dosaggio (dose di carico di 1 mg seguita 1 ora dopo da 0,5 mg a partire dal primo giorno) rispetto all'alto dosaggio.<sup>25</sup> I FANS, pur possedendo un meccanismo d'azione diverso rispetto alla colchicina, presentano un'efficacia clinica analoga a questa, sebbene non vi siano in letteratura studi testa a testa. L'aspetto maggiormente critico riguarda il profilo di sicurezza, con particolare riferimento alla tossicità gastrointestinale. Risultati di meta-analisi suggeriscono come questa possa essere minimizzata adottando strategie terapeutiche che prevedano la co-somministrazione di gastroprotettori o preferendo l'utilizzo di inibitori selettivi delle COX-2, prestando tuttavia attenzione ai pazienti che presentino comorbidità cardiovascolari.<sup>26</sup> L'impiego dei corticosteroidi (30-35 mg/die di prednisone o equivalenti per 3-5 giorni) rappresenta un'alternativa terapeutica da considerare in casi selezionati (intolleranza o controindicazione all'utilizzo di colchicina o FANS).<sup>27</sup> Uno studio di equivalenza condotto da Janssens su 118 pazienti ha evidenziato che il prednisone orale assunto per 5 giorni ha un'efficacia sovrapponibile al naprossene sulla riduzione del dolore a 90 ore e sulla disabilità.<sup>28</sup>

L'artrocentesi e l'infiltrazione intra-articolare con corticosteroide a lento rilascio (triamcinolone 10 mg) sono un trattamento efficace e sicuro dell'attacco acuto.<sup>29</sup>

Nei pazienti con attacchi frequenti e controindicazioni alla colchicina sono da considerarsi FANS e corticosteroidi sia in forma orale che iniettabili; considerare inoltre i bloccanti dell'interleuchina-1 (questi ultimi controindicati in caso di concomitante infezione per il rischio di sepsi). Due studi clinici randomizzati controllati hanno evidenziato che l'anticorpo monoclonale anti-interleuchina 1B canakinumab alla dose di 150 mg sottocute è stato superiore al trattamento con tramcinolone 40 mg nel ridurre il dolore ed è pertanto stato approvato in Europa in pazienti con controindicazioni ai FANS e/o colchicina<sup>5-30</sup> (Figura 1).

### Terapia iperuricemia cronica-fase intercritica

La terapia ipouricemizzante è indicata nei pazienti con attacchi acuti ricorrenti (>2 attacchi/anno), artropatia cronica, depositi tofacei, calcoli renali, alterazioni radiologiche tipiche della gotta ed è raccomandata alla prima diagnosi di gotta in pazienti di giovane età (<40 anni) o con elevati livelli di acido urico plasmatico (>8 mg/dL) e/o con comorbidità (insufficienza renale, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica).<sup>31,32</sup> L'obiettivo della terapia ipouricemizzante consiste nel promuovere la dissoluzione e nel prevenire la formazione dei cristalli di urato

monosodico. Ciò è possibile mantenendo i livelli di uricemia al di sotto del punto di saturazione dell'urato monosodico ( $\leq 360 \mu\text{mol/L}$  o 6 mg/dL).<sup>33</sup> In caso di gotta severa è raccomandato mantenere i livelli sierici sotto i 5 mg/dL per facilitare la più rapida dissoluzione dei cristalli. Livelli <3 mg/dL non sono raccomandati.<sup>34</sup>

L'allopurinolo è un farmaco appropriato per la terapia ipouricemizzante a lungo termine. La somministrazione andrebbe iniziata a basse dosi (100 mg/die) e aumentata, se necessario, di 100 mg ogni 2-4 settimane. Il dosaggio deve essere adattato nei pazienti con insufficienza renale. Opzioni terapeutiche alternative in caso di tossicità da allopurinolo includono l'uso di farmaci uricosurici (laddove disponibili) o di altro inibitore della xantina-ossidasi. Essendo allopurinolo principalmente escreto nelle urine, il suo metabolita ossipurinolo può accumularsi fino a raggiungere dosi tossiche nei pazienti con insufficienza renale, per cui in questi soggetti è indicato iniziare il trattamento a dosaggi più bassi (50-100 mg). Questo farmaco è una delle più comuni cause di reazioni cutanee gravi potenzialmente fatali, tra le quali la sindrome di Stevens-Johnson e la sindrome di Lyell (necrosi epidermica tossica) con un'incidenza <1%; più raramente l'allopurinolo può indurre la sindrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) chiamata anche AHS (*Allopurinol Hypersensitivity Syndrome*) caratterizzata da rash cutaneo, eosinofilia, leucocitosi, febbre, alterazione della funzionalità renale ed epatica. La mortalità associata alla AHS è superiore al 27%. A dicembre 2014 nella Rete nazionale di farmacovigilanza sono presenti 1433 segnalazioni di sospette reazioni avverse nelle quali l'allopurinolo è stato riportato come farmaco sospetto, di cui 1075 hanno coinvolto la popolazione con età maggiore di 65 anni. Il 53% delle reazioni è classificato come grave.<sup>35-37</sup>

Febuxostat è un farmaco ipouricemizzante orale a struttura non purinica di recente introduzione in commercio in Italia, che agisce inibendo selettivamente la xantina-ossidasi e rappresenta un'alternativa all'allopurinolo. Un trial clinico randomizzato (RCT) in doppio cieco della durata di 52 settimane che includeva 760 pazienti che ricevevano febuxostat 80 mg o 120 mg o allopurinolo 300 mg, ha evidenziato che, al termine del follow-up, un numero significativamente maggiore di pazienti tra quelli che ricevevano febuxostat rispetto a quelli che ricevevano allopurinolo raggiungevano livelli di uricemia  $\leq 6,0 \text{ mg/dL}$ . Un secondo RCT di fase III ha valutato efficacia e sicurezza di febuxostat 80, 120 e 240 mg contro allopurinolo 300 mg in 1072 pazienti con gotta ed iperuricemia >8 mg/dL, inclusi pazienti con insufficienza renale moderata. I pazienti con insufficienza renale (creatinina 1,5-2 mg/dL) ricevevano dosi fisse

di febuxostat 80, 120, 240 mg ma dosi ridotte di allopurinolo (100 mg). Una proporzione significativamente maggiore di pazienti trattati con febuxostat raggiungeva l'endpoint primario, definito come persistenza alle ultime 3 visite di livelli di uricemia < a 6 mg/dL. L'entità dell'effetto risultava crescere in proporzione al dosaggio. Questo studio riporta un anche un incremento del rischio di flare dose-dipendente sta-

tisticamente significativo per il dosaggio di 240 mg rispetto ad allopurinolo. Nello studio APEX, Adenuric in pazienti con insufficienza renale lieve-moderata ha dimostrato una significativa maggiore efficacia ipouricemizzante rispetto ad allopurinolo nel raggiungere l'obiettivo terapeutico di uricemia <6,0 mg/dL.<sup>38,39</sup> Recentemente l'AIFA ha diramato una nota informativa nella quale veniva documentato che in uno studio cli-

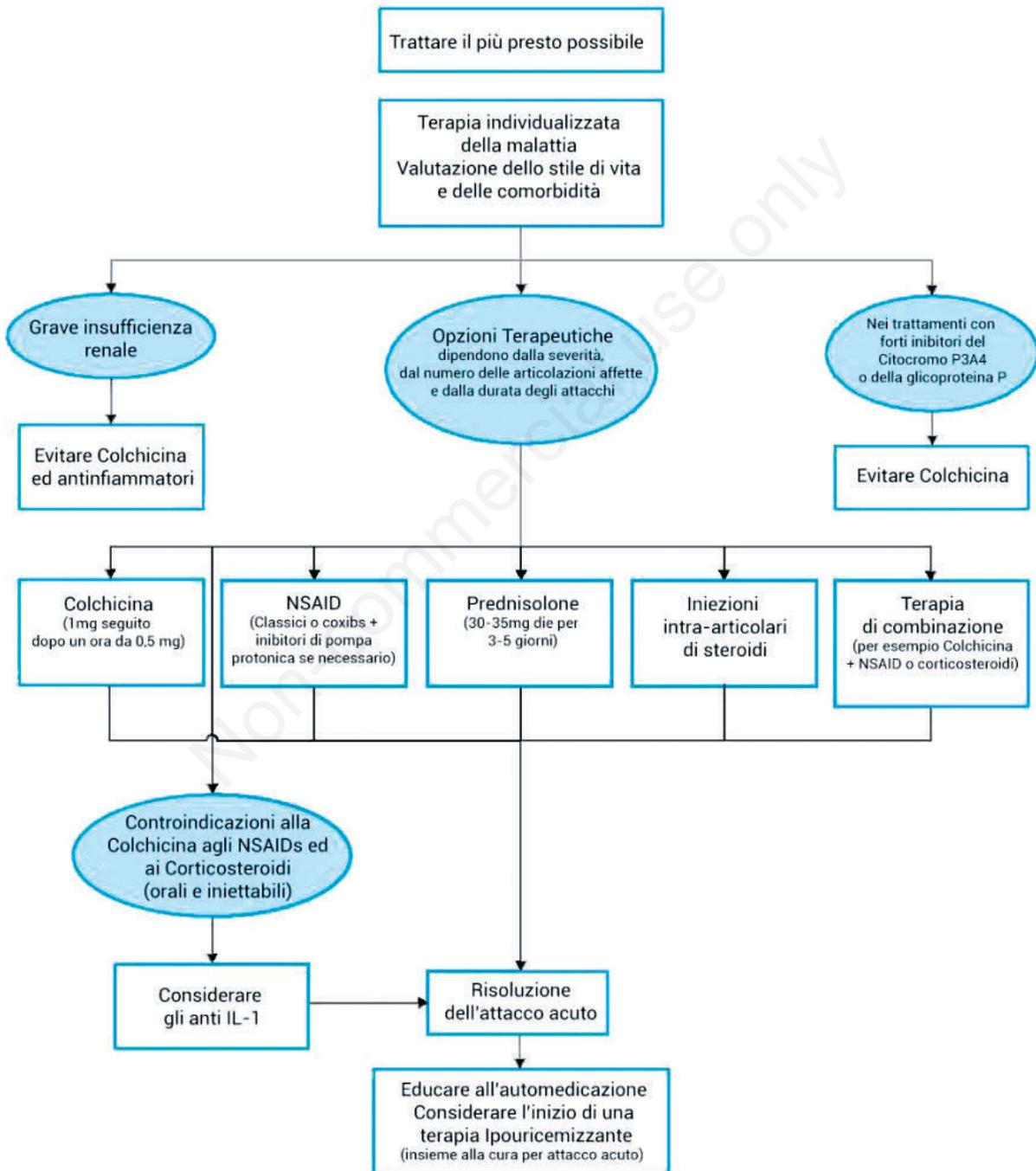
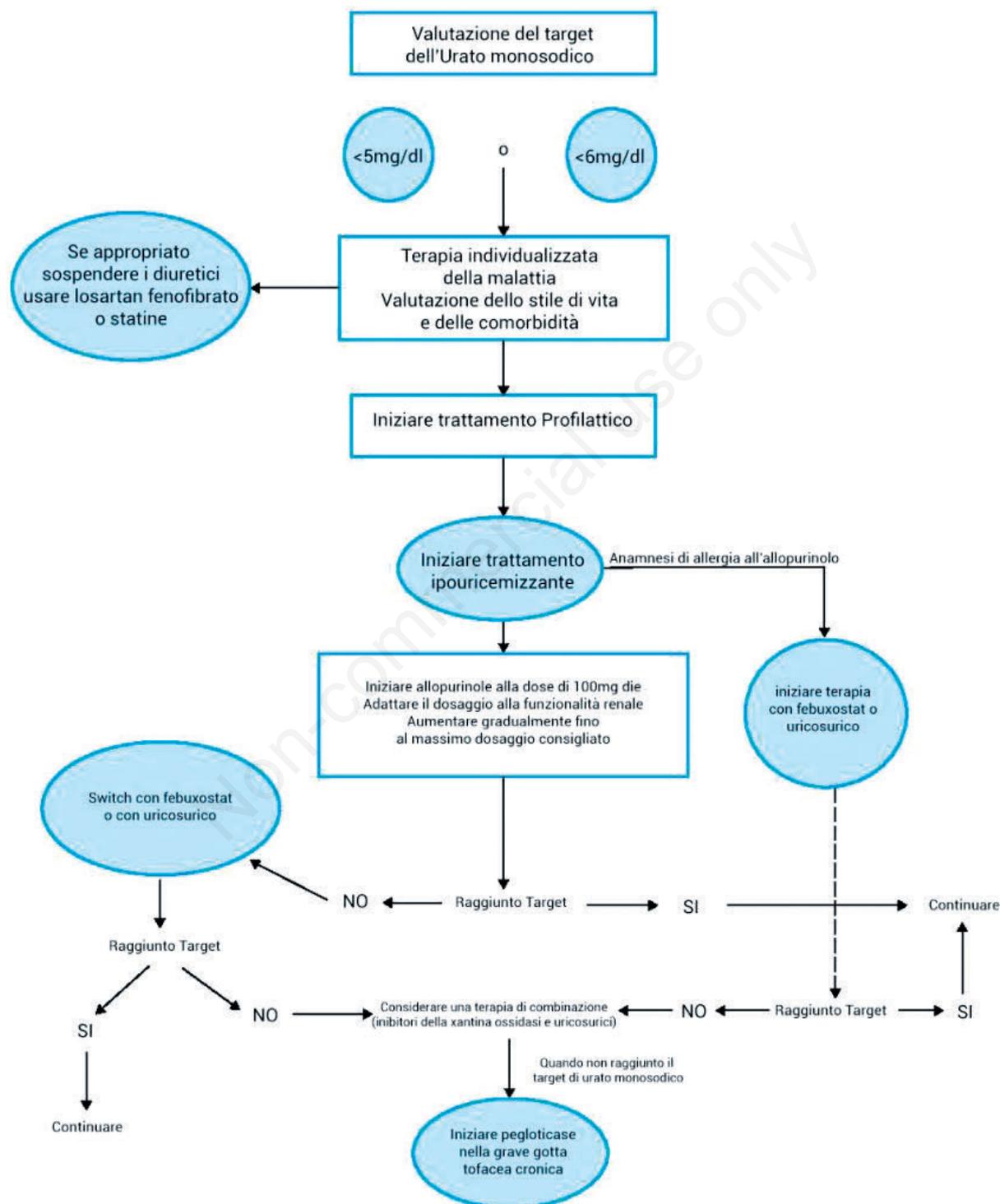


Figura 1. Raccomandazioni EULAR 2016 per la gestione dei pazienti con attacco acuto di gotta. (Fonte: Ann Rheum Dis. 2017 Jan;76(1):29-42).

nico di fase IV (studio CARES) condotto su pazienti affetti da gotta con anamnesi di malattia cardiovascolare, è stato documentato un rischio significativamente maggiore di mortalità per qualsiasi causa e di morte per cause cardiovascolari nei pazienti trattati con fe-

buxostat rispetto ai pazienti trattati con allopurinolo; pertanto il trattamento con febuxostat nei pazienti con malattia CV importante preesistente (IMA, angina instabile o ictus) deve essere evitato, tranne quando non siano disponibili altre opzioni terapeutiche adeguate.<sup>40</sup>



**Figura 2. Raccomandazioni EULAR 2016 per la terapia dell'iperuricemia nei pazienti con gotta.** (Fonte: *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):29-42).

Lenisurad, in associazione con un inibitore della xantina ossidasi, è indicato in soggetti adulti per il trattamento aggiuntivo dell'iperuricemia in pazienti con gotta (con o senza tofi) che non abbiano raggiunto livelli sierici target di acido urico con una dose adeguata di un inibitore della xantina ossidasi in monoterapia. La dose raccomandata di Lenisurad è 200 mg una volta al giorno al mattino. Dal punto di vista farmacodinamico inibisce il trasportatore di acido urico URAT1 nel rene, aumentando l'escrezione di acido urico e riducendo così il sUA. L'URAT-1 è responsabile della maggior parte del riassorbimento di acido urico filtrato dal lume tubulare renale. Inibendo l'URAT-1, Lenisurad aumenta l'escrezione di acido urico e quindi abbassa il sUA.<sup>5</sup> A causa di dati insufficienti, Lenisurad non è raccomandato in pazienti con angina instabile, insufficienza cardiaca di classe III o IV secondo la classificazione della *New York Heart Association* (NYHA), ipertensione non controllata o recente evento di infarto miocardico, ictus o trombosi venosa profonda negli ultimi 12 mesi.<sup>5</sup>

In pazienti con gotta severa e debilitante e bassa qualità di vita, in quelli che non possono raggiungere livelli sierici di acido urico a target con qualsiasi terapia al massimo dosaggio ed in combinazione, è indicato il trattamento con pegloticase. Esso è una uricasi pegilata, prodotta da un ceppo geneticamente modificato di *Escherichia coli* che catalizza l'ossidazione di acido urico in allantoina, un prodotto più idrosolubile<sup>41</sup> (Figura 2).

Se la gotta insorge in pazienti che fanno uso di diuretici dell'ansa o tiazidici andrebbero sospesi o sostituiti; nei pazienti ipertesi sono da preferire losartan o calcio-antagonisti.<sup>42</sup> L'inizio del trattamento con farmaci ipouricemizzanti può precipitare un attacco gottoso in conseguenza della rapida riduzione dei livelli sierici di acido urico che si realizza in risposta al trattamento istituito. Su tale base un trattamento profilattico è parte integrante della terapia. Nelle raccomandazioni EULAR del 2016 gli esperti indicavano l'impiego di colchicina orale (0,5-1 mg/die) e/o FANS (e.g. naprossene 250 mg bid) quale prima opzione terapeutica da adottare nella profilassi delle riacutizzazioni durante i primi 6 mesi di terapia ipouricemizzante. Anche i FANS possono essere impiegati come trattamento profilattico delle recidive di attacco gottoso acuto nei primi mesi di terapia con ipouricemizzante. L'inizio di un trattamento prolungato con FANS necessita di un corretto bilanciamento del rapporto rischio-beneficio in cui si tenga conto dei limiti prescrittivi correlati alla presenza di intolleranza gastrointestinale o di insufficienza renale oltre che della possibile tossicità cardiovascolare e gastrointestinale associata a terapie prolungate. In questi casi l'impiego di corticosteroidi a basso dosaggio per un periodo di 3-6 mesi può rappresentare una valida alternativa terapeutica.<sup>5,43,44</sup>

## Raccomandazioni salienti e messaggi chiave

L'iperuricemia è una malattia che colpisce prevalentemente gli individui di sesso maschile di età superiore ai 35 anni, ma è osservabile anche nelle donne durante la postmenopausa e in specifiche popolazioni che comprendono i trapiantati d'organo. L'attacco acuto di gotta è generalmente mono-articolare (60-80% dei casi) e, nella forma classica (podagra, con interessamento della prima articolazione metatarso-falangea) esordisce con dolore improvviso, associato a segni di flogosi articolare e dei tessuti molli circostanti. Per discriminare una forma da iperproduzione rispetto a una forma da ridotta escrezione urinaria può essere utile la determinazione quantitativa dell'escrezione di acido urico. Nel corso di attacco acuto di gotta l'osservazione di cristalli aghiformi a birifrangenza negativa al microscopio a luce polarizzata del liquido sinoviale costituisce l'elemento chiave per la diagnosi. Il trattamento dell'attacco acuto di gotta si basa sull'impiego di FANS, colchicina orale o corticosteroidi preferibilmente entro le prime 12-24 ore dalla comparsa dei sintomi clinici. La terapia ipouricemizzante è indicata nei pazienti con attacchi acuti ricorrenti (>2 attacchi/anno), artropatia cronica, depositi tofacei, calcoli renali, alterazioni radiologiche tipiche della gotta ed è raccomandata alla prima diagnosi di gotta in pazienti di giovane età (<40 anni) o con elevati livelli di acido urico plasmatico (>8 mg/dL) e/o con comorbidità al fine di ottenere livelli sierici di acido urico <6 mg/dL nella maggior parte dei casi e <5 mg/dL in caso di gotta severa. I farmaci approvati sono allopurinolo, febuxostat (come alternativa o in caso di insufficienza renale) e, nei casi di gotta refrattaria o non raggiungimento del target terapeutico, possibile associazione con uricosurici o Lenisurad oppure Pegloticase in monoterapia se grave disabilità legata alla gotta e/o fallimento della terapia di combinazione.

## Bibliografia

1. Hershfield MS. Gout and uric acid metabolism. In Goldman L, Bennet JC: Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. pp 1541-8.
2. Rugarli. Medicina Interna Sistemica; 7°ed. EDRA Masson; 2015.
3. Hak AE, Choi HK. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women - the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R116.
4. Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther* 2010;12:223.
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis* 2017;76:29-42.
6. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-28.

7. Schumacher HR Jr. Cristal deposition arthropaties. In: Goldman L, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine, 21st ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000. pp 1548-50.
8. Roddy E, Choi HK. Epidemiology of gout. *Rheum Dis Clin North Am* 2014;40:155-75.
9. Zhang Y, Chen C, Choi H, et al. Purine-rich foods intake and recurrent gout attacks. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1448-53.
10. Zhang Y, Woods R, Chaisson CE, et al. Alcohol consumption as a trigger of recurrent gout attacks. *Am J Med* 2006;119:800.
11. Choi HK, Curhan G. Soft drinks, fructose consumption, and the risk of gout in men: prospective cohort study. *BMJ* 2008;336:309-12.
12. Dalbeth N, Wong S, Gamble GD, et al. Acute effect of milk on serum urate concentrations: a randomised controlled crossover trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1677-82.
13. Clarson LE, Hider SL, Belcher J, et al. Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK clinical practice research datalink. *Ann Rheum Dis* 2015;74:642-7.
14. Nagahama K, Kunitoshi Iseki, Taku I, et al. Hyperuricemia and Cardiovascular Risk Factor Clustering in a Screened Cohort of Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27:4.
15. Kono S, Shinchi K, Imanishi K, et al. Behavioural and biological correlates of serum uric acid: a study of self-defense officials in Japan. *Int J Epidemiol* 1994;23:517-22.
16. Yamashita S, Matsuzawa Y, Tokunaga K, et al. Studies on the impaired metabolism of uric acid in obese subjects: marked reduction of renal urate excretion and its improvement by a low-calorie diet. *Int J Obes* 1986;10:255-64.
17. Rathmann W, Funkhouser E, Dyer AR, Roseman JM. Relations of hyperuricemia with the various components of the insulin resistance syndrome in young black and white adults: the CARDIA study: Coronary Artery Risk Developments in Young Adults. *Ann Epidemiol* 1998;8:250-61.
18. Herman JB, Goldbourt U. Uric acid and diabetes: observations in population study. *Lancet* 1982;2:240-3.
19. Zalokar J, Lellouch J, Claude JR, Kuntz D. Serum uric acid in 23,923 men and gout in a subsample of 4,257 men in France. *J Chronic Dis* 1972;25:305-12.
20. Cook DG, Shaper AG, Thelle DS, Whitehead TP. Serum uric acid, serum glucose and diabetes: relationship in a population study. *Postgrad Med J* 1986;62:1001-6.
21. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA*. 2008 Aug 27;300(8):924-32.
22. Johnson RJ, Segal MS et al. Essential Hypertension, Progressive Renal Disease, and Uric Acid: A Pathogenetic Link? *JASN* July 2005, 16 (7) 1909-1919.
23. Mogensen UM, Kober I, Jhund PS, et al. Sacubitril/Valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM HF. *Eur J Heart Fail* 2017 [Epub ahead of print].
24. Terkeltaub RA. Colchicine update: 2008. *Semin Arthritis Rheum* 2009;38:411-9.
25. Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, et al. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1060-8.
26. Van Durme CM, Wechalekar MD, Buchbinder R, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD010120.
27. Rainer TH, Cheng CH, Janssens HJ, et al. Oral prednisolone in the treatment of acute gout: a pragmatic, multicenter, double-blind, randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;164:464-71.
28. Janssens HJ, Janssen M, Van de Lisdonk EH, et al. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. *Lancet* 2008;371:1854-60.
29. Wechalekar MD, Vinik O, Schlesinger N, et al. Intra-articular glucocorticoids for acute gout. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(4):CD009920.
30. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1839-48.
31. Higgins P, Dawson J, Lees KR, et al. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Ther* 2012;30:217-26.
32. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:192-202.
33. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine* 2015;82:141-3.
34. Perez-Ruiz F, Lioté F. Lowering serum uric acid levels: what is the optimal target for improving clinical outcomes in gout? *Arthritis Rheum* 2007;57:1324-8.
35. Rees F, Jenkins W, Doherty M. Patients with gout adhere to curative treatment if informed appropriately: proof-of-concept observational study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:826-30.
36. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum* 2012;64:2529-36.
37. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:25-32.
38. Becker 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.
39. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R63.
40. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES investigators. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018; 378:1200-10.
41. Sundry JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA* 2011;306: 711-20.

42. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, et al. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ* 2012;344:d8190.
43. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and anti-inflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1447-61.
44. Borstad GC, Bryant LR, Abel MP, et al. Colchicine for prophylaxis of acute flares when initiating allopurinol for chronic gouty arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:2429-32.

Non-commercial use only

## Ictus ischemico

Tiziana Ciarambino

Dirigente Medico Medicina Interna, Ospedale Clinicizzato Marcianise, ASL Caserta, Italia

### Epidemiologia

L'ictus cerebrale costituisce la seconda causa di morte e la terza causa di disabilità a livello mondiale, e la prima causa di disabilità negli anziani. Nel 35% dei pazienti colpiti da ictus, globalmente considerati, residua una disabilità grave. A livello mondiale, la prevalenza è pari al 4,9% per l'ictus ischemico ed al 1,9% per l'ictus emorragico. In Italia, la prevalenza generale dell'ictus cerebrale è pari a 6,5%. L'ictus ischemico è il principale sottotipo di ictus (80% dei casi). L'età è il maggiore fattore di rischio per l'ictus. L'incidenza di ictus aumenta con l'età e, a partire dai 55 anni, raddoppia per ogni decade. La maggior parte degli ictus si verifica dopo i 65 anni. L'età media all'esordio dell'ictus è globalmente più elevata per gli ictus ischemici.<sup>1</sup>

### Fattori di rischio

Gli studi epidemiologici hanno individuato molteplici fattori che aumentano il rischio di ictus. Per l'ischemia cerebrale i fattori di rischio:<sup>1</sup>

- *Non modificabili*: i) età; ii) fattori genetici; iii) fattori etnici; iv) storia di gravidanza patologica per eventi ostetrici negativi placentati (preeclampsia e/o disordini ipertensivi in gravidanza, perdite fetali, ridotto peso alla nascita e parto pretermine, diabete gestazionale); v) menopausa precoce.
- *Modificabili, ben documentati*: i) ipertensione arteriosa; ii) fibrillazione atriale; iii) altre cardiopatie (infarto miocardico acuto; cardiomiopatie, valvulopatie, forame ovale pervio e aneurisma del setto interatriale, placche arco aortico); iv) ipertrofia

ventricolare sinistra; v) diabete mellito; vi) dislipidemia; vii) obesità; viii) iperomocisteinemia; ix) stenosi carotidea; x) fumo di sigaretta; xi) eccessivo consumo di alcool; xii) ridotta attività fisica; xiii) dieta; xiv) anemia a cellule falciformi.

Sono stati descritti altri fattori che probabilmente aumentano il rischio di ictus ma che al momento non appaiono completamente documentati come fattori indipendenti di rischio.

Fra questi: i) emicrania; ii) sindrome metabolica; iii) sindrome delle apnee ostruttive da sonno; iv) insonnia; v) uso di contraccettivi orali; vi) terapia ormonale sostitutiva; vii) anticorpi antifosfolipidi; viii) aumento dell'apoB/apoA1 ratio; ix) aumento della lipoproteina (a) e della Lp-PLA2; x) alterazioni dei fattori dell'emostasi; xi) infiammazione e infezioni; xii) malattie infiammatorie intestinali; xiii) uso di droghe; xiv) lesioni vascolari neuroradiologicamente evidenti ma clinicamente silenti; xv) iperuricemia; xvi) eccessivo stress; xvii) orari di lavoro eccessivi (>55 ore/settimana); xviii) basso livello di istruzione; xix) condizioni socio-economiche povere; xx) depressione.

### Genere

La patologia cerebrovascolare rappresenta una delle principali cause di morbidità e mortalità nella donna, tanto che le statistiche internazionali classificano l'ictus come la quinta causa di morte nel sesso maschile, ma la terza nel sesso femminile. Gravidanza e puerperio sono associati ad aumento del rischio di eventi cerebrovascolari con incidenza variabile da 9 a 46/100.000 parti. Inoltre, cause rare di ictus sono responsabili del 5-12% di tutti i decessi materni durante la gravidanza. Una recente meta-analisi ha mostrato un aumento del rischio di ictus ischemico nelle donne con qualsiasi forma di emicrania vs donne senza emicrania. La menopausa precoce (<40 anni, o tra 40 e 45 anni), sia spontanea che chirurgica, rappresenta un fattore che aumenta di circa due volte il rischio di eventi cardiovascolari e morte prematura, in misura direttamente proporzionale alla precocità dell'insorgenza della menopausa stessa. Nell'ambito delle vasculiti isolate del sistema nervoso centrale viene riportata una prevalenza maschile nei casi descritti di angioite iso-

Corrispondente: Tiziana Ciarambino, Dirigente Medico Medicina Interna, Ospedale Clinicizzato Marcianise, ASL Caserta, Italia.  
E-mail: tiziana.ciarambino@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):53-56

lata primitiva del sistema nervoso centrale (M:F=2:1). Al contrario, la sindrome da vasocostrizione cerebrale reversibile, caratterizzata da una sintomatologia ad esordio improvviso con cefalea di intensità elevata, e/o deficit neurologici focali, e talora crisi epilettiche, ha una netta prevalenza nel genere femminile (F:M 2-10:1). Nell'ambito delle complicanze psico-cognitive dell'ictus cerebrale è stata osservata una differenza di genere nei disturbi dell'umore e comportamentali post-ictali: infatti le donne affette da ictus cerebrale hanno un rischio maggiore di sviluppare disturbi dell'umore quali ansia e depressione. Le donne hanno un esito funzionale peggiore a cinque anni dopo il primo ictus rispetto agli uomini. Alcuni studi hanno mostrato che la mortalità a 30 giorni e la frequenza di outcome sfavorevole sono significativamente più alte nelle donne rispetto agli uomini. La maggior parte delle donne presentano un minor recupero funzionale e sono meno responsive ai percorsi riabilitativi. Inoltre, in confronto ai maschi, le donne che sopravvivono all'ictus hanno una peggiore qualità di vita a tre mesi dall'evento indipendentemente dall'età e da altre caratteristiche demografiche e cliniche.<sup>1</sup>

In generale, le donne hanno una minore probabilità, rispetto agli uomini di pari età e profilo di patologia, di ricevere una terapia medica antiaggregante, ipolipemizzante e  $\beta$ -bloccante in presenza di arteriopatia periferica, ictus o coronaropatia. Purtroppo ciò si osserva anche in prevenzione primaria, dove le donne sono sottoposte a terapia anticoagulante orale meno frequentemente rispetto agli uomini. Anche la resistenza all'aspirina sembrerebbe essere globalmente più frequente nelle donne. Dati di una meta-analisi relativa alle differenze di genere in efficacia e sicurezza della terapia anticoagulante orale in soggetti con FA non valvolare, comprendente sia gli anticoagulanti inibitori della vitamina K (VKA) che gli anticoagulanti orali diretti (NAO), hanno evidenziato che le donne in terapia con VKA hanno un rischio residuo significativamente maggiore degli uomini per eventi cerebrovascolari ed embolismo sistemico (OR 1,279, 95% CI 1,111 - 1,473,  $Z = -3,428$ ,  $P = 0,001$ ), probabilmente a causa di un tempo inferiore con INR in range terapeutico. Gli studi disponibili indicano un aumento inaccettabile del rischio di trasformazione emorragica se la terapia con VKA è iniziata nelle prime 48 ore, mentre la scelta di inizio dopo le prime 48 ore ed entro i primi 15 giorni va valutata su base individuale, tenendo in considerazione il rischio di recidiva cardioembolica ed i fattori di rischio per trasformazione emorragica. Non ci sono chiare evidenze per i NAO. In particolare, scarsi sono i dati sull'associazione fra antiaggreganti e NAO. Lo studio RELY ha comunque dimostrato che l'associazione con aspirina nei pazienti trattati con dabigatran aumentava il rischio emorragico del 60%.<sup>2</sup>

Il trattamento antiipertensivo è stato associato ad una riduzione significativa dell'incidenza di ictus sia nelle donne che negli uomini, indipendentemente dalla categoria di antiipertensivo usato. La sospensione del trattamento antiipertensivo porta ad un incremento del rischio di ictus maggiore nelle donne rispetto agli uomini (adjusted OR per le donne 2,5; 95% CI, 1,0-3,9; adjusted OR per gli uomini 1,4; 95% CI, 0,9-2,3). Anche le statine rientrano nello stesso schema di sottoprescrizione già evidenziato per altri farmaci, nonostante il genere femminile risponda altrettanto bene rispetto a quello maschile in termini di riduzione degli eventi vascolari. In un'analisi di una coorte di pazienti statunitensi circa l'effetto del genere nella prescrizione di statine in prevenzione secondaria, tale tendenza è stata confermata ed appare verosimilmente la causa del fatto che le donne hanno una minore probabilità degli uomini di raggiungere un livello di colesterolemia LDL <100 mg/dL. Dati di letteratura sembrerebbero indicare possibili differenze di genere nella terapia dell'ictus acuto. In particolare molteplici lavori hanno analizzato l'esistenza di una differenza di accesso alla trombolisi endovenosa legata al genere.<sup>1</sup>

## Obesità

Una meta-analisi<sup>3</sup> ed un recente studio prospettico su un pool di 98 coorti hanno dimostrato che l'eccesso ponderale, valutato dal body mass index, rappresenta un significativo fattore di rischio per l'ictus. La meta-analisi<sup>4</sup> ha indicato un aumento significativo per il rischio di ictus del 26% nei pazienti con obesità. Tali stime sono in accordo con quanto pubblicato nel successivo studio di Lu<sup>3</sup> (livello dell'evidenza 2++).

## Dieta

La relazione tra consumo di etanolo ed incidenza di ictus è descritta da una curva dose-risposta di tipo J, dove per consumi più alti (corrispondenti a più di 3-4 bicchieri di vino al giorno) si evidenzia un aumento del rischio di ictus totale ed ischemico (livello dell'evidenza 2++). Per livelli medio-alti di consumo di sale, un'assunzione di circa 5 g/die corrisponde ad un rischio di ictus di circa il 23% superiore.<sup>5</sup> I risultati di tre meta-analisi di studi prospettici<sup>6</sup> indicano che il consumo di fibra alimentare si associa a un minor rischio di ictus totale. In una meta-analisi di studi prospettici,<sup>7</sup> l'apporto alimentare di calcio attraverso latte e derivati è risultato inversamente associato al rischio di ictus ischemico e di emorragia intraparenchimale limitatamente alle popolazioni con consumo medio di calcio <700 mg/die (livello dell'evidenza 2+). Studi longitudinali hanno dimostrato che un adeguato apporto di folati con la dieta è associato ad una riduzione del rischio di ictus<sup>8,9</sup> ed in

particolare di ictus ischemico.<sup>10</sup> Quattro meta-analisi di studi prospettici<sup>11</sup> ed altri sei studi prospettici recenti<sup>12</sup> hanno dimostrato che bassi livelli plasmatici di vit. D (misurata come 25-idrossicolecalciferolo) sono associati ad un maggior rischio di ictus (livello dell'evidenza 2++). Un recente studio RCT<sup>13</sup> ha mostrato come il consumo moderato di frutta a guscio sia associato a una minore incidenza di ictus compresa fra il 6% e il 40%. Una meta-analisi di studi prospettici<sup>14</sup> non ha rilevato un significativo effetto protettivo del consumo di legumi (100 g/settimana) sul rischio di ictus (livello dell'evidenza 2++). In letteratura<sup>15</sup> è riportato un effetto protettivo del consumo di olio di oliva - in particolare extravergine - sul rischio di ictus con una riduzione del rischio che varia dal 24% al 40% nella categoria con più alto apporto di olio extravergine d'oliva (livello dell'evidenza 1+).

### Fibrillazione atriale

I dati relativi alla fibrillazione atriale (FA) provenienti dallo studio<sup>16</sup> mostrano una prevalenza maggiore negli uomini rispetto alle donne (1,1% vs 0,8%,  $P < 0,001$ ). Un'analisi di genere ha mostrato che le donne con FA non anticoagulate presentano un tasso annuale di eventi tromboembolici significativamente più elevato rispetto agli uomini (3,5% vs 1,8%; 95% CI 1,3-1,9), anche dopo la correzione per altri fattori di rischio per ictus, tra cui l'età e il diabete.<sup>1</sup>

### Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa rappresenta un importante fattore di rischio di ictus nelle donne. Dati del *National Health and Nutrition Examination Survey*<sup>17</sup> indicano che al di sotto di 45 anni di età è maggiore il numero degli uomini ipertesi rispetto alle donne; nella fascia 45-64 anni di età non ci sono differenze di genere, mentre da 65 anni in poi le donne hanno una maggiore frequenza di ipertensione arteriosa rispetto agli uomini.<sup>17</sup>

### Diabete mellito

La prevalenza di diabete mellito di tipo 2 è in significativo aumento nella donna parallelamente all'aumento di prevalenza di obesità e sovrappeso. I risultati di due meta-analisi di studi prospettici<sup>18</sup> hanno indicato una tendenza non significativa ad un aumentato rischio di ictus per un incremento dell'indice glicemico (IG) e per un'assunzione di carboidrati (CHO) >290 g/die. Diete ad alto Carico Glicemico (CG) si associano significativamente ad un incremento del rischio di ictus pari al 3% per ogni 50 U di aumento del CG.<sup>18</sup> La prevalenza di diabete mellito di tipo 2 è in

significativo aumento così come la prevalenza di obesità e sovrappeso. Dati di letteratura relativi a pazienti ambulatoriali hanno mostrato che in presenza di diabete mellito di tipo 2 l'approccio terapeutico globale di controllo dei fattori di rischio cardiovascolari è più conservativo e meno aggressivo nelle donne rispetto agli uomini. Le donne inoltre presentano valori meno favorevoli di HbA1c (<7%) rispetto agli uomini.

### HIV

Nei pazienti HIV positivi, la terapia antiretrovirale ha ridotto la mortalità ma non il rischio cardiovascolare. Tale rischio sembra essere più alto dopo l'inizio della terapia antiretrovirale, che può essere mediato dalla dislipidemia, riduzione della sensibilità insulinica e dall'aumento della redistribuzione del grasso.<sup>19</sup>

### Emicrania

Il ruolo dell'emicrania come fattore di rischio indipendente per gli eventi cardiovascolari è a tutt'oggi dibattuto, anche se un recente studio di coorte ha indicato il sottotipo *emicrania con aura* come condizione associata ad aumentato rischio di mortalità da cause cardiovascolari e da patologia coronarica. Sono stati proposti diversi meccanismi per spiegare questi riscontri. Alcuni riguardano la patologia per sé, come un più alto numero di attacchi ed una maggior durata di malattia, che sono stati associati ad un aumentato rischio di disfunzione endoteliale, aterosclerosi ed assunzione cronica di antiinfiammatori non steroidei e/o triptani. Altri meccanismi sono correlati ai fattori di rischio cardiovascolare (es. fumo) e le comorbosità (es. diabete mellito, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, obesità e dislipidemia), che appaiono maggiormente prevalenti negli emicranici rispetto alla popolazione generale.<sup>1</sup>

### Malattie reumatologiche

Le patologie cardiovascolari, quali l'infarto del miocardio, l'ictus e la vasculopatia periferica, sono correlate al livello di attività infiammatoria e, di conseguenza, possono essere associate alle forme di artrite più aggressive, in particolare all'artrite reumatoide (AR), all'artrite psoriasica (ApS) ed alla spondilite anchilosante (SpA). I pazienti con AR hanno un rischio aumentato del 30-60% di andare incontro a un evento cardiovascolare o cerebrovascolare, e l'aumento di mortalità legato a questi eventi sembra dovuto ad una progressione più rapida dell'aterosclerosi a livello delle coronarie, delle carotidi e delle arterie cerebrali.<sup>1</sup>

## Bibliografia

1. Toni D, Mangiafico S, Agostoni E, et al. Intravenous thrombolysis and intra-arterial interventions in acute ischemic stroke: Italian Stroke Organisation (ISO)-SPREAD guidelines. *Int J Stroke* 2015;10:1119-29.
2. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy - RE-LY. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *NEJM* 2009;361-12.
3. Lu Y, Hajifathalian K, Ezzati M, et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1,8 million participants. *Lancet* 2014;383:970-83.
4. Strazzullo P, D'Elia L, Cairella G, et al. HTMLDirectExcess body weight and incidence of stroke: meta-analysis of prospective studies with 2 million participants. *Stroke* 2010;41:e418-26.
5. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ* 2009;339:b4567.
6. Threapleton DE, Greenwood DC, Evans CE, et al. Dietary fiber intake and risk of first stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:1360-8.
7. Larsson SC, Virtamo J, Wolk A. Total and specific fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a prospective study. *Atherosclerosis* 2013;227:147-52.
8. Bazzano LA, He J, Ogden LG, et al. Dietary intake of folate and risk of stroke in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *National Health and Nutrition Examination Survey. Stroke* 2002;33:1183-8.
9. Cui R, Iso H, Date C, et al. Dietary folate and vitamin B6 and B12 intake in relation to mortality from cardiovascular diseases: Japan collaborative cohort study. *Stroke* 2010;41:1285-9.
10. He K, Merchant A, Rimm EB, et al. Folate, vitamin B6, and B12 intakes in relation to risk of stroke among men. *Stroke* 2004;35:169-74.
11. Brøndum-Jacobsen P, Nordestgaard BG, Schnohr P, Benn M. 25-hydroxyvitamin D and symptomatic ischemic stroke: an original study and meta-analysis. *Ann Neurol* 2013;73:38-47.
12. Welles CC, Whooley MA, Karumanchi SA, et al. Vitamin D deficiency and cardiovascular events in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Am J Epidemiol* 2014;179:1279-87.
13. Estruch R, Salas-Salvadó J. Towards an even healthier Mediterranean diet. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2013;23:1163-6.
14. Afshin A, Micha R, Khatibzadeh S, Mozaffarian D. Consumption of nuts and legumes and risk of incident ischemic heart disease, stroke, and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2014;100:278-88.
15. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:929-39.
16. Pastori D, Farcomeni A, Pignatelli P, et al. ABC (Atrial fibrillation Better Care) pathway and healthcare costs in atrial fibrillation. The ATHERO-AF study. *Am J Med* 2019 [Epub ahead of print].
17. Zhang Z, Jackson S, Merritt R, et al. Association between cardiovascular health metrics and depression among U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2014. *Ann Epidemiol* 2019 [Epub ahead of print].
18. Cai X, Wang C, Wang S, et al. carbohydrate intake, glycemic index, glycemic load, and stroke: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Asia Pac J Public Health* 2015;27:486-96.
19. Hemkens LG, Bucher HC. HIV infection and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1373-81.

## Demenza e clustering diseases

Carlo Andrea Usai,<sup>1</sup> Alessandra Filippi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SC di Medicina Interna; e <sup>2</sup>U.O. di Lungodegenza, Ospedale SS Annunziata Sassari, AOU Sassari, Italia

### Introduzione

La demenza è una patologia caratterizzata da un deterioramento di una o più funzioni cognitive (apprendimento e memoria, linguaggio, funzioni esecutive, attenzione, funzioni motorie, cognizione sociale). Il decadimento può essere lieve ed essere percepito come un peggioramento delle precedenti funzioni oppure essere grave tanto da interferire con la vita quotidiana e l'indipendenza.

La più comune causa di demenza negli adulti-anziani è rappresentata dalla malattia di Alzheimer che costituisce dal 60 all'80% dei casi.<sup>1</sup>

Il *mild cognitive impairment* (MCI) è una condizione clinica intermedia tra un normale status cognitivo ed una demenza. Il *mild cognitive impairment* è da molti considerato un precursore della demenza, allo stesso tempo può rappresentare una condizione reversibile in alcuni setting della depressione e in alcune forme farmaco-indotte.

Parallelamente all'aumento dell'età media della popolazione si assiste ad un progressivo aumento dei casi di demenza, in tale contesto demografico i clinici dovranno essere sempre più preparati ad una diagnostica precoce che si avvarrà di test per valutare il decadimento cognitivo nelle svariate modalità di presentazione clinica.

### Cause

La maggior parte dei casi di demenza è causato da malattie neurodegenerative, queste determinano tut

una serie di sindromi cliniche che appaiono in larga misura sovrapposte, tuttavia presentano alcune caratteristiche distinte.<sup>2,3</sup>

Le più comuni malattie neurodegenerative che causano demenza sono: i) la malattia di Alzheimer; ii) la malattia a corpi di Lewy; iii) la demenza fronto-temporale; iv) la demenza nella malattia di Parkinson.

Malattie neurodegenerative meno comuni quali la paralisi progressiva sopranucleare, la degenerazione cortico-basale, l'atrofia multi sistemica e la malattia di Huntington possono essere ugualmente associate alla demenza.

Una quota importante di pazienti con demenza da malattia di Alzheimer hanno una concomitante malattia cerebrovascolare, fra questi valori di prevalenza particolarmente elevati si rilevano nei soggetti di razza nera, nei pazienti ipertesi e diabetici.<sup>4</sup>

Tuttavia la demenza può riconoscere più cause simultanee, specialmente nelle persone anziane, peraltro alcune patologie croniche molto comuni quali lo scompenso cardiaco e l'insufficienza renale possono essere dei fattori peggiorativi noti nei pazienti con demenza; quando una o più cause sono alla base della comparsa della demenza si parla di forme *miste*, fra questa la più comune comprende la malattia di Alzheimer e la demenza vascolare.

### Presentazione clinica

La maggior parte dei pazienti con demenza non si presenta con un'autocoscienza della perdita di memoria, spesso sono i familiari che portano il problema all'attenzione dei medici; tuttavia i membri familiari spesso riconoscono solo tardivamente i segni della demenza che imputano più comunemente *all'avanzare dell'età*.<sup>5,6</sup>

Uno degli aspetti essenziali della demenza è che il declino cognitivo rappresenta un cambiamento rispetto alla situazione preesistente, talora cambiamenti nelle abitudini quotidiane quali smettere di guidare l'automobile o rinunciare a gestire le finanze possono rappresentare delle spie che possono precedere la diagnosi anche di anni.

Le dimenticanze costituiscono il sintomo principale, in aggiunta nei pazienti con demenza possono

Corrispondente: Carlo Andrea Usai, SC Medicina Interna, Ospedale SS Annunziata Sassari, AOU Sassari, Italia.  
E-mail: carlo.usai@aousassari.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):57-60

essere alterati una o più delle seguenti capacità: i) conservare nuove informazioni; ii) gestire compiti complessi; iii) ragionare; iv) abilità spaziali ed orientamento; v) linguaggio; vi) comportamenti.

La malattia di Alzheimer e la demenza su base vascolare comprendono la maggior parte dei casi e, pertanto, in assenza di altri sintomi specifici, spesso vengono diagnosticate in maniera presunta.

Esistono tutta una serie di cause che determinano demenza che associano al classico decadimento cognitivo tutta una serie di altre manifestazioni neurologiche, nelle fasi precoci di queste malattie non è semplice la diagnosi differenziale.

Le condizioni cliniche che includono sintomi legati al parkinsonismo (tremore, bradicinesia, rigidità, instabilità posturale) associati alla demenza sono: i) *la malattia a corpi di Lewy e la malattia di Parkinson con demenza*: La malattia a corpi di Lewy produce un graduale progressivo deficit delle funzioni cognitive associato ad un parkinsonismo motorio; la presenza di disordini della fase REM del sonno, di allucinazioni visive, di fluttuazioni nel livello di coscienza, di prevalenti disturbi a carico dell'ambito visuospatiale fa propendere la diagnosi verso tale condizione patologica; ii) *la paralisi sopranucleare progressiva*, rara condizione che comprende demenza e sintomi di parkinsonismo, caratterizzati soprattutto da disturbi nella stabilità della marcia e del comportamento; iii) *l'atrofia multi sistemica*; iv) *la degenerazione corticobasale*.

Esistono oggi alcuni quadri clinici propri del paziente anziano *fragile* che ritroviamo sempre più frequentemente nei reparti di medicina interna che devono essere attentamente distinti della demenza e sono i quadri clinico che comprendono il delirium e la depressione, seppure in certi pazienti tali condizioni cliniche possano coesistere con la demenza.<sup>7</sup>

La Figura 1 mostra che i pazienti con demenza sono stati più spesso diagnosticati con insufficienza cardiaca e depressione, insufficienza cardiaca e ictus e depressione e ictus (rapporti 3,9, 3,5 e 3,3, rispettivamente). C'erano quattro malattie terzine con rapporti tra 2,5 e 3,0. La maggior parte dei quartetti inclusi l'ictus e la depressione più un'ulteriore malattia avevano prevalenza rapporti intorno a 3,5. Il quartetto depressione-ictus-diabete-demenza, aveva un rapporto di 6,2 (tasso di prevalenza 0,9%).

Questo studio ha dimostrato che la multimorbidità è la regola piuttosto che la eccezione nelle cure primarie; non solo per pazienti di età pari o superiore a 70 anni, ma anche per i pazienti di età compresa tra 55 e 69 anni, pari all'83% (di quelli diagnosticati con una malattia cronica) presentava problemi multimorbidi in generale. La multimorbidità non è limitata alle coppie di malattie, ma spesso è costituito da schemi più estesi (ad esempio triplete, quartetti) di malattie

croniche. Questi modelli si riferiscono a bisogni di cura complicati che potranno richiedere un cambiamento nella gestione della pratica generale.<sup>8</sup>

La *demenza su base vascolare* riconosce un tipo di demenza che è primariamente determinato da una malattia cerebrovascolare e da un ridotto flusso sanguigno cerebrale, in questi pazienti deve esistere un rapporto causa-effetto tra la condizione cerebrovascolare e la demenza.<sup>9</sup>

La neuroimaging ha ampiamente migliorato la capacità di indagare e ritrovare tale condizione patologica sia nelle forme di stroke conclamato che nelle forme silenti.

È importante sottolineare che la demenza su base vascolare è una sindrome e non una malattia; infatti la demenza su base vascolare può essere determinata da tutte quelle condizioni cerebro e cardiovascolari che conducono al danno vascolare cerebrale o alla sua disfunzione, comprendenti tutte le cause di stroke ischemico (cardioembolismo, malattia aterosclerotica diffusa, malattia cerebrale dei piccoli vasi) o di stroke emorragico.

Come nel diabete complicato dal danno d'organo, così anche nella demenza su base vascolare troviamo tutti i *fattori di rischio* per lo stroke (essendo questo la causa principale della demenza vascolare), che sono in larga parte le patologie presentate nel diagramma precedente, fra questi segnaliamo:<sup>10</sup> i) l'età avanzata; ii) l'ipertensione; iii) il diabete mellito; iv) gli elevati valori di colesterolo; v) la scarsa attività fisica; vi) il BMI basso o elevato; vii) il fumo di sigaretta; viii) la malattia aterosclerotica coronarica; ix) la fibrillazione atriale.

La demenza può comparire sia prima che dopo un evento cerebrovascolare. Infatti esistono dei fattori di

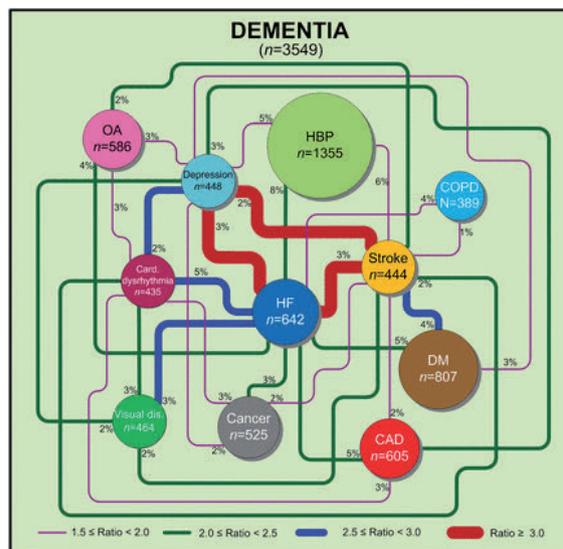


Figura 1. Demenza e clustering diseases.<sup>8</sup>

rischio che possono favorire nuovi casi di demenza dopo lo stroke e aiutano nell'orientamento diagnostico. Questi includono: i) fattori di rischio prestroke (già indicati in precedenza); ii) fattori legati allo stroke stesso (emorragie intracerebrali, afasia, localizzazione emisferica sinistra, multipli o ricorrenti strokes); iii) complicazioni post-stroke (incontinenza, confusione, convulsioni); iv) bassa riserva cerebrale.

## Conclusioni

È ben evidente come anche nella demenza lo spettro di patologie correlate sia variegato con alcune relazioni importanti che riguardano anche in questo caso la patologia su base metabolica anche se non è da sottovalutare il ruolo delle apnee ostruttive.

È importante rimarcare in questi pazienti il ruolo della sindrome depressiva, che come visto in altri cluster, per esempio quello della BPCO, aumenta di gran lunga la mortalità di questi individui.

Pertanto il messaggio principale riguarda l'importanza di una valutazione globale del nostro paziente sulla base dei cluster di patologia, andando oltre la singola patologia e valutando quelle condizioni morbose latenti che talvolta sono difficili da diagnosticare ma che se individuate precocemente possono migliorare le prospettive terapeutiche di questi pazienti e la loro prognosi futura.

## Bibliografia

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition (DSM-5). Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
2. Knopman DS, Boeve BF, Petersen RC. Essentials of the proper diagnosis of mild cognitive impairment, dementia and subtypes of dementia. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1290.
3. Caselli RJ. Current issues in the diagnosis and management of dementia. *Semin Neurol* 2003;23:231.
4. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, et al. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years old or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:720.
5. Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant versus individual's complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology* 2000;55:1724.
6. Wang PN, Wang SJ, Fuh JL, et al. Subjective memory complaint in relation to cognitive performance and depression: a longitudinal study of a rural Chinese population. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:295.
7. Jorm AF, Fratiglioni L, Winblad B. Differential diagnosis in dementia. Principal components analysis of clinical data from a population survey. *Arch Neurol* 1993;50:72.
8. Sinnigea J, Korevaara JC, Westerb GP, et al. Multimorbidity patterns in a primary care population aged 55 years and over. *Fam Pract* 2015;32:5.
9. Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicenter, community-based population in England and Wales. *Neuropathology Group of the medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Lancet* 2001;357:169.
10. Hebert R, Lindsay J, Verreault R, et al. Vascular dementia: incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. *Stroke* 2000;31:1487.

Non-commercial use only

# Depressione come malattia sistemica

Daniela Tirota

Medicina di Cattolica, Ospedale Cervesi, AUSL Romagna, Italia

## Introduzione

La depressione è una malattia eterogenea, inclusiva di diverse forme, che possono condividere un fenotipo simile, ma eziologie differenti. Nella sua ampia gamma di presentazione, è un'affezione comune, con una prevalenza del 16% negli adulti; al contrario, solo il 42% dei depressi riceve un trattamento adeguato. Si stima che la prevalenza della depressione sia considerevolmente elevata nelle strutture di assistenza primaria e di medicina interna, probabilmente perché la depressione è fortemente associata a malattie fisiche croniche (ipertensione, malattia coronarica, diabete, malattia cerebrovascolare, malattia renale allo stadio terminale, malattia polmonare ostruttiva cronica, sindromi dolorose croniche e insufficienza cardiaca congestizia), tanto che la maggior parte dei riscontri e della gestione della depressione si verifica ormai nei reparti di assistenza primaria, piuttosto che in quelli psichiatrici.

Nel presente articolo vengono trattati l'associazione, spesso bidirezionale, tra depressione e comorbidità, i meccanismi fisiopatologici e le implicazioni prognostiche.

## Epidemiologica nella popolazione generale e nei reparti di medicina interna

### Definizione

La depressione è una malattia eterogenea, inclusiva di diverse forme, che possono condividere un fenotipo simile, ma eziologie differenti.<sup>1</sup> L'episodio depressivo maggiore (MDE) è la forma più comunemente studiata. Secondo la Classificazione Diagnostica e Statistica dei

Disturbi Mentali, quarta edizione (DSM-IV), la depressione è caratterizzata dalla presenza di umore depresso o perdita di piacere/ interesse per la maggior parte della giornata nelle ultime 2 settimane; compromissione clinicamente significativa; più almeno 5 sintomi aggiuntivi (come cambiamenti nell'appetito o nel sonno), persistenti per almeno 2 settimane.

La depressione comprende un'ampia serie di disturbi della salute mentale: depressione reattiva ed endogena, melanconia, depressione atipica, disturbo affettivo stagionale e distimia e presentazioni più lievi, che sono talvolta indicate come depressione minore o sottosoglia.<sup>1</sup>

Il disturbo distimico senza concomitante o pregressa depressione maggiore e la sindrome depressiva, d'altro canto, spesso non sono riconosciuti come malattie, o possono essere considerate una normale evoluzione dell'invecchiamento, a meno che l'umore disforico sia prominente.<sup>2</sup>

I pazienti con MDE, ma senza alcuna condizione di comorbidità, riportano di solito molti sintomi somatici;<sup>1</sup> distinguere i sintomi somatici derivanti dalla depressione dai sintomi derivanti dalle condizioni mediche è molto più difficile. Esistono un certo numero di meta-analisi che valutano il successo dello screening della depressione nelle strutture di assistenza primaria o in pazienti con condizioni di comorbidità, e le linee guida di screening sono state sviluppate in parte sulla base di questi risultati.<sup>1</sup>

## Epidemiologia

La depressione è un'affezione comune, con una prevalenza del 16% negli adulti; al contrario, solo il 42% dei depressi riceve un trattamento adeguato per la depressione.<sup>1</sup> Si stima che la prevalenza della depressione sia considerevolmente elevata nelle strutture di assistenza primaria: il 22% in una recente revisione sistematica,<sup>1</sup> probabilmente perché la depressione è fortemente associata a malattie fisiche croniche (ipertensione, malattia coronarica, diabete, malattia cerebrovascolare, malattia renale allo stadio terminale, malattia polmonare ostruttiva cronica, sindromi dolorose croniche e insufficienza cardiaca congestizia), tanto che la maggior parte dei riscontri e della gestione

Corrispondente: Daniela Tirota, Medicina di Cattolica, Ospedale Cervesi, AUSL Romagna, Italia.  
E-mail: danitirota@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):61-76

della depressione si verifica ormai nei reparti di assistenza primaria, piuttosto che in quelli psichiatrici.<sup>1,3</sup> Per questi motivi, rilevare e trattare adeguatamente la depressione stanno diventando elementi chiave dell'erogazione delle cure.

La depressione sembra correlata ad un effetto maggiore sullo stato di salute generale rispetto all'angina, all'artrite, all'asma o al diabete<sup>4</sup> ed è previsto che sarà la seconda causa di disabilità a livello mondiale nei paesi sviluppati entro il 2020.<sup>1</sup>

Alcuni pazienti sono a maggior rischio di depressione: i) pazienti con altri disturbi psichiatrici, tra cui abuso di sostanze, pazienti con una storia familiare di depressione; ii) disoccupati o con basso livello socioeconomico; iii) le donne; iv) vi è controversia sul fatto che diversi gruppi o etnie minoritarie abbiano una prevalenza più o meno elevata di depressione.<sup>1</sup>

Nuovi approcci di studio esaminano i dati di genotipizzazione per identificare variazioni specifiche tra casi e controlli.

Rispetto alla genotipizzazione, il sequenziamento dell'intero genoma (WGS) consente il rilevamento di singole mutazioni.<sup>5</sup>

I tassi di prevalenza della depressione sono doppi o più alti nei pazienti con malattia coronarica, diabete e altre condizioni mediche croniche. Uno studio recente ha esaminato la prevalenza della depressione in 10.500 pazienti con malattia cronica e in 19.460 pazienti sani e ha rilevato che i pazienti con malattia cronica erano 2,6 volte più soggetti a depressione.<sup>6</sup> I tassi di depressione erano particolarmente elevati nei pazienti con insufficienza renale allo stadio terminale, malattia polmonare ostruttiva cronica e malattia cerebrovascolare. Un altro studio sulla prevalenza della depressione in 245.400 pazienti provenienti da 60 paesi ha rilevato che nei pazienti con 2 o più patologie croniche la prevalenza della depressione era del 23%, mentre nei pazienti senza malattia cronica del 3,2%.<sup>7</sup>

I disturbi depressivi sono sovrarappresentati tra i pazienti ricoverati in unità non psichiatriche di ospedali generali, ma la maggior parte dei pazienti depressi non sono identificati in questo contesto. Il ricovero in ospedale offre l'opportunità di identificare e iniziare il trattamento per la depressione. Da una revisione sistematica degli studi di prevalenza pubblicati in tutte le lingue, che hanno utilizzato interviste diagnostiche di pazienti ospedalizzati in reparti internistici e hanno soddisfatto i criteri di base di qualità metodologica, i 31 studi incentrati su pazienti ospedalieri medici e chirurgici hanno riportato stime di prevalenza variabili dal 5% al 34%, con eterogeneità statisticamente significativa. La media delle prevalenze segnalate è del 12% (IC 95% 10-15).<sup>2</sup>

Pochi studi hanno utilizzato strumenti standardizzati e ampie interviste cliniche da parte di psichiatri esperti nel valutare la depressione. Un'indagine ha ri-

guardato 292 pazienti di età compresa tra i 18 e i 65 anni che sono stati ricoverati per un periodo di 6 mesi nelle unità di medicina interna degli ospedali universitari di Ginevra. Ogni paziente ha compilato un questionario autosomministrato per la depressione [*Patient Health Questionnaire: PHQ-9*]; 212 pazienti sono stati anche valutati con la modalità diagnostica del DSM-IV e la scala di valutazione della depressione di Hamilton; entrambe le valutazioni erano in cieco. Le interviste cliniche psichiatriche hanno identificato un'alta percentuale (26,9%, 37% tra le donne) di disturbi depressivi per tutte le diagnosi; l'11,3% (17,3% tra le donne) dei pazienti ha soddisfatto i criteri del DSM-IV per la depressione maggiore. Eppure i medici nell'unità di medicina interna avevano identificato solo circa la metà dei pazienti depressi; al momento dell'esame psichiatrico e meno di uno su quattro pazienti stava ricevendo una terapia antidepressiva. I risultati confermano che il mancato rilevamento e trattamento della depressione è un grave problema di salute tra i pazienti ricoverati in ospedale.<sup>8,9</sup>

Al riguardo già nel 2002 la US Force Task Force (USPSTF) degli Stati Uniti pubblicò la sua prima linea guida raccomandando che lo screening della depressione fosse condotto regolarmente in *setting* di cure primarie, con maggiori risultati seguendo un approccio integrato.<sup>10</sup>

In una revisione sulla depressione nel contesto di malattia medica<sup>11</sup> si conclude che, sebbene la depressione maggiore nel paziente con comorbidità crei ulteriore debilitazione in molte condizioni di malattia, il suo trattamento non ha un impatto maggiore sui risultati medici. Questi ricercatori riconoscono che trattare la depressione maggiore solo una volta che si è sviluppata potrebbe essere *troppo tardi nel gioco di invertire la rotta*, mentre dovrebbero esserci maggiori sforzi preventivi per affrontare i fattori di stress psicosociale nei pazienti più a rischio per lo sviluppo di depressione maggiore.

Tuttavia, altri ricercatori sostengono che, in molte situazioni, sintomi depressivi subsindromici e sottosoglia sono manifestazioni non patologiche di difficoltà nel far fronte a fattori di stress specifici per malattia, che incidono sulla capacità di un individuo di gestire la propria patologia.<sup>12-15</sup> La difficoltà, per esempio, del controllo glicemico, si manifesta con sintomi depressivi, anche a bassi livelli. La Figura 1 mostra alcune delle condizioni mediche più frequentemente associate a depressione.

### Congruenza e correlazioni delle diverse patologie con la malattia indice: fisiopatologia

La depressione è fortemente associata a malattie fisiche croniche, in primis ipertensione, malattia coronarica, diabete, malattia cerebrovascolare, malattia

renale allo stadio terminale, malattia polmonare ostruttiva cronica, sindromi dolorose croniche, insufficienza cardiaca congestizia, neoplasie.

### Depressione vascolare

La malattia cerebrovascolare (CVD) può coesistere con forme di depressione, così come di angoscia. La depressione vascolare, la categoria principale di *depressione mascherata* è caratterizzata da anedonia, tristezza, e ritiro sociale, fino a deterioramento cognitivo ed al ritardo psicomotorio.

La letteratura rivela che l'eziologia è legata alla CVD e la risonanza magnetica encefalo evidenzia lesioni in corrispondenza dei circuiti caudati frontali, che sono associati all'avanzamento dell'età<sup>16-18</sup> e possono essere prevalenti in contesti di stress ed in presenza di un supporto sociale inadeguato. Nell'eziologia vascolare, l'infiammazione cronica (dovuta a concomitanza di obesità, diabete, sindrome metabolica e malattie vascolari) crea effetti di feedback perniciosi, che coinvolgono generazioni di citochine proinfiammatorie, che contribuiscono alla depressione vascolare. È noto che le citochine proinfiammatorie come l'interleuchina IL-1 possano generare tristezza, alessitimia (bassa auto-consapevolezza emotiva) nel contesto della disregolazione vascolare.

### Diabete mellito

Esistono prove che il diabete possa rappresentare un fattore di rischio significativo per le lesioni della sostanza bianca. Sintomi depressivi sono stati preceduti da piccole lesioni, ma non da più grandi infarti dei gangli della base, suggerendo un'associazione con l'aterosclerosi vascolare dei piccoli vasi, come per il diabete e l'ipertensione. Il diabete può scatenare episodi di iperglicemia, che precipita il danno endoteliale e vascolare per aumento della cellula muscolare liscia e la disfunzione piastrinica, ed aumentare gli acidi grassi liberi, l'insulino-resistenza, ed il deterioramento cognitivo.

Il diabete aumenta il rischio di sviluppo di demenza vascolare, così come di morbo di Alzheimer (che può essere influenzato da fattori vascolari).

### Obesità

Allo stesso modo, l'obesità aumenta il rischio di sviluppo demenza tardiva. L'obesità e il diabete potrebbero avere percorsi simili nel contribuire alla demenza tardiva in quanto entrambe le condizioni sono associate a fibrillazione atriale, in parte attraverso il loro ruolo nella precipitazione dell'apnea ostruttiva del sonno. Gli effetti specifici di obesità e diabete possono aggravare condizioni vascolari preesistenti sui piccoli vasi aterosclerosi, come l'ipertensione.

Tutto ciò porta ad ipotizzare che alcuni sintomi depressivi e la depressione vascolare possano essere più prominenti quando l'eccesso di peso e/o il diabete sono condizioni concomitanti.

La letteratura neuropsichiatrica rivela un'interessante vena di lavoro sull'alessitimia (cioè, l'incapacità di descrivere e identificare le proprie emozioni, correlata a ridotta consapevolezza interiore della condizione fisiologica del corpo). Ci sono prove, inclusa quella di studi di cervelli in neuroimaging<sup>2</sup> che l'alessitimia riduca la consapevolezza della sensazione corporea nell'attività nervosa autonoma, in particolare nell'intestino, che può portare all'ipertensione. L'incapacità di monitorare l'omeostasi corporea in termini di percezioni di sazietà può minare il controllo glicemico, precipitare l'ipoglicemia ed aumentare i rischi per l'obesità e il diabete, compreso il diabete nella sindrome metabolica, a condizioni *cluster* di anomalie metaboliche, ipertensione, e obesità.

### Relazioni tra alessitimia e depressione vascolare

La definizione stessa di alessitimia suggerisce che è probabile che essa si sovrapponga alla depressione mascherata, caratterizzata da umore disforico, poiché le condizioni hanno in comune una mancanza di emo-

Malattia di Alzheimer	HIV/AIDS
Neoplasia	Iperprolattinemia
Cardiopatìa	Iperensione
Sindrome della stanchezza cronica	Iperitiroidismo/Ipotiroidismo
Bronchite cronica ostruttiva	Iposurrenalismo
Dolore cronico	Sclerosi multipla
Malattia di Cushing	Malattie associate a farmaci
Deficit di vitamina B, folati, ferro, minerali	Malattie neurologiche
Diabete mellito	Parkinson
Fibromialgia	Artrite reumatoide
Malattie gastrointestinali	Stroke

Figura 1. Condizioni mediche più frequentemente associate a depressione.

zioni. Da revisione meta-analitica di 19 studi sulla ridotta reattività emotiva nelle persone con depressione maggiore<sup>8</sup> è evidente che nel periodo sottosoglia, sub-sindromale o distimico i sintomi della depressione sono comuni, ma possono eludere il rilevamento in CVD, diabete e obesità. Possono riflettere considerevolmente angoscia da difficoltà nella gestione della malattia, rappresentano una condizione patologica che può indicare o precipitare la depressione clinica, o entrambi.

La ricerca dovrebbe riuscire ad identificare sottogruppi di pazienti, che hanno esperienza di alessitimia, depressione vascolare o tutti e due. Questi individui non sono consapevoli di vivere un'esperienza negativa e sono quindi meno individuabili con la scala CES D (scala del Centro per la Depressione degli Studi Epidemiologici). Sono pazienti che ragionevolmente fanno fatica a ricordare di essersi sentiti felici, speranzosi o di aver goduto la vita, o hanno avuto momenti di pianto, nonché con quale frequenza.<sup>8</sup>

I risultati di uno studio trasversale epidemiologico relativo a bianchi e neri americani suggeriscono che condizioni di eccesso ponderale, diabete e malattie vascolari interagiscono nell'espressione di depressione vascolare clinicamente significativa e l'interazione è reciproca.

Per esempio, la letteratura rivela che i messicani americani più anziani con diabete di tipo 2 sperimentato un gradiente di rischio nello sviluppo di complicanze macro e microvascolari durante un periodo di 7 anni quando hanno manifestato depressione *minima* ( $0 < \text{CES-D} < 16$ ) o depressione clinicamente significativa ( $\text{CES-D} \geq 16$ ), dato utile per identificare i sottogruppi a rischio di depressione vascolare.

Secondo un ulteriore studio<sup>8</sup> affrontare la depressione subsindromica in condizioni cerebrovascolari, diabete e obesità ridurrebbe la morbilità e il rischio di depressione maggiore. Tuttavia, la depressione può essere mascherata, perché i sintomi auto-riportati possono non rivelare l'umore disforico (triste).

In questo studio relativo a 2812 anziani del *New Haven Epidemiological Study of the Anziani* (EPESE) i dati erano estrapolati da un campione casuale stratificato, proveniente da residenze indipendenti ed alloggi per anziani. La combinazione di condizioni fisiche (malattia cerebrovascolare progressiva: CVD, ipertensione, CVD silente, ictus e deterioramento cognitivo vascolare: VCI, sovrappeso e/o diabete) in *cluster* si associava a diverse forme di depressione.

I profili rivelavano depressione mascherata in: i) maschi più anziani, con sindrome metabolica; e ii) in donne più anziane nel campione completo, con diversi gruppi di diabete e/o sovrappeso associati a ictus o VCI. Replicare studi analoghi potrebbe aiutare ad identificare sottogruppi in cui lo screening della depressione subsindromica sia cost-effective.

## Depressione e sindromi dolorose croniche

Il dolore cronico è solitamente definito come un dolore persistente o intermittente, che dura più di 3 mesi. Può essere sottoposto a diverse classificazioni (inclusa una delle più importanti: dolore neuropatico, indotto da una lesione o da una malattia che coinvolge il sistema nervoso, vs nocicettivo, da danno al tessuto non neurale). Il dolore cronico è un grave problema, con studi epidemiologici che riportano che negli Stati Uniti e in Europa, circa un quinto della popolazione generale ne è affetta.<sup>19</sup> Studi clinici hanno rivelato che il dolore cronico, come stato di stress, spesso induce depressione e che fino all'85% dei pazienti con dolore cronico è affetto da grave depressione.<sup>19</sup> I pazienti che soffrono di depressione cronica indotta dal dolore mostrano una prognosi peggiore rispetto a quelli con solo dolore cronico; e il dolore cronico e la depressione sono in grado di promuovere reciprocamente l'evoluzione di gravità.<sup>19</sup>

Al momento non sono stati identificati i corrispondenti meccanismi fisiopatologici del dolore cronico e della depressione, né la loro correlazione reciproca, il che pone una grande sfida per il trattamento del dolore associato alla depressione. Tuttavia, negli ultimi anni, gli studi hanno rivelato notevoli sovrapposizioni tra cambiamenti di neuroplasticità indotti dal dolore e dalla depressione e cambiamenti nei meccanismi neurobiologici.

Tali sovrapposizioni sono vitali per facilitare l'insorgenza e lo sviluppo della depressione indotta dal dolore cronico. In particolare le vie connesse alla percezione del dolore condividono le stesse regioni cerebrali coinvolte nella gestione dell'umore, tra cui corteccia insulare, corteccia prefrontale, cingolo anteriore, talamo, ippocampo e amigdala, che costituiscono un fondamento strutturale istologico per la convivenza di dolore e depressione.<sup>17</sup> Inoltre, i volumi della corteccia prefrontale (PFC) e dell'ippocampo sono stati riportati in molti studi significativamente più piccoli nei pazienti depressi e strettamente correlati alla gravità della depressione.<sup>17-19</sup> Infine, è stato osservato che gli individui con depressione negli studi post mortem hanno un numero significativamente ridotto di sinapsi PFC.<sup>17</sup> È stato anche verificato l'effetto della PFC sullo sviluppo del dolore attraverso il nucleo accumbens,<sup>19</sup> indicando così che l'insorgenza e lo sviluppo del dolore e della depressione possono essere associati ad alcune identiche modificazioni della neuroplasticità.<sup>19</sup> In sintesi, il dolore cronico e la depressione possono essere basati su cambiamenti del meccanismo di neuroplasticità comune, che rappresenta una via potenzialmente importante per l'insorgenza e l'aggravamento del dolore cronico e della depressione. In Tabella 1 sono riassunti i meccanismi molecolari postulati alla base dell'interazione.

Oltre alla loro efficacia nella depressione, i farmaci

antidepressivi sono anche efficaci nella gestione del dolore cronico. L'utilità degli antidepressivi triciclici e degli inibitori del re-uptake della serotonina-noradrenalina (SNRI) nel dolore neuropatico e nelle sindromi somatiche funzionali (fibromialgia e sindrome dell'intestino irritabile) è stata documentata in maniera convincente, mentre la superiorità degli antidepressivi di diverse classi nel trattamento dei sintomi fisici dolorosi (PPS) nella depressione è ancora una questione di dibattito.<sup>20</sup>

### Depressione e malattia renale allo stadio terminale

La depressione è molto diffusa nei pazienti con malattia renale cronica (CKD) e malattia renale allo stadio terminale (ESRD).<sup>21</sup> Una recente revisione sistematica e una meta-analisi di Palmer *et al.*<sup>20</sup> ha esaminato la prevalenza della depressione in 216 studi su 56.882 pazienti con insufficienza renale cronica o insufficienza renale acuta. Tra i pazienti con ESRD sottoposti a dialisi, la prevalenza della depressione è stata del 39,3%, se valutata mediante questionari di screening e del 22,8%, se valutata mediante intervista clinica. Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la prevalenza della depressione è stata del 26,5%, quando valutata mediante questionari di screening e del 21,4%, quando valutata mediante interviste cliniche. I tassi di prevalenza erano più elevati nell'ESRD rispetto alla CKD, utilizzando i questionari (39,3% vs 26,5%), ma erano simili quando la depressione è stata diagnosticata da un colloquio clinico (22,8% vs 21,4%). Questa differenza

è probabilmente correlata ai sintomi uremici (affaticamento, insonnia, scarso appetito) nelle popolazioni di ESRD, che potrebbero sovrapporsi ai sintomi della depressione, costituendo un bias, quando misurati usando i questionari.

La direzionalità della relazione tra sintomi depressivi e CKD è sconosciuta, ma è probabile sia ancora biunivoca. Precedenti revisioni suggeriscono che molti dei meccanismi alla base della depressione nella CKD sono simili a quelli osservati in altre malattie croniche e possono essere suddivisi in meccanismi comportamentali e biologici.<sup>21-25</sup>

### Fattori comportamentali

L'aumento del carico di autocura relativo alla CKD e all'ESRD (frequenti visite ospedaliere, restrizioni dietetiche, aumento del carico di farmaci, monitoraggio glicemico, della pressione sanguigna e del peso, viaggio alla clinica 3 volte alla settimana per l'emodialisi, o esecuzione di emodialisi domiciliare quotidiana o dialisi peritoneale) può portare alla depressione. In un'analisi di 160 pazienti in dialisi, i sintomi depressivi subito dopo l'inizio della dialisi erano indipendentemente associati a mortalità.

I disturbi funzionali, e i sintomi fisici causati dalla malattia cronica, possono anche contribuire allo sviluppo della depressione, così come le comorbidità (demenza, ictus precedente o insufficienza cardiaca, che possono limitare le attività giornaliere). Per i pazienti con ESRD, l'ortostasi, il mal di testa e l'affaticamento

**Tabella 1. Meccanismi molecolari postulati alla base dell'interazione dolore cronico-depressione.**

#### Meccanismi molecolari postulati

- I neurotrasmettitori monoamminici, tra cui la serotonina (5-HT), la dopamina (DA) e la norepinefrina (NE), sono stati studiati nei meccanismi molecolari coinvolti nel dolore cronico e nella depressione. L'ipotesi classica suggerisce che la depressione possa verificarsi come risultato della diminuzione della disponibilità di neurotrasmettitori monoamminici, come 5-HT e NE nel sistema nervoso centrale (SNC),<sup>19</sup> cosa che è supportata da forti evidenze. I neurotrasmettitori monoamminici sono anche vitali per l'insorgenza e lo sviluppo del dolore.
- Fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF): Il BDNF appartiene alla famiglia di fattori neurotrofici e non solo è coinvolto nelle vie di segnalazione del PFC e del giro dentato dell'ippocampo, ma è anche importante nella regolazione della neuroplasticità. A parte la diminuzione dell'espressione e della funzione del BDNF nel PFC (corteccia prefrontale), nell'ippocampo e in altre strutture correlate alla depressione, è stato osservato che la depressione riduce i livelli di BDNF nel sangue nei pazienti affetti. La funzione cruciale del BDNF nella comparsa e nello sviluppo del dolore è stata anche confermata da ampi studi. In particolare, Yajima *et al.* ha scoperto che il BDNF rilasciato dal midollo spinale può formare vie di segnalazione legandosi a TrkB, attivando così l'espressione della chinasi C della proteina spinale nei neuroni spinali, che può regolare l'ipersensibilità al dolore e influenzare ulteriormente la progressione del dolore neuropatico.<sup>19</sup>
- Glutammato e suoi sottotipi di recettore. Il glutammato funziona come uno dei principali neurotrasmettitori eccitatori nel SNC ed esiste nelle sinapsi in tutto il cervello.<sup>19</sup> Inoltre, il glutammato e i suoi sottotipi recettoriali, il recettore dell'acido N-metil-D-aspartico (NMDA) e il recettore dell'acido  $\alpha$ -amino-3-idrossi-5-metil-4-isossazolopropionico (AMPA), sono stati trovati coinvolti nell'insorgenza e sviluppo di dolore cronico e depressione. Nel midollo spinale, sia l'aumentata attività del sistema eccitatorio sia il ridotto sistema inibitorio di accompagnamento sono noti per contribuire all'iperalgia centrale e infine portare alla progressione del dolore patologico. Una maggiore sensibilità al dolore può essere dovuta all'assenza di una regione GABAergica nel midollo spinale, specialmente nel corno dorsale.<sup>19</sup>

#### Fattori infiammatori postulati

L'associazione tra fattori infiammatori e il sistema nervoso centrale è diventata sempre più chiara negli ultimi decenni. La risposta infiammatoria causa dolore e depressione; pertanto, il dolore mediato da una risposta infiammatoria può essere associato più fortemente alla depressione. Influenzando le aree funzionali patofisiologiche associate alla depressione attraverso la barriera emato-encefalica, i segnali infiammatori possono indurre cambiamenti nel metabolismo dei neurotrasmettitori, nella funzione neuroendocrina e nella neuroplasticità.<sup>19</sup>

dopo l'emodialisi possono impedire di svolgere attività di routine. I sintomi fisici relativi all'uremia, al trattamento dialitico e/o ai farmaci (ad esempio, disturbi gastrointestinali dovuti ai chelanti del fosfato) sono spesso riscontrati da questi pazienti e sono stati associati alla depressione. Non è chiaro se questi sintomi causino depressione o se la depressione causi sintomi somatici.

Nei pazienti con CKD e ESRD, l'onere psicologico di avere una malattia che influisce sulla futura morbilità e mortalità può portare alla depressione. Questo può essere ancora più rilevante per i pazienti con CKD, che devono affrontare pensieri di dialisi imminente o trapianto.

La depressione può contribuire allo sviluppo della malattia renale cronica attraverso tassi più elevati di comportamenti avversi per la salute come fumo, sedentarietà e obesità. Questi comportamenti sono comuni nei pazienti con insufficienza renale cronica e possono peggiorare il diabete, l'ipertensione o il CAD preesistente, portando a progressione di CKD.

Infine, è stato dimostrato che i pazienti con ESRD si ritirano dal sostegno familiare e sociale e hanno difficoltà economiche, associate a depressione in questa popolazione.

### Fattori biologici

L'associazione è particolarmente rilevante per i pazienti con insufficienza renale cronica, in cui i livelli infiammatori sono alti, e per i quali l'infiammazione sembra predire esiti di salute scadenti come la progressione della CKD e la mortalità. La depressione può aumentare l'infiammazione, che a sua volta può accelerare l'aterosclerosi e potenzialmente portare a eventi cardiovascolari.

Un altro potenziale meccanismo biologico, che può portare alla depressione in pazienti con CKD ed ESRD è l'effetto diretto della malattia cerebrovascolare, che è altamente prevalente in pazienti con malattia renale sulle funzioni regolatorie dell'umore del cervello. Ad esempio nel post-stroke le lesioni nei gangli basali anteriori e di sinistra e quelli vicini al polo frontale sono state associate a depressione. La malattia cerebrovascolare può anche influenzare indirettamente l'umore aumentando l'infiammazione.

La depressione è anche implicata nella modulazione del tono vascolare, alterando la serotonina e la funzione del sistema nervoso autonomo, aumentando l'aggregazione piastrinica, alterando la produzione di cortisolo e noradrenalina, che possono condurre ad eventi cardiovascolari e ictus.

In Figura 2 sono sintetizzati i meccanismi che collegano bidirezionalmente l'ESRD e la CKD alla depressione.

### Limiti del trattamento della depressione nell'insufficienza renale

Esistono diversi ostacoli al trattamento nei pazienti con depressione e CKD o ESRD. Forse, in parte a causa del già elevato carico di farmaci in questi pazienti, almeno il 40% dei pazienti non accetterebbe un trattamento per la depressione.<sup>19-21</sup> Inoltre i nefrologi spesso non iniziano la terapia per la depressione nei loro pazienti con CKD o ESRD perché ritengono che questa sia responsabilità del medico di base. In uno studio condotto da Green *et al.*,<sup>21</sup> meno del 20% degli operatori ha riferito di trattare disfunzioni sessuali o depressione e l'82% riteneva che fosse responsabilità dell'assistenza primaria gestire la depressione. Sono necessarie nuove strategie di trattamento, che incorporino strategie cognitivo-comportamentali. Questo modello è stato usato con successo in pazienti con diabete e altre malattie croniche.

In generale, i farmaci antidepressivi sono proteici, hanno grandi volumi di distribuzione e sono metabolizzati dal fegato. Queste caratteristiche non possono essere rimosse con la dialisi. Ci sono, tuttavia, importanti modi in cui la funzionalità renale compromessa modifica la farmacocinetica dei farmaci antidepressivi: i) l'alcalinizzazione gastrica, causata da livelli elevati di urea e alterazioni della gastrina, nonché l'uso di leganti di fosfati o antiacidi, può ridurre la biodisponibilità orale degli antidepressivi; ii) il sovraccarico di volume, osservato spesso in pazienti con CKD e ESD, può alterare il volume di distribuzione di antidepressivi; iii) la ritenzione dei soluti uremici può modificare le caratteristiche leganti l'albumina degli antidepressivi e aumentare la loro frazione libera; iv) la malattia renale può rallentare la loro degradazione chimica; v) infine, per gli antidepressivi con qualsiasi grado di clearance renale, l'escrezione può essere compromessa.

Sfortunatamente, pochi studi hanno valutato il dosaggio ottimale di antidepressivi nei pazienti con funzionalità renale anormale. In generale, bisognerebbe monitorare attentamente gli effetti collaterali e le interazioni farmacologiche, ogni volta che vengono somministrati a pazienti con malattia renale. In una revisione sistematica,<sup>22</sup> sono stati identificati 28 studi, che valutavano la farmacocinetica degli antidepressivi in CKD o ESRD: la clearance del farmaco è stata marcatamente ridotta per selegilina, amitriptilossido (metabolita di amitriptilina), venlafaxina, desvenlafaxina (metabolita di venlafaxina), milnacipran, bupropione, reboxetina e tianeptina. nessun antidepressivo studiato è stato sostanzialmente rimosso dalla dialisi.

### Depressione e malattia polmonare ostruttiva cronica

In una recente revisione sistematica<sup>26</sup> la prevalenza della depressione nella bronchite cronica ostruttiva

tiva (COPD) e nei controlli, è del 27,1% [25,9-28,3] nei soggetti con COPD e del 10,0% [9,2-10,8] nel gruppo di controllo. Tuttavia, l'eterogeneità tra gli studi era elevata per dimensioni del campione, rapporto COPD/controlli, rapporto fumatore/non fumatori e differenze qualitative (strumenti per valutare la depressione, gravità della COPD, stato di fumatore e comorbidità).

Una recente revisione sistematica con meta-analisi di 25 studi con follow-up a lungo termine conclude che verosimilmente la relazione tra COPD e depressione è bidirezionale,<sup>27</sup> poiché la depressione può essere sia una causa, sia una conseguenza della BPCO. Tuttavia l'interrelazione tra fumo, depressione e/o ansia e COPD non è chiara. Il fumo aumenta il rischio e la gravità della COPD e aumenta il rischio di depressione o ansia nei pazienti con COPD, pertanto le associazioni tra disturbi d'ansia e COPD sono inficiate da fattori confondenti.<sup>12</sup> Sono, dunque, necessari studi specificamente progettati.

Ci sono prove emergenti che suggeriscono che l'infiammazione cronica di basso grado media, in parte, l'associazione tra sintomi depressivi e funzione polmonare. I marcatori infiammatori aumentati sono stati documentati sia nella depressione tardiva, sia nella COPD,<sup>28</sup> livelli elevati di biomarker infiamma-

tori interleuchina-6 e proteina C-reattiva sembrano contribuire all'associazione tra sintomi depressivi ed ostruzione polmonare. Inoltre, ci sono fattori biologici, comportamentali e sociali che possono contribuire ad aumentare la disabilità fisica e l'isolamento sociale nei pazienti con COPD.

### Limiti della terapia antidepressiva nella COPD

#### COPD

Un ampio studio ha esaminato la prevalenza della depressione nei pazienti con COPD (n=2118), fumatori senza COPD (n=335) e non fumatori senza COPD (n=243).<sup>14</sup> La prevalenza della depressione era rispettivamente del 26%, 12% e 7%. Questi risultati indicano che i marcatori clinici e biologici sono determinanti meno importanti della depressione nella COPD rispetto ai sintomi della malattia e alla qualità della vita.<sup>27</sup>

Ad oggi, gli studi disponibili suggeriscono che l'efficacia del trattamento della depressione o dell'ansia con utilizzo di inibitori selettivi del re-uptake della serotonina (SSRI) in pazienti con COPD è discutibile. Ciò è in parte dovuto al timore dei pazienti che i far-

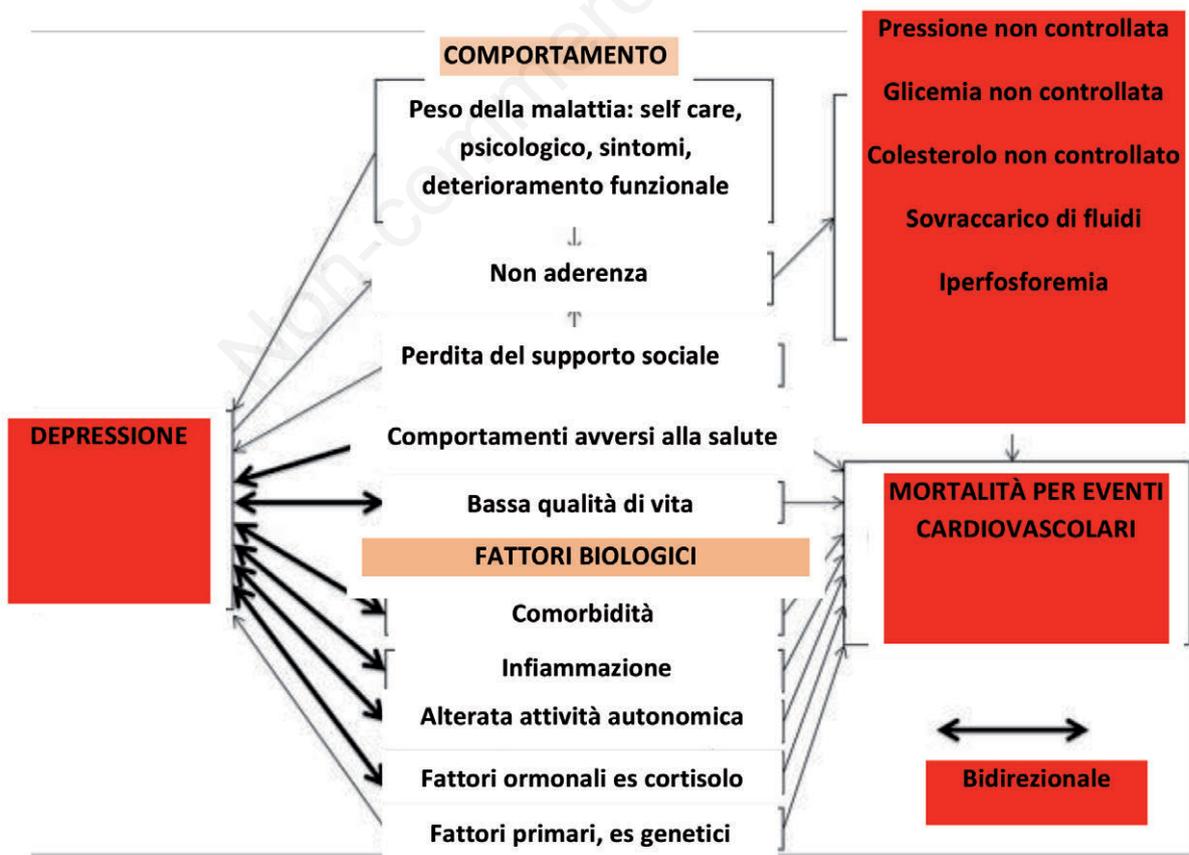


Figura 2. Legame bidirezionale tra ESRD CKD e depressione. Modificato da Satin et al., 2009.<sup>21</sup>

maci antidepressivi causino dipendenza, abbiano potenziali effetti collaterali e si associno allo stigma della depressione. Inoltre, la mancanza di un adeguato supporto e spiegazione da parte degli operatori sanitari delle ragioni e dell'efficacia del trattamento della depressione porta i pazienti a rifiutare questo prezioso trattamento. Il modello di assistenza collaborativa con pazienti e familiari ha dimostrato di essere utile nel trattamento della depressione nei pazienti con malattie croniche.<sup>17</sup> Tuttavia, la sua efficacia nei pazienti con BPCO con ansia o depressione comorbidità è sconosciuta. Una recente revisione Cochrane<sup>18</sup> ha esaminato studi relativi ai benefici degli interventi farmacologici per l'ansia da trattamento nei pazienti con BPCO: gli studi erano eterogenei e l'efficacia del trattamento era inconcludente, pertanto, sono necessari studi randomizzati ben controllati.

### Interazioni farmacologiche

Gli agenti più comunemente usati nella BPCO sono i beta-2 agonisti adrenergici e gli agenti anticolinergici. Gli agonisti beta-2 adrenergici (come indacaterolo e salmeterolo) possono causare un prolungamento dose-correlato dell'intervallo QT e perdita di potassio. In teoria, la co-somministrazione con alcuni inibitori della ricaptazione della serotonina (ad esempio escitalopram, citalopram, fluoxetina) e antidepressivi triciclici (ad es. nortriptilina, doxepina), che possono prolungare l'intervallo QT, può causare effetti additivi e aumento del rischio di aritmie ventricolari, compresa torsione di punta e morte improvvisa. Gli antidepressivi triciclici (TCA) possono potenziare gli effetti avversi cardiovascolari degli agonisti adrenergici beta-2 come ipertensione, palpitazione e dolore al petto. Inoltre, l'azione anticolinergica dei triciclici può essere aggiunta a quella dei broncodilatatori anticolinergici utilizzati nella BPCO (ad esempio tiotropio, ipratropio) e portare a secchezza delle fauci, tachicardia, ritenzione urinaria, stitichezza, midriasi, visione offuscata, intolleranza al calore, confusione, febbre, ed esacerbazione del glaucoma. Nessuna delle suddette interazioni costituisce una controindicazione assoluta alla combinazione di antidepressivi con agonisti adrenergici beta-2 e broncodilatatori anticolinergici, tuttavia, la consapevolezza di potenziali interazioni farmacologiche, un follow-up giudizioso e interventi appropriati possono aumentare la sicurezza della terapia antidepressiva nei pazienti con COPD.

### Depressione e insufficienza cardiaca congestizia

La prevalenza di depressione nei pazienti con scompenso cardiaco<sup>28,29</sup> varia dal 9 al 60%. La preva-

lenza per le donne è superiore a quella degli uomini, con il 32,7% (range 11-67%) delle donne depresse rispetto al 26,1% (7-63%) degli uomini ed aumenta con la classe funzionale New York Heart Association (NYHA), con la più grande differenza osservata tra le classi II e III della NYHA.<sup>29</sup>

L'eterogeneità nella prevalenza di depressione è correlata a vari fattori: il metodo di valutazione della depressione (questionario rispetto intervista strutturata); i limiti per la diagnosi di depressione; la gravità dell'insufficienza cardiaca (HF), l'età media del paziente, l'etnia e il sesso; pazienti ricoverati *versus* pazienti ambulatoriali.

Gli effetti negativi della depressione sull'insufficienza cardiaca (HF) sono ritenuti mediati da un meccanismo patofisiologico condiviso. I peptidi natriuretici nell'HF sono alterati nelle aree del cervello che regolano la pressione sanguigna e il controllo dei fluidi negli animali da esperimento. I farmaci usati nel trattamento dell'HF possono invertire questi cambiamenti.

- I peptidi natriuretici centrali hanno un effetto antagonista sulla pressione arteriosa e sui neurotrasmettitori nell'HF e sono associati a cambiamenti mentali ed emotivi nell'HF.

La depressione può contribuire alla disregolazione del sistema autonomo, con riduzione del tono parasimpatico e aumento del tono simpatico con conseguente aumento della frequenza cardiaca, riduzione della sua variabilità e soglia inferiore per ischemia miocardica e eventi cardiaci avversi in pazienti con CVD.

Il tono simpatico intensificato è associato ad un aumento dei livelli di cortisolo,<sup>30</sup> serotonina, renina, aldosterone, angiotensina e radicali liberi.

Livelli elevati di catecolamine circolanti possono anche indurre una fase procoagulante, aumentando l'attivazione piastrinica e inibendo la sintesi di eicosanoidi protettivi in risposta all'aumento dello stress emodinamico sulla parete vascolare.

- La ridotta inibizione dell'attivazione dei macrofagi attraverso la via antiinfiammatoria colinergica contribuisce all'innalzamento dei marcatori pro-infiammatori, come la proteina C-reattiva e le citochine, come l'interleuchina-1beta, l'interleuchina-6 e il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa), nella depressione.

La maggior parte degli studi in questo settore sono stati caso controllo o cross-sectional, non corretti per i bias comportamentali, come la scarsa aderenza al trattamento.

### Depressione e neoplasia

La depressione colpisce fino al 20%, e l'ansia il 10%, dei pazienti con neoplasia, rispetto al 5% e al 7% di prevalenza nella popolazione generale.<sup>31,32</sup>

La depressione porta a una qualità della vita peggiore (QOL) ed a tassi più elevati di mortalità nella neoplasia.<sup>33</sup> Una meta-analisi ha rivelato che la depressione minore o maggiore aumenta i tassi di mortalità fino al 39% e che i pazienti che manifestano anche pochi sintomi depressivi possono avere un aumento del rischio di mortalità del 25%.<sup>8</sup>

L'impatto dell'umore e del benessere mentale sulla progressione della neoplasia è considerato importante da medici e pazienti, con >70% di oncologi e 85% di pazienti che credono che l'umore influenzi la progressione del cancro.<sup>34</sup>

Alcuni tipi di cancro, come il pancreas e il polmone, possono rilasciare sostanze chimiche, che si pensa possano causare depressione, e alcuni trattamenti contro il cancro, come la chemioterapia e i corticosteroidi, sono associati a depressione.

La depressione nei pazienti oncologici, che ricevono cure di fine vita, non ha prevalenza maggiore che nei pazienti che vivono attivamente con il cancro.

Occorre essere consapevoli del fatto che gli antidepressivi possono peggiorare i sintomi del cancro e interagire con gli agenti chemioterapici: la sertralina e il citalopram tendono ad avere interazioni minime e sono generalmente ben tollerate come agenti di prima linea.<sup>32</sup>

La depressione nella neoplasia è una malattia multifattoriale, che coinvolge cause psicosociali, biologiche e iatrogene.

*Cause psicologiche/sociali:* La depressione può derivare dallo stress, con bassa capacità di adattarsi ai cambiamenti della vita, portando a un umore persi-

stentemente basso, a disperazione, anedonia e sentimenti di disperazione. Lo stress emotivo può derivare dall'estrema incertezza che i pazienti sperimentano e dagli effetti negativi che una diagnosi e un trattamento della neoplasia possono avere sul lavoro, sulla famiglia, sull'aspetto fisico, sulle capacità, sull'indipendenza e sulle finanze del paziente. Pazienti con strategie di coping maladattative, precedenti malattie mentali e scarsa comunicazione con i medici sono particolarmente a rischio di sviluppare depressione. Un forte sostegno emotivo da parte di amici e familiari e una visione ottimistica sono fattori protettivi dallo sviluppo della depressione.

*Cause infiammatorie:* La letteratura suggerisce che, oltre alle ovvie dimensioni emotive e psicosociali della depressione nella neoplasia, anche i meccanismi biologici possono essere importanti.

La Tabella 2 riassume i principali meccanismi.<sup>33,34</sup>

### Stress cronico

Vivere con il peso fisico e psicologico di una diagnosi e trattamento della neoplasia è una forma di stress cronico. Durante lo stress, il sistema nervoso simpatico (SNS) viene stimolato, il sistema nervoso parasimpatico (PSNS) viene inibito e l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) viene attivato. La stimolazione dell'asse HPA dovrebbe portare al rilascio a valle di glucocorticoidi endogeni, potenti antiinfiammatori che normalmente inibiscono la produzione di citochine pro-infiammatorie. Tuttavia, l'attivazione della PRR da parte dei DAMP causa la inattivazione

### Tabella 2. Principali meccanismi infiammatori alla base dell'associazione tra neoplasia e depressione.

La distruzione tissutale secondaria a chirurgia, chemioterapia o radioterapia porta a modelli molecolari associati al danno (DAMP) su tessuto danneggiato, che si legano ai recettori di riconoscimento del pattern (PRR) sui leucociti, in particolare i macrofagi, causando l'espressione del fattore nucleare del fattore di trascrizione- $\kappa$ - $\beta$  (NF $\kappa$  $\beta$ ) e la produzione di numerose citochine pro-infiammatorie, tra cui l'interleuchina-1 (IL-1), l'interferone- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ), IL-6 e il fattore di necrosi tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).<sup>23</sup> Le radiazioni ionizzanti e alcuni agenti chemioterapici sono anche in grado di stimolare direttamente NF $\kappa$  $\beta$  indipendentemente dal danno tissutale e di aumentare ulteriormente l'espressione del mediatore infiammatorio. È stato anche dimostrato che lo stress psicosociale in pazienti sani induce l'espressione di NF $\kappa$  $\beta$ .<sup>25</sup>

TNF- $\alpha$ , IL-1 e altre citochine sono state osservate associate ad aumento dell'attività ed espressione dei trasportatori di ricaptazione della serotonina (5-idrossitriptamina; 5-HT) e noradrenalina (NA), attraverso l'attivazione della chinasi della proteina attivata con mitogeno p38 (MAPK). Questo riduce efficacemente le concentrazioni sinaptiche di 5-HT e NA e può portare a comportamenti depressivi. Le citochine proinfiammatorie aumentano anche la secrezione dell'ormone di rilascio della corticotropina (CRH). Lo stesso CRH può causare cambiamenti comportamentali, inclusi quelli osservati in depressione.

Negli studi sui primati non umani, è stato osservato che INF- $\alpha$  riduce l'espressione dei recettori della dopamina (DA)-2 e riduce il rilascio di DA striatale, portando a sentimenti di anedonia. Sebbene i meccanismi alla base di questa e di eventuali strategie farmacologiche restino da chiarire, INF- $\alpha$  si traduce anche in una diminuzione della conversione di fenilalanina in tirosina, che causa una ridotta formazione a valle di DA nel cervello e, potenzialmente, in sintomi depressivi.

È stato dimostrato che le citochine proinfiammatorie, in particolare il TNF- $\alpha$ , aumentano l'attività di un enzima chiamato indolamina-2,3-diossigenasi (IDO), che degrada il triptofano. Il triptofano è il precursore chimico del 5-HT; quindi la sua distruzione porta a livelli ridotti di 5-HT.<sup>33</sup> È noto che i livelli di triptofano sono diminuiti rispetto ai livelli di monoamina nel cervello dei pazienti depressi.<sup>34</sup> L'induzione dell'IDO causa anche la formazione di cataboliti del triptofano neurodegenerativi (TRYCAT). Questi TRYCAT, inclusa la chinurenina e l'acido chinolinico, possono anche essere importanti nella depressione del cancro, in quanto sono proinfiammatori e neurotossici nel cervello. L'acido chinolinico è un potente agonista del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA) ed è in grado di indurre la perossidazione lipidica nei neuroni mediante eccitotossicità, mentre la chinurenina ha dimostrato di essere ansiogena. Nella depressione grave, è stato osservato che i livelli di acido chinolinico sono aumentati in diverse regioni in tutta la corteccia cingolata anteriore. Neurotossicità e degenerazione, in particolare dell'ippocampo, sono state implicate nello sviluppo della depressione.

del recettore glucocorticoide intracellulare (GCR) nei leucociti.

In particolare si ritiene che numerosi meccanismi immunitari siano alla base dell'aumentato rischio di mortalità dei pazienti depressi rispetto ai pazienti non depressi. La depressione in adulti altrimenti sani riduce il numero di cellule circolanti natural killer (NK), che normalmente hanno un ruolo di sorveglianza del tumore. Nei pazienti con carcinoma ovarico, stati d'animo depressi e ansiosi sono stati associati a livelli di cellule T helper 1e di linfociti T citotossici e di secrezione di interferone- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) significativamente alterati, sia nel microambiente del tumore, sia nel sangue periferico. Lo stress cronico ostacolerebbe anche la capacità del sistema immunitario di combattere il cancro riducendo l'attività dei linfociti anti-tumore e delle cellule NK e aumentando l'immunosoppressione.

### Farmaci

Alcuni farmaci sono stati implicati nel causare sintomi simili alla depressione nei pazienti oncologici. Agenti di immunoterapia, compreso l'INF- $\alpha$ , usati in alcuni tumori, sono stati segnalati come causa di depressione in oltre il 50% dei pazienti dai meccanismi sopra descritti.

La depressione influisce sull'adesione al trattamento, causa esiti peggiori e provoca una mortalità più elevata, inoltre, causa una QALY notevolmente ridotto nei pazienti oncologici, peggiorando i sintomi fisici. La depressione nei pazienti oncologici aumenta la durata della degenza ospedaliera e l'uso delle risorse, quindi la spesa sanitaria.

I pazienti oncologici depressi sono anche a più alto rischio di suicidio.

In un modello di cancro ovarico, lo stress cronico ha portato a livelli più elevati di catecolamine tissutali, l'aumento di espressione a valle di fattori angiogenetici (compreso il fattore di crescita vascolare endoteliale) e l'aumento della formazione di enzimi pro-invasivi (come la metalloproteinasi 2 e -9 della matrice) mediante stimolazione con protein chinasi A. Lo stress cronico può stimolare l'angiogenesi e aumentare l'invasività di alcuni tumori.

### Possibili interazioni tra malattie e trattamenti impiegati

La depressione indotta da farmaci (DID) è un problema clinico, medico-legale e di salute pubblica significativo.<sup>35</sup> Tuttavia, le revisioni<sup>35</sup> suggeriscono che gli studi di alta qualità di DID sono generalmente carenti e che le relazioni causali sono difficili da accertare. Inoltre, i vincoli etici possono sempre imporre limiti agli studi che possono essere condotti. Nondimeno, una revisione dei trial disponibili rileva che alcune classi di farmaci comunemente usati pro-

tabilmente comportano un rischio relativamente elevato di DID. I risultati dovrebbero essere considerati provvisori, tuttavia isotretinoina (farmaco per l'acne), rimonabant (farmaco antiobesità) e interferone alfa sembrano rappresentare il più alto rischio di DID. Corticosteroidi, vareniclina (utilizzata per la disassuefazione al fumo), progesterone e finasteride possono presentare un rischio moderatamente alto di DID. I rischi e i benefici di ciascun farmaco devono essere attentamente valutati caso per caso.

La probabilità di depressione risulta maggiore negli adulti che assumono contemporaneamente 3 o più farmaci, compresi adulti trattati con antidepressivi. Ad esempio, una recente analisi cross-sectional riporta che il trattamento con inibitori della pompa protonica è associato a un odds ratio aggiustato di 2,38 per depressione, ma che l'effetto depressivo da farmaci è più frequente nei politrattati.<sup>31</sup>

È possibile che i farmaci per l'ipertensione, possano precipitare effetti collaterali eterogenei, che si traducono in depressione con malattia metabolica e vascolare.

Sebbene, infatti, non sia ben chiaro il meccanismo, i tre più comuni effetti avversi dell'uso dei betabloccanti sono l'astenia, la depressione e la disfunzione sessuale.

Le complicanze psichiatriche polimorfiche dei corticosteroidi sono conosciute da tempo: i sintomi di euforia, depressione, agitazione, irritabilità e psicosi sono tutti potenziali effetti collaterali. Sorprendentemente, i dati che confermano un nesso causale diretto tra corticosteroidi e DID sono limitati e conflittuali. Quando valutati attentamente, gli articoli di riferimento citati più frequentemente nella letteratura (studi cross sectional e di corte) non stabiliscono chiaramente un nesso causale tra corticosteroidi e DID: sebbene si possa concordare sul fatto che la depressione è evidente nei pazienti trattati con corticosteroidi, la domanda finale è se il farmaco abbia effettivamente causato i sintomi depressivi. I corticosteroidi abbassano i livelli di serotonina nel corpo, con secondaria depressione e altri disturbi psichiatrici.

Altri farmaci: i) *benzodiazepine*: le benzodiazepine sono agenti depressivi sul sistema nervoso centrale. Se non completamente metabolizzate nel fegato, possono accumularsi nel corpo a livelli tossici. L'effetto *sbornia* che ne deriva può manifestarsi come depressione. Le persone anziane hanno maggiori probabilità di sperimentare questi effetti residui, perché il loro fegato spesso manca di un enzima chiave necessario per metabolizzare i farmaci; ii) *antiparkinsoniani*: la dopamina è uno dei tre neurotrasmettitori di base che sono stati associati alla depressione (gli altri sono serotonina e norepinefrina). I ricercatori ritengono che un'esposizione prolungata a livelli più elevati di dopamina possa causare depressione; iii) *anticonvulsivanti*: bloccano

il flusso dei segnali dal sistema nervoso centrale (SNC); iv) *statine ed ipolipemizzanti*: Ricerche recenti suggeriscono che i farmaci ipolipemizzanti possono causare depressione diminuendo i livelli di colesterolo nel cervello, dove svolge un ruolo importante nel rilascio di neurotrasmettitori; v) *anticolinergici* antispastici gastrici: gli anticolinergici, come depressivi del sistema nervoso centrale, possono causare depressione, sedazione e deterioramento cognitivo nei pazienti più anziani.

In Tabella 3 sono elencati alcuni dei farmaci associati a depressione secondaria.<sup>36-100</sup>

### Implicazioni prognostiche

Come emerge da recente TRC,<sup>34</sup> la multimorbilità (calcolata con il Charlson Comorbidity Index, un me-

todo standard ben studiato e ampiamente utilizzato per valutare la comorbilità medica in uso da quasi 30 anni) associata alla depressione correla ad aumento della mortalità tra i pazienti anziani di cure primarie, ma un programma di gestione della depressione potrebbe mitigare l'effetto combinato della multimorbilità e della depressione sulla mortalità. Sia tra i pazienti depressi, sia tra i non depressi, la maggiore comorbilità è associata ad un aumentato rischio di morte, inoltre tra gli anziani con la maggiore comorbilità medica, i pazienti depressi in terapia tradizionale erano ad aumentato rischio di morte. L'intervento è stato associato a una diminuzione della mortalità nel corso del follow-up. Pertanto una gestione della depressione prolungata per almeno 2 anni sembrerebbe migliorare la mortalità anche di fronte alla multimorbilità.

La Figura 3 rappresenta la malattia indice e le relazioni bidirezionali con le malattie cluster.

**Tabella 3. Farmaci associati a depressione secondaria nel paziente comorbido.**

Farmaci	Livello di evidenze	Letteratura	Commenti	Riferimenti
Beta bloccanti	+/-	Case reports, RCTs, large scale meta-analyses	Evidenze discordi - propanololo può avere gli effetti maggiori (lipofilo e dunque più penetrante la barriera ematoencefalica, meno selettivo) dopo aver iniziato o aumentato la dose	37,38,39-50
Calcio antagonisti	+/-	Case reports, case series, prescription symmetry analysis, cohort study examining suicide rates	Risultati discrepanti - Pochi reports per i più recenti farmaci	51-57
ACE inibitori ARBs	+/- +/-	Prescription symmetry analysis Case reports	Alcuni reports hanno rilevato effetti antidepressivi Dati preliminari suggeriscono che alcuni ARBs possono avere effetti antidepressivi	55, 58-60 61-65
<b>Altri farmaci</b>				
Farmaci antiobesità: rimonabant, taranabant	++	Case reports, meta-analisi	Nessuno dei due agenti è stato approvato negli Stati Uniti. Taranabant non viene più sviluppato a causa di effetti collaterali psichiatrici	63-65
Alpha interferone	++	Studi controllati e non controllati		66-70
Beta interferone	—	4 RCTs and 1 naturalistic studio		72-76
Finasteride	+	Case series, trials non controllati prospettici	La prova di DID esiste solo per gli uomini trattati per l'alopecia; nessuna evidenza per l'IPB, ma si richiede cautela, date alte dosi	74,75
Isotretinoin	+++	Over 400 case reports, prescription symmetry analysis, case-crossover study		76-79
Inseriti di progesterone	+	Case reports, case series, large trials	Grandi studi suggeriscono che le donne con punteggi depressivi basali più alti potrebbero essere a rischio, così come le donne con scarse relazioni	80-86
Leukotriene antagonisti (montelukast)	+/-	Collection of single case reports; 3 RCTs in doppio cieco	Casi di dati in conflitto suggeriscono l'associazione; l'analisi recente di 3 RCT non ha trovato alcuna associazione	87-89
Corticosteroidi	+	Case control study, cross-sectional analysis	I risultati delle prove sono indicativi di DID, soprattutto nei pazienti di età > 65 anni, ma non conclusivi	90-93
Vareniclina	+	Case reports, case series	Avvertenze FDA migliorate, bandite dalla FAA; aumento dell'ansia riportato in 1 placebo RCT.	94-97

\*\*Riflette la valutazione globale delle prove da parte degli autori; — poca o nessuna prova convincente; +/- prove limitate; + prova moderatamente forte; ++ prova forte; +++ evidenza molto forte/inequivocabile.

### Conclusioni e punti chiave (key messages)

- La depressione è un'afezione comune, con una prevalenza del 16% negli adulti; ma solo il 42% dei depressi riceve un trattamento adeguato. La prevalenza della depressione è considerevolmente elevata nelle strutture di assistenza primaria, probabilmente perché è fortemente associata a morbidità multiple, tanto che la maggior parte dei riscontri e della gestione della depressione si verifica ormai nei reparti di assistenza primaria, piuttosto che in quelli psichiatrici. Per questi motivi, rilevare e trattare adeguatamente la depressione stanno diventando elementi chiave dell'erogazione delle cure.
- La depressione è fortemente associata a malattie fisiche croniche, in primis ipertensione, malattia coronarica, diabete, malattia cerebrovascolare (che sono interrelate tra di loro), malattia renale allo stadio terminale, malattia polmonare ostruttiva cronica, sindromi dolorose croniche, insufficienza cardiaca congestizia, neoplasie. L'associazione è complessa e bidirezionale e coinvolge meccanismi fisiopatologici, biologici e comportamentali
- Futuri studi dovrebbero identificare sottogruppi di pazienti in cui lo screening della depressione subsindromica sia cost-effective nei pazienti comorbidi.
- Una gestione della depressione prolungata per almeno 2 anni sembrerebbe migliorare la mortalità anche di fronte alla multimorbidità.

### Bibliografia

1. Davidson KW. Identifying and Managing Comorbidities With Major Depressive Disorder; 2010. Available from: <https://www.medscape.org/viewarticle/719808>
2. Walker J, Burke K, Wanat M. The prevalence of depression in general hospital inpatients: a systematic review and meta-analysis of interview-based studies. *Psychol Med* 2018;48:2285-98.
3. Greco T. Identifying and Managing Depression in the Medical Patient. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:282-95.
4. Egede LE. Depression: greater effect on overall health than angina, arthritis, asthma or diabetes. *Evid Based Ment Health* 2008;11:57.
5. Yu C, Baune BT, Licinio J, Wong ML. A novel strategy for clustering major depression individuals using whole-genome sequencing variant. *Data Sci Rep* 2016;7:44389.
6. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007;370:851-8.
7. Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiat* 2007;29:409-16.
8. Francoeur RB. Symptom profiles of subsyndromal depression in disease clusters of diabetes, excess weight, and progressive cerebrovascular conditions: a promising new type of finding from a reliable innovation to estimate exhaustively specified multiple indicators—multiple causes (MIMIC) models. *Diabet Metab Syndr Obes Targets Ther* 2016;9:391-416.
9. Rentsch D, Dumont P, Borgacci S. Prevalence and treat-

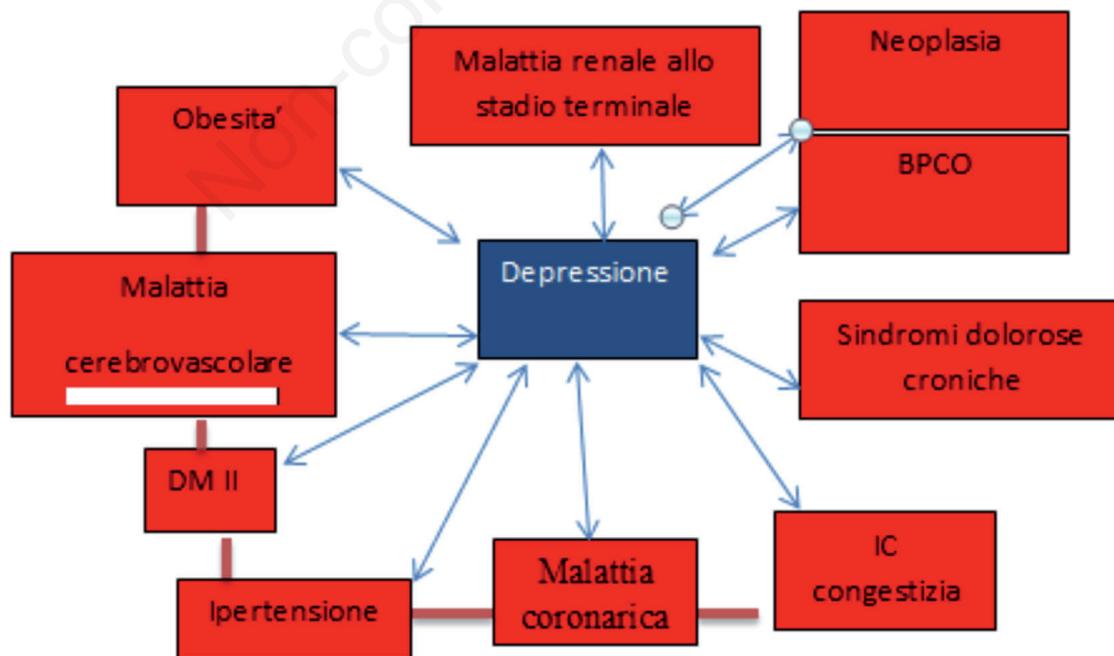


Figura 3. Malattia indice (depressione) e relazioni bidirezionali con le malattie cluster. Freccie: relazione bidirezionale. Linea rossa: relazione di potenziamento.

- ment of depression in a hospital department of internal medicine. *General Hosp Psychiat* 2007;29:25-31.
10. Gastelum E, Muskin PR, Shapiro PA. Depression in the context of physical illness. In: Mann JJ, McGrath PJ, Roose SP, editors. *Clinical Handbook for the Management of Mood Disorders*. New York, NY: Cambridge; 2013. pp 181-194.
  11. Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, et al. Depression, self-care, and medication adherence in type 2 diabetes: relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 2007;30:2222-7.
  12. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008;31:2398-403.
  13. Esbitt SA, Tanenbaum MA, Gonzalez JS. Disentangling clinical depression from diabetes-specific distress: making sense of the mess we've made. In: Lloyd CE, Pouwer F, Hermans N, editors. *Screening for Depression and Other Psychological Problems in Diabetes*. London: Springer; 2013, pp 27-46.
  14. Fisher L, Gonzalez JS, Polonsky WH. The confusing tale of depression and distress in patients with diabetes: a call for greater clarity and precision. *Diabet Med* 2014;31:764-72.
  15. Kales HC, Maixner DF, Mellow AF. Cerebrovascular disease and late life depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:88-98.
  16. Krishnan KRR, Hays JC, Blazer DG. MRI-defined vascular depression. *Am J Psychiatry*. 1997;154:497-501.
  17. Steffens DC, Krishnan KR. Structural neuroimaging and mood disorders: recent findings. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:25-31.
  18. Black SA, Markides KS, Ray LA. Depression predicts increases incidence of adverse health outcomes in older Mexican Americans with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2822-8.
  19. Sheng J, Liu S, Wang Y, et al. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast* 2017;2017:9724371.
  20. Jaracz J. Overlapping Chronic Pain and Depression: Pathophysiology and Management. *Understanding Depression Volume 2. Clinical Manifestations, Diagnosis and Treatment*. pp 163-174. 2017. January 2018
  21. Shirazian S, Grant DC, Aina O. Depression in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: Similarities and Differences in Diagnosis, Epidemiology, and Management. *Kidney Int Rep* 2017;2:94-107.
  22. Palmer S, Vecchio M, Craig JC. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int* 2013;84:179-91.
  23. Cohen SD, Norris L, Acquaviva K. Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1332-42.
  24. Katon WJ. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness. *Dialogues Clin Neurosci* 2011;13:7-23.
  25. Hedayati SS, Finkelstein FO. Epidemiology, diagnosis, and management of depression in patients with CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;54:741-52.
  26. Matte DL, Pizzichini MM, Hoepers ATC. Prevalence of depression in COPD: A systematic review and meta-analysis of controlled studies. *Respir Med* 2016;117:154-61.
  27. Atlantis E, Fahey P, Cochrane B, et al. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013;144:766-77.
  28. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014;23:345-9.
  29. Mbakwem A, Aina F, Amadi C. Expert Opinion-Depression in Patients with Heart Failure: Is Enough Being Done? *Cardiol Fail Rev* 2016;2:110-2.
  30. Yohannes AM, Alexopoulos GS. Pharmacologic Treatment of Depression in Older Patients with COPD: Impact on the Course of the Disease and Health Outcomes. *Drugs Aging* 2014;31:483-92.
  31. Qato SDM, Ozenberger K. Prevalence of Prescription Medications With Depression as a Potential Adverse Effect Among Adults in the United. *JAMA* 2018;319:2289-98.
  32. Pitman A, Suleman S, Hyde N, Hodgkiss A. Depression and anxiety in patients with cancer *BMJ* 2018 Apr 25;361.
  33. Smith HR. Depression in cancer patients: Pathogenesis, implications and treatment). *Oncol Lett* 2015;9:1509-14.
  34. Satin JR, Linden W, Phillips MJ. Depression as a predictor of disease progression and mortality in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer* 2009;115:5349-61.
  35. Rogers D, Pies R. General Medical Drugs Associated with Depression *Psychiatry (Edgmont)*. 2008;5:28-41.
  36. Gallo JJ, Hwang S, Joo JH. Multimorbidity, Depression, and Mortality in Primary Care: Randomized Clinical Trial of an Evidence-Based Depression Care Management Program on Mortality Risk. *J Gen Intern Med* 2016;31:380-6.
  37. Steffensmeier JJ, Ernst ME, Kelly M, et al. Do randomized controlled trials always trump case reports? A second look at propranolol and depression. *Pharmacotherapy* 2006;26:162-7.
  38. Thiessen BQ, Wallace SM, Blackburn JL, et al. Increased prescribing of anti-depressants subsequent to beta-blocker therapy. *Arch Int Med* 1990;150:2286-90.
  39. Waal HJ. Propranolol-induced depression. *Br Med J* 1967;2:554331.
  40. Fitzgerald JD. Propranolol-induced depression. *Br Med J* 1967;2:372-3.
  41. Nemeroff C, Evans DL. Concurrent use of antidepressants and propranolol: case report and theoretical considerations. *Biol Psychiatry* 1983;18:237-41.
  42. Nolan B. Acute suicidal depression associated with use of timolol (case report) *JAMA* 1982;247.
  43. Kurtz S, Ashkenazi I, Melamed S. Major depressive episode secondary to antiglaucoma drugs. *Am J Psychiatry* 1993;150:523-5.
  44. Russel J, Schuckit MA. Anxiety and depression in patient on nadolol. *Lancet* 1982;2:1286-7.
  45. Hansteen V, Moinichen E, Lorensten E, et al. One year's treatment with propranolol after myocardial infarction: preliminary report of Norwegian multicentre trial. *BMJ* 1982;284:155-60.
  46. Beta Blocker Heart Attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1982;247:1707-14.
  47. Perez-Stable E, Gardiener PS, Baron RB, et al. The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension. *Am J Med* 2000;108:359-65.

48. Julian D, Prescott RJ, Jackson FS, Szekely P. Controlled trial of sotalol for one year after myocardial infarction. *Lancet* 1982;1:1142-7.
49. Packer M, Bristow MR, Chon JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;334:1349-55.
50. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. B-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA* 2002;288:351-7.
51. Hullett FJ, Potkin SG, Levy AB, Ciasca R. Depression associated with nifedipine-induced calcium channel blockade. *Am J Psychiatry* 1988;145:1277-9.
52. Patalia AH, Rathod NR, Gandhi RR, et al. Depression - an adverse event with nifedipine. *J Assoc Physicians India* 2002;50:1432-4.
53. Biriell C, McEwen J, Sanz E. Depression associated with diltiazem. *BMJ* 1989;299.
54. Dassylva B. Verapamil may cause depression. *Can J Psychiatry* 1993;38:299-300.
55. Hallas J. Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology* 1996;7:478-84.
56. Lindberg G, Bingefors K, Ranstam J, et al. Use of calcium channel blockers and risk of suicide: ecological findings confirmed in population based cohort study. *BMJ* 1998;316:741-5.
57. Freemantle SN, Mann RD. Cohort study on calcium channel blockers, other cardiovascular agents, and the prevalence of depression. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48:230-3.
58. Hertzman M, Adler LW, Arling B, Kern M. Lisinopril may augment antidepressant response. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25:681-20.
59. Germain L, Chouinard G. Captopril treatment of major depression with serial measurements of blood cortisol concentrations. *Biol Psychiatry* 1989;25:489-93.
60. Germain L, Chouinard G. Treatment of recurrent unipolar major depression with captopril. *Biol Psychiatry* 1988;23:637-41.
61. Ullrich H, Passenberg P, Agelink MW. Episodes of depression with attempted suicide after taking valsartan with hydrochlorothiazide. *Dtsch Med Wochenschr* 2003;128:2534-6.
62. Gard PR, Mandy A, Sutcliffe MA. Evidence of a possible role of altered angiotensin function in the treatment, but not etiology, of depression. *Biol Psychiatry* 1999;45:1030-4.
63. Christensen R, Kristensen PK, Bartels H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: A meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2007;370:1706-13.
64. US Food and Drug Administration. Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee. Jun 13, 2007. [August 31, 2008]. Briefing information. NDA 21-888.
65. Loftus P. Merck ends development of obesity drug. [October 3, 2008]; *The Wall Street Journal*. October 3, 2008.
66. Bonaccorso S, Marino V, Biondi M, et al. Depression induced by treatment with interferon- $\alpha$  in patients affected by hepatitis C virus. *J Affect Disord* 2002;72:237-41.
67. Castera L, Zigante F, Bastie A, et al. Incidence of interferon  $\alpha$ -induced depression in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;35:978-9.
68. Hosoda S, Takimura H, Shibayama M, et al. Psychiatric symptoms related to interferon therapy for chronic hepatitis C. Clinical features and prognosis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:565-72.
69. Hauser P, Khosla J, Aurora H, et al. A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 2002;77:942-7.
70. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:283-91.
71. Jacobs LD, Beck RY, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.
72. Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1a and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis: An analysis of depression data from the PRISMS clinical trial. *Mult Scler* 2001;7:243-8.
73. Patten SB, Metz LM. Interferon beta-1a and depression in secondary progressive MS: Data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology* 2002;59:744-6.
74. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
75. European Study Group on interferon B-1b in secondary progressive MS: placebo-controlled multicentre randomized trial of interferon B-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-7.
76. Patten SB, Fridhandler S, Beck CA, Metz LM. Depressive symptoms in a treated multiple sclerosis cohort. *Mult Scler* 2003;9:616-20.
77. Altomare G, Capella GL. Depression circumstantially related to the administration of finasteride for androgenetic alopecia. *J Dermatol* 2002;29:665-9.
78. Rahimi-Ardabili B, Pourandarjani R, Habibollahi P, Mualeki A. Finasteride induced depression: a prospective study. *BMC Clin Pharmacol* 2006;6.
79. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. An analysis of reports of depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:515-9.
80. Wysowski DK, Pitts M, Beitz J. Depression and suicide in patients treated with isotretinoin. *N Engl J Med* 2001;344.
81. Azoulay L, Blais L, Koren G, et al. Isotretinoin and the risk of depression in patients with acne vulgaris: a case-crossover study. *J Clin Psychiatry* 2008;69:526-32.
82. Hersom K, Neary MP, Levaux HP, et al. Isotretinoin and antidepressant pharmacotherapy: a prescription sequence symmetry analysis. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:424-32.
83. No authors Listed. Manufacturer moves to settle Norplant claims. *Contracept Technol Update*. 1999;20:129-30.
84. Olsson SE, Odlind V, Johansson ED, Sivin I. Contraception with NORPLANT implants and NORPLANT-2 implants (two covered rods). Results from a comparative clinical study in Sweden. *Contraception* 1988;37:61-73.
85. Wagner KD, Berenson AB. Norplant-associated major depression and panic disorder. *J Clin Psychiatry* 1994;55:478-80.
86. Wagner KD. Major depression and anxiety disorders associated with Norplant. *J Clin Psychiatry* 1996;57:152-57.

87. Westhoff C, Truman C, Kalmuss D, et al. Depressive symptoms and Norplant contraceptive implants. *Contraception* 1998;57:241-5.
88. Stevens-Simon C, Kelly L, Wallis J. The timing of Norplant insertion and postpartum depression in teenagers. *J Adolesc Health* 2000;26:408-13.
88. Elovainio M, Teperi J, Aalto AM, et al. Depressive symptoms as predictors of discontinuation of treatment of menorrhagia by levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Behav Med* 2007;14:70-5.
90. Netherlands Pharmacovigilance Center. Montelukast and depressive symptoms. [August 31, 2008]. [https://databankws.lareb.nl/Downloads/kwb\\_2006\\_4\\_montel.pdf](https://databankws.lareb.nl/Downloads/kwb_2006_4_montel.pdf)
91. US Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review of montelukast (Singulair) [September 10, 2008]. <https://www.drugs.com/fda-alerts/1654-1024.html>
92. Holbrook JT, Harik-Khan R. Montelukast and emotional well-being as a marker for depression: results from 3 randomized, double-masked clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:828-9.
93. Gift AF, Wood RM, Cahill CA. Depression, somatization and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Nurs Stud* 1989;26:281-6.
94. Patten SB, Williams JV, Love EJ. Self-reported depressive symptoms following treatment with corticosteroids and sedative-hypnotics. *Int J Psychiatry Med* 1996; 26:15-24.
95. Patten SB, Williams JV, Love EJ. A case-control study of corticosteroid exposure as a risk factor for clinically diagnosed depressive disorders in a hospitalized population. *Can J Psychiatry* 1995;40:396-400.
96. Feng L, Tan CH, Merchant RA, Ng TP. Association between depressive symptoms and use of HMG-CoA reductase inhibitors (statins), corticosteroids and histamine H2 receptor antagonists in community-dwelling older patients. *Drugs Aging* 2008;25:795-805.
97. US Food and Drug Administration Varenicline (marketed as Chantix) information. [September 30, 2008]. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-safety-review-update-chantix-varenicline-and-risk-neuropsychiatric>
98. Federal Aviation Administration. Anti-smoking medicine Chantix banned. [September 30, 2008]. <https://www.faa.gov/news/updates/?newsId=56363>
99. Popkin MK. Exacerbation of recurrent depression as a result of treatment with varenicline. *Am J Psychiatry*. *Am J Psychiatry* 2008;165:6.
100. Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther* 2007;29:1027-103.

Non-commercial use only

## Trombo-embolismo venoso

Miriam Gino,<sup>1</sup> Federico Pasin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Struttura Complessa di Medicina Interna, Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO); <sup>2</sup>Struttura Complessa di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri, Cremona, Italia

### Sintetica descrizione epidemiologica nella popolazione generale e/o nei reparti di medicina interna

La malattia tromboembolica venosa o tromboembolismo venoso (TEV) è una delle patologie più comuni del sistema circolatorio. Nei paesi occidentali si calcola che sia la terza malattia cardiovascolare più comune, dopo la cardiopatia ischemica e l'ictus, con un caso ogni 1000 abitanti.<sup>1</sup> Spesso è clinicamente silente e la morte improvvisa per embolia polmonare può rappresentare l'unica manifestazione.

È una malattia legata anche all'età: l'invecchiamento della popolazione è perciò destinato ad incrementare nei prossimi anni il numero di casi di tromboembolismo venoso. Le manifestazioni di questa malattia sono la trombosi venosa profonda e l'embolia polmonare.

L'incidenza della patologia varia in base alle popolazioni studiate ed è in particolare influenzata dall'etnia. Negli Stati Uniti è stato riportato un incremento progressivo dell'incidenza di embolia polmonare negli ultimi 15 anni circa e questo incremento è stato attribuito, almeno in parte, alla disponibilità negli ospedali delle TC multistrato. La disponibilità di queste metodiche e il costante miglioramento della loro accuratezza ha infatti non solo migliorato la nostra capacità diagnostica nel sospetto della patologia, ma ha anche incrementato le diagnosi incidentali in pazienti che eseguivano l'esame per altre ragioni. La nostra conoscenza dell'epidemiologia dell'embolia polmonare si basa soprattutto su studi provenienti da altri paesi europei, dagli Stati Uniti o dall'Australia.

Corrispondente: Miriam Gino, Struttura Complessa di Medicina Interna, Ospedale degli Infermi, Rivoli (TO), Italia.  
E-mail: mgino@aslto3.piemonte.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):77-80

Negli ultimi anni, in ambito sanitario, è stata rivolta una particolare attenzione alla prevenzione del TEV. Tuttavia, mentre in chirurgia la stratificazione del rischio ha permesso una significativa incidenza dell'abbattimento del TEV, lo stesso risultato non è stato raggiunto per il paziente medico tanto che, attualmente, l'incidenza del TEV è più frequente nei reparti di medicina che in quelli di chirurgia.<sup>2</sup> Nel paziente non chirurgico infatti l'identificazione del rischio di TEV e la conseguente profilassi è resa spesso difficile da una serie di fattori, primi tra tutti la eterogeneità dei pazienti dovuta alla loro complessità (pluripatologici ed età avanzata) ed alla frequente presenza di un elevato rischio emorragico.<sup>2</sup>

### Congruenza e correlazioni delle diverse patologie con la malattia indice: fisiopatologia

È nota da tempo la relazione tra *TEV* e *cancro*. Si stima che la frequenza di neoplasia occulta sia di un caso ogni 20 episodi di TEV idiopatico.<sup>3</sup> L'età si comporta come maggior discriminante, dal momento che il rischio di neoplasia in pazienti con età inferiore a 50 anni risulta trascurabile.

La presenza di una neoplasia, d'altra parte, aumenta il rischio di TEV di quattro volte, mentre nei pazienti che ricevono la chemioterapia il rischio è aumentato di circa sette volte.<sup>4</sup> Inoltre la trombosi associata a cancro rappresenta la seconda causa di morte nei pazienti neoplastici e si accompagna ad una prognosi peggiore.

Per individuare i pazienti neoplastici a più alto rischio di sviluppare complicanze tromboemboliche sono stati proposti degli scores (es quello di Khorana) oppure quello di Pabinger (catscore).<sup>5</sup> Questi modelli aiutano il clinico nel decidere a quali pazienti effettuare la profilassi con EBPM.

I meccanismi fisiopatologici alla base dell'insorgenza delle trombosi venose profonde dei tumori solidi rientrano nella triade di Virchow (stato di ipercoagulabilità, alterazioni della parete vasale e stasi venosa).

Per quanto riguarda l'*obesità* rappresenta sicuramente un fattore di rischio per il TEV. Un elevato BMI è riconosciuto come un fattore di rischio per le malat-

tie cardiovascolari, lo stroke ed il tromboembolismo venoso.<sup>6</sup>

Tra le molte alterazioni metaboliche che si hanno nell'obesità, le due maggiormente responsabili della trombosi sono l'infiammazione cronica e l'alterazione della fibrinolisi.<sup>7</sup>

Alcuni studi hanno dimostrato, inoltre, una relazione tra l'obesità e l'aumentato rischio di ricorrenza di TEV.<sup>8</sup>

La gravidanza ed il periodo *postpartum* sono associate ad un rischio di TEV aumentato da 4 a 10 volte rispetto al rischio delle donne in età fertile che è approssimativamente da 1 a 5 su 10.000 donne all'anno. Il TEV, nei paesi industrializzati, rappresenta una delle principali cause di mortalità nelle donne in gravidanza essendo responsabile del 20-30% di tutte le morti.<sup>9</sup>

Il concetto che la *ridotta mobilità* rappresenti un importante fattore di rischio per la TEV è noto fin dal secolo scorso; infatti già nel 1860 Virchow identificò proprio nella stasi vascolare associata all'immobilizzazione uno dei tre fattori fondamentali per lo sviluppo della TVP. Sebbene negli anni successivi siano state acquisite importanti conoscenze che hanno permesso di comprendere in maniera più approfondita numerosi aspetti dell'epidemiologia e della patogenesi del TEV, l'ipomobilità (o addirittura l'immobilità) rimane a oggi uno dei più importanti fattori di rischio conosciuti ed universalmente accettati per lo sviluppo del TEV.<sup>10</sup>

Gli *interventi chirurgici* sono associati ad un significativo rischio di sviluppare complicanze tromboemboliche. L'incidenza di TEV post intervento chirurgico varia dal 15% al 60% e risulta più elevata in caso di interventi di tipo ortopedico, oncologico e neurochirurgico.<sup>11</sup> La chirurgia laparoscopica e la chirurgia ortopedica artroscopica sono associate invece ad un minor rischio tromboembolico, che risulta essere inferiore all'1% in caso di colecistectomia laparoscopica e variabile dall'1% al 16% in caso di artroscopia del ginocchio.<sup>11</sup> I traumi maggiori rappresentano un'importante situazione di rischio tromboembolico. L'incidenza di TEV in caso di *trauma maggiore* può arrivare fino al 58% e l'EP rappresenta la terza causa di morte nei pazienti che sopravvivono dopo le prime 24 ore dal trauma.<sup>12</sup>

Una grave infezione acuta, una infezione cronica da HIV, le malattie infiammatorie intestinali, la sindrome nefrosica, le malattie mieloproliferative, la paraproteinemia, la malattia di Bechet, l'emoglobinuria parossistica notturna, l'anemia falciforme si associano ad un aumentato rischio di TEV.

### Possibili interazioni tra malattie e trattamenti impiegati

Il cardine della terapia del TEV è rappresentato dall'utilizzo degli anticoagulanti. Possiamo distin-

guere una prima fase iperacuta in cui viene somministrata la terapia anticoagulante per via parenterale o trombolitica, la seconda fase in cui si somministrano i DOACs (secondo schemi ormai noti e consolidati) oppure si effettua una embridazione tra terapia paranterale ed antagonisti della vitamina K (nel caso in cui i DOACs siano controindicati) ed una terza fase di mantenimento. Il trattamento antitrombotico del TEV è quindi gravato da potenziali *complicanze emorragiche* sia in fase acuta sia nel lungo termine, la cui incidenza, nella pratica clinica, non è irrilevante.<sup>13</sup>

Le linee guida ACCP propongono 17 fattori di rischio emorragico da valutare dopo i primi tre mesi di terapia anticoagulante e permettono di stratificare i pazienti in tre gruppi: basso, moderato ed alto rischio emorragico.<sup>14</sup>

### Implicazioni prognostiche

Sicuramente il TEV comporta importanti implicazioni prognostiche. In primo luogo per le sue importanti relazioni con le patologie tumorali: a volte la prima manifestazione di una patologia tumorale può essere proprio il TEV. Inoltre i pazienti affetti da patologie tumorali possono sviluppare lungo il decorso della malattia episodi di TEV che peggiorano la prognosi e la qualità di vita.<sup>3,4</sup>

Inoltre da tempo è noto che il TEV, nei pazienti ospedalizzati, rappresenta la prima causa di morte prevenibile. Indispensabile è quindi al ricovero valutare il profilo di rischio individuale sia per i pazienti chirurgici, sia per i pazienti medici ed attuare le opportune procedure di profilassi.<sup>11</sup>

Altro punto cruciale dal punto di vista prognostico è il rischio di recidiva di TEV dopo la sospensione della terapia anticoagulante (si stima che il 30% dei pazienti che ha avuto un evento di TEV avrà in 10 anni un secondo evento). Tale rischio inoltre è massimo nei pazienti che hanno avuto eventi idiopatici.<sup>15</sup> D'altro canto dobbiamo considerare il rischio emorragico correlato ad una terapia anticoagulante *extended* per ciascun paziente.<sup>14</sup>

### Conclusioni e punti chiave

Ogni anno in tutto il mondo si verificano 10 milioni di casi di TEV. In Europa ogni anno 544.000 decessi sono correlati al TEV (ossia 1500 decessi al giorno).

Indispensabile appare, quindi, conoscere i principali fattori di rischio associati, condurre valutazioni del rischio di TEV ed essere in grado di riconoscere i segni ed i sintomi associati a tale patologia in modo precoce.

## Bibliografia

1. Heit JA, Spencer FA, White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *J Thromb Thrombolysis* 2016;41:3-14.
2. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008;371:387-94.
3. Van Es N, Le Gal G, Otten HM, et al. Screening for occult cancer in patients with unprovoked venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2017;107:410-7.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, et al. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population-based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585-93.
5. Pabinger I, van Es N, Heinze G, et al. A clinical prediction model for cancer-associated venous thromboembolism: a development and validation study in two prospective cohorts. *Lancet Haematol* 2018;5:e289-98.
6. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med* 2005;118:978-80.
7. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol* 2013;20:437-44.
8. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C. Overweight, Obesity, and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *Arch Intern Med* 2008;168:1678-83.
9. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500-12.
10. Ageno W, Squizzato A, Garcia D, Imberti D. Epidemiology and risk factors of venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:651-8.
11. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:381S-453S.
12. Geerts WH, Code JI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-6.
13. Shulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complication of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:257-98.
14. Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease-CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 2016;149:315-8.
15. Martinez C, Cohen A, Bamber L, et al. Epidemiology of first and recurrent venous thromboembolism: a population-base cohort study in patients without active cancer. *Thromb Haemost* 2014;112:255-63.

Non-commercial use only

## Broncopneumopatia cronica ostruttiva e *clustering diseases*

Ombretta Para, Mattia Ronchetti

Medicina per la complessità assistenziale 1, AOU Careggi, Firenze, Italia

### Introduzione

Nella pratica clinica ci confrontiamo pressoché quotidianamente con un paziente complesso. Il concetto di complessità clinica è ampio e dipende non solo da quello di comorbidità, ma anche da età e substrato socio-economico. In alcuni casi è più corretto parlare di *multimorbidità* in cui le relazioni tra le morbidità spesso non consentono di identificare la patologia indice e la sua relativa severità. Sappiamo inoltre che le patologie possono combinarsi tra loro in infiniti modi, ma alcuni tipi di clusters sono più frequenti rispetto ad altri.<sup>1</sup> È pertanto fondamentale per il clinico conoscere i *clustering diseases* riguardo una specifica condizione clinica, sia per evitare di misdiagnosticare quadri patologici concomitanti importanti, sia per ottimizzare la risposta al trattamento e prevenire eventuali eventi avversi farmacologici. Nel caso del paziente complesso non è facile infatti applicare evidenze di letteratura, seguendo le indicazioni delle linee guida, ma è necessario utilizzare un approccio *tailored*, ovvero modellato su quella che è la reale e complessa situazione del singolo paziente. Tale approccio è sicuramente necessario nella gestione del paziente affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO).

### Epidemiologia

La BPCO rappresenta nel mondo la quinta causa di morte, dopo patologie cardio e cerebrovascolari, infezioni delle basse vie respiratorie e AIDS. In

Europa rappresenta la terza causa di morte (dopo malattie cardiovascolari e tumori) e la sua incidenza è in continuo aumento. Si stima che nel 2030 salirà al quarto posto come causa di morte ed al settimo come causa di disabilità.

Le comorbidità sono molto frequenti e numerose nei pazienti con BPCO ed hanno un impatto prognostico sfavorevole sulla mortalità. Alcuni studi presenti in letteratura dimostrano che fino al 94% dei pazienti affetti da BPCO ha almeno un'altra comorbidità coesistente.<sup>2,3</sup>

A tal proposito è stato introdotto il concetto di *comorbidoma* come rappresentazione della prevalenza e dell'impatto delle comorbidità nei pazienti ospedalizzati con BPCO. Il *comorbidoma* è una rappresentazione grafica della stretta associazione tra BPCO e comorbidità, costruita partendo dall'impatto che tali comorbidità hanno mostrato all'analisi multivariata in relazione alla mortalità.<sup>4,5</sup>

La letteratura è concorde nel dimostrare come nel paziente con BPCO la presenza di comorbidità si associ a maggiore ospedalizzazione e mortalità. L'insufficienza respiratoria rappresenta la principale causa di morte negli stadi avanzati di BPCO, ma nella BPCO lieve-moderata le principali cause di morte sono rappresentate dalle neoplasie polmonari e dalle patologie cardiovascolari. Il FEV1 è un valido fattore predittivo di mortalità, ma il BODE index si è rivelato un indice predittivo di mortalità più accurato proprio perché è un indice multidimensionale in grado di valutare globalmente il paziente.<sup>6</sup>

Secondo i più recenti dati epidemiologici derivati da ampie popolazioni risulta che il 50% dei pazienti con tumore, un terzo dei pazienti con malattie cardiovascolari, il 25% con fratture ossee o il 20% con malattie psichiatriche hanno BPCO, che quindi va ricercata anche in queste categorie di soggetti. Inoltre, gli individui con BPCO usano 5 volte di più i servizi sanitari per cancro al polmone e 2 volte di più per infezioni del tratto inferiore del sistema respiratorio o per malattie cardiovascolari.

Inoltre, gli studi epidemiologici condotti su ampi campioni dimostrano come il decesso dei pazienti affetti da BPCO sia causato prevalentemente dalle comorbidità cardiovascolari e dai tumori più che dalle complicanze della BPCO stessa.<sup>7</sup>

Corrispondente: Ombretta Para, Medicina per la complessità assistenziale 1, AOU Careggi, Largo Brambilla 3, Pad. 12 sez. G, Firenze, Italia.  
Tel.: +39.0557946411.  
E-mail: ombretta.para@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):81-88

Sicuramente le comorbidità cardiovascolari hanno un ruolo fondamentale: si calcola che il decesso entro le 24 ore successive al ricovero per BPCO agli stadi lieve e moderato avvenga per complicanze cardiovascolari.<sup>8</sup>

Infine sappiamo che per ogni 10% di riduzione di funzione respiratoria si ha un aumento del 30% della mortalità cardiovascolare.<sup>8</sup>

### Comorbidità ed implicazioni prognostiche e terapeutiche

Il progetto REPOSI è uno studio clinico-epidemiologico che ha come obiettivo la valutazione dei pazienti di età uguale o superiore a 65 anni ricoverati in ospedale per descrivere la prevalenza di malattie e trattamenti, analizzare la correlazione tra le caratteristiche cliniche dei pazienti con tipologia e numero di patologie e valutare i principali risultati clinici alla dimissione.<sup>9</sup>

I dati di tale registro mostrano una sostanziale inadeguatezza prescrittiva nei reparti di Medicina Interna ed una scarsa aderenza dei pazienti alle terapie prescritte.<sup>9</sup>

Nel paziente con BPCO la presenza di numerose comorbidità rende sicuramente più complessa l'ottimizzazione della terapia, soprattutto cronica del paziente. La valutazione delle comorbidità e, in particolare, delle malattie cardiovascolari, la cui incidenza è estremamente elevata nei pazienti con BPCO, è stata inserita ormai da tempo anche nelle raccomandazioni nelle GOLD.

I tre fenotipi fondamentali individuati (enfisematoso, bronchite cronica, asma-BPCO) sembrano essere associati a 3 diversi *cluster* di comorbidità.<sup>10</sup>

Tali *cluster* devono essere accuratamente identificati e valutati per un appropriato inquadramento diagnostico e di gravità del paziente affetto da BPCO ed instaurare un trattamento adeguato.

### Broncopneumopatia cronica ostruttiva e patologia cardiovascolare

Circa un terzo dei pazienti affetti da BPCO ha patologie cardiache associate e nella metà dei casi queste sono rappresentate dalla cardiopatia ischemica che arriva ad avere una prevalenza doppia rispetto alla popolazione generale. Tanto più severa è la compromissione polmonare e tanto più frequente è l'associazione con cardiopatie e mortalità ad essa correlata. Non vi è tuttavia una chiara indicazione a sottoporre a screening cardiologico sistematicamente tutti i pazienti con BPCO per ricercare una coronaropatia silente.<sup>11,12</sup>

Un ampio studio americano caso-controllo, in cui

sono stati seguiti quasi 46.000 pazienti affetti da BPCO per un periodo di 3 anni (confrontati con altrettanti pazienti privi di patologia polmonare), ha dimostrato che nel gruppo di pazienti affetti da BPCO vi era un numero doppio di ricoveri ospedalieri per angina ed IMA.<sup>13</sup>

Un altro numeroso studio americano ha mostrato una correlazione diretta tra la compromissione della funzione polmonare (valutata in termini di riduzione del FEV1) e l'incidenza di eventi coronarici in quasi 15.000 soggetti senza precedenti di malattie cardiovascolari.<sup>14</sup>

Indipendentemente dal fatto di avere comuni fattori di rischio, come per esempio il fumo di sigaretta, la BPCO sembra associarsi ad un'accelerazione del processo aterosclerotico. Nel paziente con BPCO infatti è stata dimostrata una maggiore incidenza di disfunzione endoteliale, un incremento della rigidità vascolare e la progressione delle lesioni aterosclerotiche. I meccanismi fisiopatologici non sono tuttavia ancora chiari, ma un ruolo rilevante potrebbe essere svolto dallo stato infiammatorio sistemico comune a BPCO ed aterosclerosi. Non è invece stata ancora chiaramente dimostrata un'associazione significativa tra BPCO e vasculopatie non aterosclerotiche.<sup>15</sup>

La BPCO e lo scompenso cardiaco sono due malattie estremamente frequenti e diffuse nel mondo e sono entrambe gravate da un'elevata morbilità e mortalità. La loro coesistenza non sempre è evidenziata in maniera chiara e questo comporta importanti problemi diagnostici e terapeutici.

Nel *Cardiovascular Health Study* la prevalenza di BPCO nei pazienti con SC era superiore a quella della popolazione generale (20% vs 13%; P=0,001).<sup>16</sup>

Secondo i principali dati di letteratura i pazienti affetti da BPCO hanno un rischio di 4,5 volte superiore di sviluppare scompenso cardiaco rispetto alla popolazione generale.

I pazienti con BPCO e scompenso cardiaco devono essere considerati portatori di insufficienza ventricolare sinistra fino a prova contraria. Un'importante review sistematica ha esaminato 18 studi in cui è stata misurata la funzione sistolica del ventricolo sinistro in una popolazione di pazienti affetti da BPCO: in tale studio la prevalenza di disfunzione variava dal 10 al 46% nei pazienti stabili.<sup>17</sup>

La coesistenza nello stesso paziente di BPCO e scompenso cardiaco oltre a causare difficoltà nell'iter diagnostico, complica sicuramente le decisioni terapeutiche, rappresentando una delle principali cause di non aderenza alle linee guida terapeutiche.<sup>18</sup>

La terapia betabloccante con i farmaci raccomandati dalle linee guida nello scompenso cardiaco è indicata in tutti i pazienti con scompenso cardiaco a ridotta funzione sistolica dove si è rivelata

indiscutibilmente efficace nel migliorare la loro prognosi a distanza. La coesistenza della BPCO rende più complessa nella pratica clinica quotidiana l'applicazione di tale raccomandazione, anche se in letteratura vi sono da tempo dati rassicuranti riguardo la buona tollerabilità e la sicurezza dei beta-bloccanti nei pazienti con BPCO stabile, in particolare di quelli  $\beta_1$  selettivi.<sup>19-21</sup>

Tali dati sono ormai così consolidati da indurre nel 2008 i Centri di assistenza sanitaria statunitensi Medicaid e Medicare ad includere l'uso dei beta-bloccanti nella BPCO come una misura di performance ospedaliera.<sup>22</sup>

Tuttavia, ancora oggi, la percentuale di pazienti affetti da scompenso cardiaco e concomitante BPCO trattata con beta-bloccante risulta ancora sottodimensionata probabilmente a causa di timori prescrittivi del medico curante relativi ai potenziali effetti indesiderati di tale classe di farmaci sulla funzionalità respiratoria e sul rischio di scatenare non prevedibili episodi di broncocostrizione acuta.<sup>9</sup>

Per quanto riguarda invece i farmaci usati per il trattamento della BPCO, sicuramente la scelta di un beta<sub>2</sub>-agonista long acting, più rapidamente rimossi dai recettori beta cardiaci e renali, rende meno probabile la comparsa di effetti negativi e livello miocardico. Per quanto riguarda l'utilizzo di farmaci anticolinergici, il loro utilizzo va attentamente rivalutato in ogni paziente confrontando il potenziale rischio cardiovascolare di questa classe di farmaci con i vantaggi sulla patologia respiratoria.<sup>23</sup>

Sicuramente l'abolizione del fumo riveste un ruolo fondamentale per la riduzione della mortalità sia nel paziente con BPCO che nel paziente con patologia cardiovascolare e andrebbe sempre considerato come cardine del trattamento di questa tipologia di pazienti.<sup>23</sup> È necessario pertanto interrogare i pazienti riguardo questa abitudine ed avviare i fumatori ad un programma strutturato di sospensione del tabagismo.<sup>24</sup>

---

### **Broncopneumopatia cronica ostruttiva, depressione e ansia**

Nei pazienti affetti da BPCO si osservano frequentemente depressione ed ansia, con percentuali che variano dal 10 al 42% per i pazienti stabili ambulatoriali, ma che aumentano nelle forme più avanzate di BPCO, fino a percentuali del 62% circa nei pazienti in OTLT.<sup>25</sup> La presenza di depressione ed ansia si associa ad una prognosi peggiore, sia in termini di qualità di vita che di aspettativa di vita. Tali disturbi devono essere correttamente identificati e trattati. La terapia non differisce da quella della popolazione generale e dovrebbe essere riservata alle forme moderato-severe.<sup>26</sup> È necessario prestare particolare attenzione alla tendenza che hanno alcune

benzodiazepine, specie quelle dotate di maggior lipofilia, di accumularsi nel tessuto nervoso dell'encefalo, prolungando inopportuno la loro azione oltre i tempi necessari. Ciò è vero ancor più nel caso degli anziani, categoria già di per sé a rischio di effetti respiratori indesiderati. Le principali reazioni avverse come la depressione respiratoria e la confusione e l'aumentato di rischio di caduta sono i maggiori ostacoli alla prescrizione di questi farmaci, soprattutto nei pazienti anziani con BPCO.

Nel 2014 è stato pubblicato uno studio prospettico di coorte con follow-up longitudinale di 13 mesi, che ha coinvolto 2249 pazienti in ossigenoterapia per BPCO inseriti nello Swedevox Register (registro nazionale che copre l'85% dei pazienti in terapia di lungo termine con ossigeno).

Rispetto ai non utilizzatori, i pazienti che assumevano benzodiazepine od oppiacei erano più spesso di sesso femminile ed avevano una peggiore funzionalità respiratoria, più elevati livelli di PaCO<sub>2</sub> in aria ambiente e un maggior numero di ospedalizzazioni pregresse. Nello studio non è stato osservato un incremento del rischio di ospedalizzazione nei pazienti che utilizzavano benzodiazepine o oppiacei, senza differenze significative tra i due gruppi.

Non sono nemmeno state riscontrate delle relazioni dose-risposta. Nello studio il trattamento con dosi basse di oppioidi non era associato ad un incremento dell'ospedalizzazione, né della mortalità in pazienti con BPCO in ossigenoterapia. Tale riscontro si è esteso anche ai pazienti naive per gli oppioidi, a quelli che hanno fatto uso concomitante di benzodiazepine o con ipercapnia. In conclusione, quindi, gli oppioidi sono farmaci sicuri che non danno depressione respiratoria quando prescritti a basse dosi e rappresentano pertanto un importante presidio per il sollievo dalla sintomatologia in pazienti con BPCO grave e in fase terminale.<sup>27</sup>

Sertralina, paroxetina e buspirone sono in genere ben tollerati e possono agire anche su altri sintomi della BPCO come la dispnea e la perdita di appetito.<sup>28,29</sup>

---

### **La nefropatia nel paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva**

Le nefropatie croniche rappresentano una comorbilità che si potrebbe definire *negletta* della broncopneumopatia cronica ostruttiva, pur avendo una prevalenza abbastanza elevata nella popolazione generale.

L'insufficienza renale cronica (IRC) è un importante fattore di rischio cardiovascolare indipendente, in cui sono presenti fattori di rischio aggiuntivi a quelli classici (iperparatiroidismo

secondario, anemia, ritenzione di dimetil-arginina asimmetrica, infiammazione cronica, aumento dello stress ossidativo, iperattivazione del sistema simpatico) e pertanto la sua concomitante presenza va tempestivamente identificata e trattata in caso di profilo di rischio cardiovascolare aumentato, situazione tipica del paziente con BPCO.

È ormai noto che il rischio cardiovascolare aumenta esponenzialmente con la caduta del filtrato glomerulare fino a valori di mortalità cardiovascolare anche decine di volte superiori rispetto alla popolazione senza IRC nei pazienti con IRC terminale in emodialisi.<sup>30</sup>

La popolazione con BPCO e insufficienza renale si caratterizza inoltre per un'elevata prevalenza di sindrome metabolica e di malattie muscoloscheletriche, in caso di insufficienza renale inapparente.<sup>31,32</sup>

Il riconoscimento di una coesistente patologia renale nel paziente con BPCO ha quindi importanti risvolti sia in termini prognostici, nell'ottica di rendere la diagnosi di insufficienza renale sempre più precoce, che terapeutici.

Tra le conseguenze del mancato riconoscimento di un'alterata funzione renale in corso di BPCO vi è il maggiore rischio di reazioni avverse a farmaci a eliminazione prevalentemente renale (ACE-inibitori, digossina, glibenclamide, metformina, antibiotici) e il cui dosaggio nella pratica clinica quotidiana viene modificato e ridotto spesso solo in presenza di aumento sostanziale dei valori della creatinina sierica.<sup>33</sup>

Nell'impostare un trattamento per la BPCO nei pazienti con compromissione della funzione renale, anche in stadio iniziale, dobbiamo necessariamente considerare un aggiustamento della posologia di alcuni farmaci in considerazione della ridotta escrezione renale ed impostare un programma di follow-up idoneo, specialmente durante utilizzo di farmaci particolarmente nefrotossici o a prevalente escrezione renale.

### **Broncopneumopatia cronica ostruttiva, stato nutrizionale e patologie metaboliche**

In considerazione delle elevate prevalenze, spesso BPCO, obesità, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2 possono coesistere nello stesso individuo, amplificando così il rischio cardiovascolare che ciascuna condizione comporta.<sup>34</sup>

Nello studio di Ehrlich risultava incrementato il rischio di sviluppare BPCO nei pazienti affetti da DM di tipo 2 ed il rischio aumentava con l'aumentare dei valori di emoglobina glicata.<sup>35</sup> DM ed iperglicemia si associano ad un peggior outcome in termini sia di ospedalizzazione che di mortalità in diverse condizioni morbose come IMA, stroke e polmoniti. Nel 2010 Paeppl conduce uno studio che dimostra come questo sia valido anche per la BPCO.<sup>36</sup>

La presenza di iperglicemia al momento del ricovero si è dimostrata inoltre predittiva del fallimento della ventilazione non invasiva e di aumentate complicanze polmonari infettive nei pazienti BPCO ricoverati in terapia intensiva per insufficienza respiratoria acuta.<sup>37</sup>

Il paziente affetto da BPCO presenta frequentemente un'alterazione dello stato nutrizionale causata da un aumento della spesa energetica a riposo dovuto all'aumento del lavoro dei muscoli respiratori, alla terapia farmacologica (per esempio, beta2-agonisti) ed allo stato infiammatorio sistemico. La malnutrizione del paziente con BPCO è strettamente correlata alla prognosi e il *body mass index* (BMI) è parte integrante della valutazione clinica di questi soggetti.

Nella popolazione europea sembra esserci una maggiore prevalenza di obesi nei soggetti BPCO rispetto alla popolazione generale (18% vs 11%), con prevalenza maggiore negli stadi GOLD 1 e 2 (16 e 24%) e minore nel GOLD 4 (6%). Si parla del cosiddetto *paradosso dell'obesità* in cui il rischio di morte sembrerebbe inferiore nei pazienti affetti da BPCO e obesità, così come è dimostrato che il recupero del peso corporeo si associa a una riduzione della mortalità nei pazienti con BPCO severa.<sup>38</sup>

La prevalenza di osteoporosi nei soggetti affetti da BPCO è superiore a quella della popolazione generale (20-32% vs 3-12%). I principali fattori di rischio sono fumo, stato nutrizionale (cachessia), ipogonadismo, deficit di Vit. D e terapia steroidea prolungata. Vi è inoltre una stretta correlazione tra gravità del deficit respiratorio e rischio fratturativo.<sup>39</sup>

Il trattamento steroideo inalatorio può avere un ruolo di aumento del rischio solo per posologie giornaliere molto elevate.<sup>40</sup>

### **La malattia da reflusso gastroesofageo nel paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva**

La BPCO è un fattore di rischio per la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE), ma non sembra ormai vero il contrario. Nonostante che gli episodi di reflusso gastroesofageo sembrino rivestire un ruolo causale nelle riacutizzazioni di BPCO.<sup>41</sup> Gli inibitori di pompa protonica (PPI) potrebbero avere un ruolo nei pazienti con BPCO e MRGE nel prevenire le riacutizzazioni reflusso-indotte.<sup>42</sup>

Appare invece abbastanza controverso il ruolo della terapia anti-reflusso quotidiana nel miglioramento dei sintomi respiratori. Baumeler *et al.* hanno valutato l'efficacia della terapia con PPI nel ridurre il rischio di esacerbazioni in pazienti con BPCO stabile. Malgrado i PPI fossero assunti quotidianamente con regolarità, i pazienti presentavano frequenti riacutizzazioni di BPCO. Nonostante alcuni limiti metodologici

fondamentali, lo studio non ha mostrato nessuna efficacia della terapia con PPI nel miglioramento dei parametri clinici e nella riduzione del rischio di riacutizzazione dei sintomi respiratori.<sup>43</sup>

Negli ultimi anni Zannin *et al.* hanno valutato numerose metodiche non invasive (es. inalazione di O<sub>2</sub>, suzione del collo, oscillometria ecc.) per lo studio del tono colinergico nel sistema cardiovascolare e respiratorio, suggerendo che il riflesso colinergico esofago-bronchiale possa costituire il tramite tra MRGE e BPCO, quantomeno nei pazienti con malattia respiratoria di grado lieve-moderato.<sup>44</sup> Nel soggetto con BPCO grave, vista una maggiore compromissione delle condizioni generali con difficoltà nella diagnostica oggettiva, il significato clinico di tale riflesso è da ritenersi verosimilmente di minore importanza.

Se l'ipotesi di un possibile collegamento tra MRGE e BPCO tramite riflesso esofago-bronchiale su base vagale venisse realmente confermata, sarebbe possibile ipotizzare un possibile differente ruolo della terapia anticolinergica.<sup>44</sup>

---

### Altri quadri patologici associati a broncopneumopatia cronica ostruttiva

Nei pazienti affetti da BPCO si riscontra con maggior frequenza la presenza di anemia piuttosto che di uno stato policitemico, sebbene ciò vada contro a quello che generalmente si crede. La prevalenza di anemia nei soggetti con BPCO si attesta al 13%, mentre la prevalenza della policitemia varia tra il 4,5% e l'8,4% e risulta inoltre in diminuzione, quest'ultimo dato sembra da imputare all'incremento delle prescrizioni e del conseguente utilizzo dell'ossigenoterapia domiciliare.<sup>44</sup> L'anemia in corso di BPCO mostra caratteristiche riconducibili al quadro di anemia da malattia cronica, sebbene possa trarre origine da più fattori presenti, soprattutto per quanto riguarda i pazienti anziani. L'anemia nel paziente con BPCO comporta un incremento rischio di morte, tuttavia la letteratura medica è priva di studi che abbiano rilevato un incremento della sopravvivenza qualora si decidesse per una sua correzione. Quest'ultima si è mostrata bensì efficace nell'incrementare l'autonomia nell'esercizio fisico e nel migliorare la qualità della vita dei pazienti con BPCO. Il trattamento dell'anemia prevede, oltre alla rimozione e correzione dei fattori eziologici modificabili, l'esecuzione di trasfusioni di emocomponenti, mentre la somministrazione di eritropoietina e terapia marziale in pazienti non sideropenici non hanno mostrato un'efficacia clinicamente significativa.<sup>45,46</sup>

Nota è l'associazione di OSAS e BPCO: essa trova la sua base eziologica nella presenza di fattori di

rischio in comune quali fumo, età e obesità e la loro compresenza comporta una maggior frequenza di desaturazioni notturne e l'aggravamento dell'ipossiemia e ipercapnia durante lo stato di veglia. La presenza di OSAS in pazienti con BPCO implica un aumento del rischio di morte, del tasso di ospedalizzazione per riacutizzazione e della prevalenza di ipertensione polmonare.<sup>47</sup>

L'associazione tra BPCO e neoplasia polmonare è stata mostrata da numerosi studi presenti in letteratura. L'incidenza annuale di neoplasia polmonare nei soggetti con da BPCO è almeno 4 volte superiore rispetto a quella riscontrata nella popolazione generale. Inoltre il rischio di eteroplasia aumentare in maniera direttamente proporzionale al grado di severità dell'ostruzione bronchiale.<sup>48</sup>

Il legame epidemiologico intercorrente tra BPCO e neoplasia polmonare è stato imputato al fatto che l'esposizione tabagica costituisce un fondamentale fattori di rischio comune, ciononostante studi suggeriscono hanno ridimensionato il ruolo del fumo quale agente eziologico sottolineano l'importanza di fattori genetici in comune e dello stato di infiammazione cronica.<sup>49</sup>

La presenza di BPCO comporta un peggioramento della prognosi nei pazienti con neoplasia polmonare poiché di fatto ne limita le possibilità terapeutiche, sia in termini di peggior performance status che per una compromissione del paziente dal punto di vista funzionale.

---

### Conclusioni

Il paziente con BPCO va trattato non solo per la componente respiratoria ma anche per le sue comorbidità, in particolare per quelle cardiovascolari. Solo una gestione e una presa in carico terapeutica complessiva e a tutto campo è in grado di modificare la morbilità e mortalità di questi pazienti.

---

### Bibliografia

1. [No authors listed]. Clustering of comorbidities and other stories. *BMJ* 2015;351:h4273C.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine* November 2006, Vol. 3, Issue 11, e442
3. Sacchetta, A. (2013). Long term therapy and outcome of chronic obstructive pulmonary disease with or without co-morbidity: the TORCH study. *Italian Journal of Medicine*, 2(3), 11-15.
4. Divo M, Cote C, de Torres JP, et al. The BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:155-61.
5. Almagro P, Cabrera FJ, Diez-Manglano J, et al. Comorbidity and short-term prognosis in hospitalised

- COPD patients: the ESMI study. *Eur Respir J* 2015;46:850-3.
6. Kessler R, Casan-Clara P, Koehler D, et al. COMET: a multicomponent home-based disease-management programme versus routine care in severe COPD. *Eur Respir J* 2018;51:1701612.
  7. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
  8. Rose L, Istanbulian L, Carriere L, et al. Program of integrated care for patients with chronic obstructive pulmonary disease and multiple comorbidities (PIC COPD+): a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2018;51:1701567.
  9. Marengoni A, Nobili A, Pirali C, et al. Comparison of disease clusters in two elderly populations hospitalized in 2008 and 2010. *Gerontology* 2013;59:307-15.
  10. Izquierdo-Alonso JL, Rodriguez-González-moro JM, de Lucas-Ramos P, Unzueta I, Ribera X, Antón E, Martín A. Prevalence and characteristics of three clinical phenotypes of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med*. 2013 May;107(5):724-31.
  11. Fumagalli G. INDACO project: COPD and link between comorbidities, lung function and inhalation therapy. *Multidiscipl Respir Med* 2015;10:4.
  12. Panuccio D. BPCO e cardiopatia ischemica. *Ital J Med* 2011;5S:S46-S54.
  13. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068-75.
  14. Schroeder EB, Welch VL, Couper D, et al. Lung Function and Incident Coronary Heart Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol* 2003;158:1171-81.
  15. Pualetto P, Rattazzi M. BPCO e vasculopatie. *Ital J Med* 2011;5S:S38-S45.
  16. Fried LP, Borhani NO, Enright P, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991;1:263-76.
  17. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail* 2006;8:706-11.
  18. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. Airflow limitation in smokers is associate with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:35-40.
  19. Giuseppe Di Tano, Silvia Frattini, Salvatore Pirelli. Differenze tra betabloccanti nei pazienti con scompenso cardiaco e broncopneumopatia cronica ostruttiva, *Giornale Italiano di Cardiologia* 2011;12(9):588-595.
  20. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:171-80.
  21. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;137:715-25.
  22. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, et al. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008;63:301-5.
  23. Lee TA, Wilke C, Joo M, et al. Outcomes associated with tiotropium use in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2009;169:1403-10.
  24. Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008;117:2544-65.
  25. Boni F, Corsonello A, Panuccio D. BPCO e depressione/ansia. *Ital J Med* 2011;5S:S81-S90.
  26. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47-53.
  27. Ekstrom MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ* 2014;348:g445.
  28. Smoller JW, Pollack MH, Systrom D, Kradin RL. Sertraline effects on dyspnea in patients with obstructive airways disease. *Psychosomatics* 1998;39:24-9.
  29. Roundy K, Cully JA, Stanley MA, et al. Are Anxiety and Depression Addressed in Primary Care Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease? A Chart Review *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005;7:213-8.
  30. Campbell RC, Sui X, Filippatos G, et al. Association of chronic kidney disease with outcomes in chronic heart failure: a propensity-matched study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:186-93.
  31. Antonelli-Incalzi R., Corsonello A., Pedone C., Battaglia S., Pagnino G., Bellia V. and on behalf of the Extrapulmonary Consequences of COPD in the Elderly Study Investigatoris. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD, *Chest* 2010;137:831-837.
  32. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296-305.
  33. Corsonello A, Pedone C, Corica F, et al. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med* 2005;165:790-5.
  34. Lee HY, Stretton TB, Barnes AM. The lungs in renal failure. *Thorax* 1975;30:46-53.
  35. Ehrlich SF. Patients diagnosed with diabetes are at increased risk for asthma, chronic obstructive pulmonary disease, pulmonary fibrosis, and pneumonia but not lung cancer. *Diabetes Care* 2010;33:55-60.
  36. Parappil A. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology* 2010;15:918-22.
  37. Chakrabarti B. Blood glucose: of emerging importance in COPD exacerbations *Thorax* 2009;64:857-62.
  38. Gulli G, Miselli V. BPCO, obesità, sindrome metabolica e diabete. *Ital J Med* 2011;5S:S75-S80.

39. Grandi M, Sacchetti C, Montanari P, Scanelli G. BPCO ed osteoporosi. *Ital J Med* 2011;5S:S96-S103.
40. Loke YK, Cavallazzi R, Singh S. Risk of fractures with inhaled corticosteroids in COPD: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies *Thorax* 2011;66:699-708.
41. Kempainen RR, Savik K, Whelan TP, et al. High prevalence of proximal and distal gastroesophageal reflux disease in advanced COPD. *Chest* 2007;131:1666-71.
42. García Rodríguez LA, Ruigómez A, Martín-Merino E, et al. Relationship between gastroesophageal reflux disease and COPD in UK primary care. *Chest* 2008;134:1223-30.
43. Takada K, Matsumoto S, Kojima E, et al. Prospective evaluation of the relationship between acute exacerbations of COPD and gastroesophageal reflux disease diagnosed by questionnaire. *Respir Med* 2011;105:1531-6.
44. Zannin E, Pellegrino R, Di Toro A, et al. Parasympathetic stimuli on bronchial and cardiovascular systems in humans. *PLoS One* 2015;10:e0127697.
45. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, et al. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28:1245-57.
46. Calabrò E. Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening programmes *Eur Respir J* 2010;35:146-51.
47. Vaghegini G. BPCO, sindrome delle apnee ostruttive del sonno e disturbi del sonno. *Ital J Med* 2011;5S-S151-8.
48. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-80.
49. Biasoli R, Pavan L, Grechiet A. BPCO e tumori. *Ital J Med* 2011;5S:S128-34.

Non-commercial use only

# Insufficienza renale cronica

Anna Bianco

AOU Federico II, Napoli, Italia

## Definizione di insufficienza renale cronica

L'insufficienza renale cronica (IRC) è una condizione *progressiva*,<sup>1</sup> caratterizzata da una riduzione *permanente* della funzionalità renale. È la manifestazione più frequente di ogni malattia renale cronica (dall'inglese, *chronic kidney disease* - CKD<sup>2</sup>), ma può essere anche la diretta conseguenza di un danno primitivo esterno all'apparato emuntore, come ad esempio lo stato ipovolemico.<sup>3-6</sup>

Le Linee Guida KDIGO<sup>7</sup> pubblicate nel 2017 definiscono l'IRC come una *anormalità della struttura o della funzione dei reni*, presente da *almeno 3 mesi*, con *ripercussioni sulla salute dell'individuo*.

Per poter diagnosticare una IRC è necessario ricorrere alla *stima del filtrato glomerulare* (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*), ovvero della capacità del rene di microfiltrare le sostanze provenienti dal torrente circolatorio. L'eGFR serve anche per classificare l'IRC in stadi di gravità, secondo lo schema riportato in Tabella 1.

## Epidemiologia

La prevalenza di insufficienza renale cronica è in continuo aumento, tanto che istituzioni internazionali come il Center for Disease Control and Prevention la identificano come una delle *grandi priorità*<sup>4</sup> dell'era della *transizione epidemiologica*.

Le attuali stime riportano che negli Stati Uniti d'America più di 26 milioni di soggetti presentano IRC, con una prevalenza del 15.2%.<sup>2</sup> Secondo quanto ricavato dai sondaggi americani NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*),<sup>3</sup> suddivi-

dendo tali stime per stadio di gravità, risulta progressivamente aumentato negli anni il numero di pazienti classificati negli stadi 1 e 2, mentre è pressoché stazionaria la quota di pazienti più gravi.

Nella popolazione adulta italiana circa 1 individuo ogni 7 (quota pari al 13%) ha un grado di insufficienza renale almeno moderata.<sup>5</sup> Questi dati, pur già indicativi della capillarità di diffusione del problema, sono ulteriormente gravati dalla certezza di rappresentare una sottostima, in quanto la quota di casi misconosciuti potrebbe essere di pari entità<sup>1</sup> (Tabella 2).

## Impatto clinico

L'IRC rappresenta una frequente causa di mortalità, soprattutto per eventi cardiovascolari. Questa quota è ulteriormente gravata quando altri fattori di rischio cardiovascolari sono presenti, quali ipertensione, familiarità, dislipidemia, sovrappeso/obesità, ipertensione. I motivi di questa relazione reciproca sono: i) la condizione di medesimi meccanismi eziopatogenetici; ii) la presenza degli stessi fattori di rischio; iii) l'attivazione di cascate ormonali, di peptidi e di segnali nervosi con ripercussioni su molteplici apparati; iv) la necessità di attuazione di trattamenti farmacologici lesivi per taluni distretti corporei; v) l'impossibilità all'attivazione di meccanismi innati di limitazione del danno a causa delle concomitanti comorbidità.

Proprio in virtù di queste considerazioni, le Linee Guida KDIGO 2017,<sup>7</sup> nella definizione di IRC, fanno chiaro riferimento alle *ripercussioni della malattia sulla salute globale* dell'individuo affetto e negli ultimi anni numerose ricerche sono state improntate sullo studio delle relazioni fra IRC e comorbidità.

## IRC e comorbidità

Numerosi studi<sup>6-15</sup> hanno evidenziato come l'IRC sia raramente una patologia isolata riscontrabile in un soggetto; infatti, nella maggior parte dei casi essa si presenta associata a comorbidità, con cui condivide fattori di rischio e meccanismi fisiopatogenetici<sup>6</sup> (Figura 1)

Le comorbidità più rilevanti, in termini sia di frequenza, sia di impatto clinico, sono: ipertensione arteriosa, aterosclerosi, intolleranza glicidica/diabete,

Corrispondente: Anna Bianco, AOU Federico II, Napoli, Italia.  
E-mail: amicolbi@gmail.com

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):89-96

dislipidemie, anemia, squilibri idro-elettrolitici, infiammazione ed alterazioni del microbiota intestinale.

La copresenza di IRC e di un'altra entità nosologica deve essere sempre indagata per i seguenti motivi: i) i fattori di rischio sono spesso gli stessi; ii) medesimi sono anche i meccanismi patogenici; iii) il trattamento isolato di IRC o della sola comorbidità non risulta risolutivo, mentre lo diventerebbe qualora le due entità venissero trattate in contemporanea; iv) in condizioni di alterata funzionalità renale, alcuni farmaci risultano maggiormente appropriati, mentre altri controindicati; v) l'instaurarsi di un circolo vizioso fra IRC e comorbidità causa conseguenze maggiori rispetto ai due singoli eventi isolati, pertanto un pronto intervento terapeutico è essenziale; vi) il trattamento delle comorbidità aiuta a prevenire eventi cardiovascolari, morte e progressione dell'IRC fino alla dialisi o al trapianto renale.

Uno studio longitudinale<sup>6</sup> ha rilevato che la mortalità dei pazienti con IRC è dovuta prevalentemente ad eventi cardiovascolari, imponendo nel mondo scientifico un attento monitoraggio dei parametri cardiovascolari ed un approccio diretto alla correzione dei fattori di rischio o delle comorbidità cardiovascolari, in particolare riguardo i seguenti fattori: i) adeguato controllo pressorio; ii) stretto controllo glicemico; iii) trattamento delle dislipidemie; iv) riduzione della proteinuria.

Uno studio prospettico pubblicato su *Nephrology*<sup>9</sup> ha chiaramente evidenziato la relazione IRC-comorbidità analizzando una popolazione affetta da IRC. Le stime riportate nel paper sono: i) ben il 96% dei soggetti reclutati presentava comorbidità; ii) solo il 3% di pazienti con IRC allo stadio 3 non presentava comorbidità; iii) il 40% dei malati presentava almeno due comorbidità simultaneamente. A luce di tali valori di incidenza, scopo del suddetto studio<sup>9</sup> fu quello di chiarificare il significato prognostico dato dalla presenza delle 11 più frequenti comorbidità in pazienti affetti da IRC al III stadio. L'ipertensione fu l'entità riscontrata più frequentemente (88%), seguita da ane-

mia (23%), cardiopatia ischemica (17%), diabete (12%) e distiroidismi (12%). Le altre patologie considerate nella conta delle 11 comorbidità erano: insufficienza cardiaca cronica, vasculopatia periferica, patologie respiratorie croniche, depressione e condizioni dolorose idiopatiche. Altro dato indicativo è che il numero medio di farmaci assunti da ciascun partecipante allo studio era pari a 5. Lo studio concludeva che un numero maggiore di comorbidità è indipendentemente associato, in maniera statisticamente significativa, ad una maggiore mortalità ( $P < 0,001$  per 3 o più comorbidità).

In considerazione dell'elevato numero di patologie che si associano ad un quadro di IRC, verranno di seguito analizzate quelle di più frequente riscontro nella pratica clinica quotidiana.

### Intolleranza glicidica/diabete

La relazione fra rene e diabete è bidirezionale, in quanto da un lato il rene è un organo fondamentale nel controllo glicemico, dall'altro il diabete rappresenta una delle principali cause di IRC: recenti stime riportano che la *nefropatia diabetica* compare nel 20-40% dei pazienti diabetici.<sup>16</sup>

Il rene esercita il ruolo di controllo glicemico sia mediante l'enzima Glucosio-6-fosfatasi, che si trova anche nel fegato e nell'epitelio intestinale, sia modulando l'assorbimento/secrezione di glucosio sulla base dei livelli ematici di insulina.

La storia naturale della nefropatia diabetica prevede diversi step, come schematicamente riportato in Figura 2. Lo stadio più precoce è la comparsa di microalbuminuria, che rappresenta anche un fattore di rischio cardiovascolare. I pazienti che progrediscono verso la macroalbuminuria ( $\geq 300$  mg/24 ore) hanno un'elevata probabilità di sviluppare insufficienza renale terminale.<sup>17</sup> Sul fronte renale, nella fase definita di *pre-malattia*, si registra un aumento del filtrato glomerulare, dovuto ad un meccanismo ipertrofico parenchimale; con la comparsa di microalbuminuria ed

**Tabella 1. Stadi di gravità dell'IRC sulla base dei valori di filtrazione glomerulare.**

Stadio	Valori di eGFR (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Commenti
I	$\geq 90$	Normale eGFR
II	60-89	Fisiologico declino età-correlato
III A*	45-59	Basso rischio di progressione ad insufficienza renale terminale
III B*	30-44	
IV	15-29	Alto rischio di progressione ad insufficienza renale terminale
V		Insufficienza renale terminale
V D**		
V T***	<15	

\*Lo stadio III è ulteriormente distinto in due classi a causa del progressivo rischio cardiovascolare correlato; \*\*V D è lo stadio in cui rientrano i pazienti trattati cronicamente con emodialisi; \*\*\*V T è lo stadio in cui rientrano i pazienti già sottoposti a trapianto renale.



senza IRC (23%). In questa elevata percentuale di soggetti rientrano sia coloro che manifestano ipertensione come patologia concomitante ad una malattia renale cronica, sia coloro in cui la malattia renale di base riveste la causa patogenetica principale.

Nelle Linee Guida sull’Ipertensione<sup>8</sup> pubblicate nel 2018 vengono classificati nella categoria a rischio molto alto i soggetti con eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> e a rischio alto quelli con eGFR compreso fra 30 e 59 mL/min/1,73

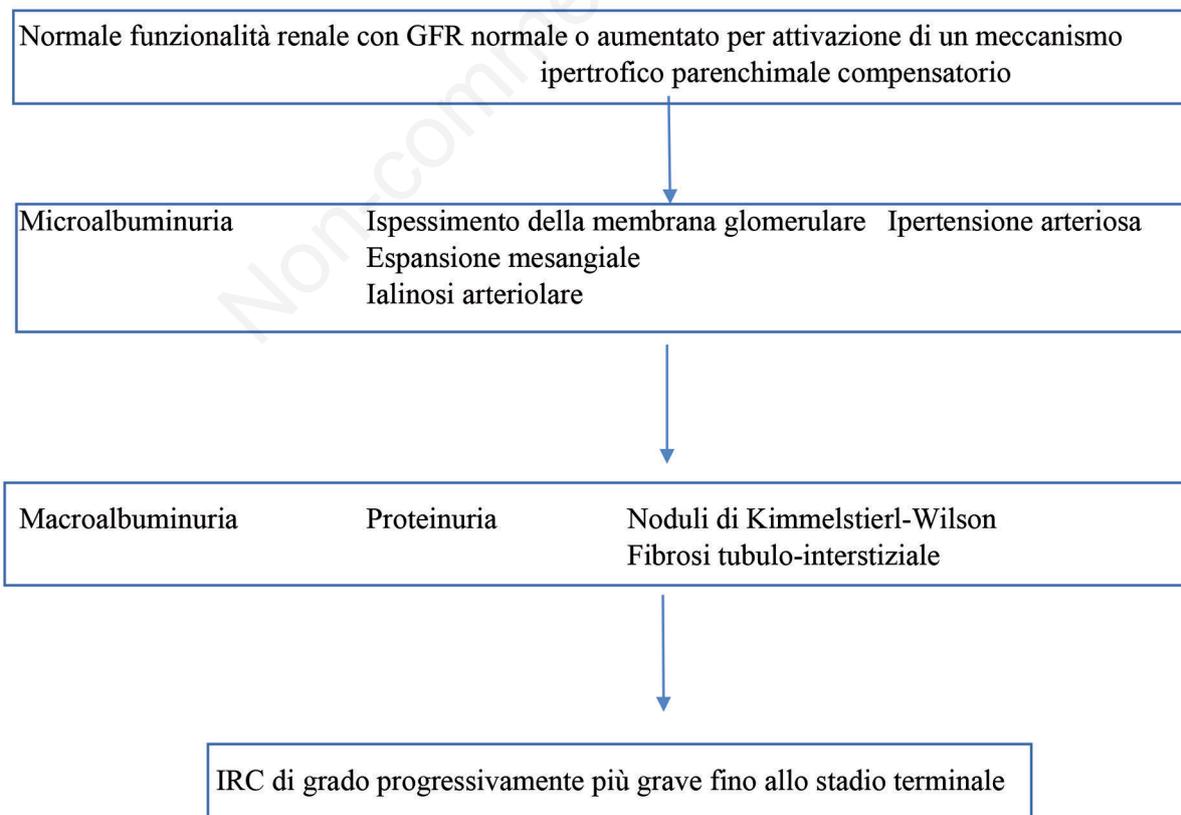
m<sup>2</sup>. Pertanto, vengono indicati differenti target pressori di riferimento, come riportato in Tabella 4.

Analogamente alla condizione di alterato controllo glicemico, anche in un quadro di ipertensione arteriosa, l’IRC può rappresentarne o la causa o la conseguenza, in un circolo vizioso di alterazioni parenchimali e disregolato meccanismo di riassorbimento/escrezione.

Precise indicazioni terapeutiche sono fornite dal-

**Tabella 3. Indicazioni farmacologiche per il trattamento dell’iperglicemia.**

Farmaco	Indicazioni
Sulfoniluree di I e II generazione	Controindicate
Inibitori alfa1 glucosidasi	Controindicati se creatinemia >2 mg/dL
Metformina	Controindicata quando creatinemia ≥1,5 mg/dL negli uomini e ≥1,4 mg/dL nelle donne
Repaglinide	Non è necessario alcun aggiustamento posologico
Tiazolidinedioni	Non è necessario alcun aggiustamento posologico
Incretina-mimetici (liraglutide)	Non è necessario alcun aggiustamento posologico
DPP-4 inibitori (sitagliptin)(saxagliptin)	Ridurre la dose del 50% quando GFR compresa fra 30 e 50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> e del 75% quando GFR<30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ;2,5 md/d
Insulina	L’IRC non è parametro valutativo per decisioni posologiche



**Figura 2. Progressione della nefropatia diabetica.**

l'European Society of Cardiology:<sup>8</sup> i) *ACEinibitori e ARBs*: inibendo il sistema renina-angiotensina-aldosterone, esercitano azione ipotensivizzante e diminuiscono la proteinuria.<sup>6</sup> Tuttavia, risultano controindicati in caso di stenosi bilaterale dell'arteria renale<sup>8</sup> e hanno come effetto collaterale la diminuzione dell'eGFR. L'aliskiren, un inibitore della renina, rappresenta una valida alternativa a questa classe di farmaci, essendo considerato nefroprotettivo;<sup>6</sup> ii) *diuretici dell'ansa*: da utilizzare quando eGFR <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> perché diuretici tiazidici o tiazidi-like sono molto meno efficaci o totalmente inefficaci; iii) *spironolattone*: usare con cautela quando eGFR <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> per l'aumentato rischio di iperkaliemia.

### Iperpotassiemia

L'iperkaliemia rappresenta un reperto comune in pazienti affetti da IRC, ulteriormente gravato da eventuali concomitanti comorbidità, quali diabete ed ipertensione.

Ad essere chiamati in causa come processi eziopatogenetici sono sia l'alterazione dei meccanismi di riassorbimento/secrezione, sia i farmaci antipertensivi frequentemente somministrati, in particolar modo ACEi e ARBS, il cui utilizzo dovrebbe pertanto essere limitato in condizioni di tendenza all'iperkaliemia.

### Iperparatiroidismo

L'iperparatiroidismo è una complicanza dell'IRC che risulta in una progressiva alterazione strutturale ossea, con conseguenti alterazioni del bilancio calcico e fosforico ed un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e di morte. Infatti, la malattia renale determina riduzione/inibizione sia della forma mono-idrossilata della vitamina D, sia della doppia idrossilazione del calcitriolo, azioni che normalmente avvengono in sede renale. Di conseguenza, diminuendo i livelli ematici di vitamina D, le paratiroidi sono stimolate a secernere PTH. Per prevenire condizioni di iperparatiroidismo, pazienti con IRC hanno indicazioni a supplementazioni di Vitamina D (in forma di calcitriolo, paricalcetriolo o doxercalciferolo), in quanto è dimostrata<sup>6</sup> una riduzione della mortalità per tutte le cause e per accidenti cardiovascolari grazie a tali integrazioni.

### Inflammatione

Nell'IRC, così come in molteplici altre patologie croniche, l'inflammatione si trasforma da meccanismo di difesa contro un agente estraneo a fenomeno maladattativo, persistente e incontrollato.<sup>20</sup> Il meccanismo fisiopatologico non è stato ancora del tutto chiarito, ma appare evidente che numerosi fattori partecipino: i) fattori esterni, come cateteri periferici utilizzati a fini dialitici; ii) stress cellulare che conduce a fenomeni apoptotici; iii) senescenza cellulare; iv) fattori tissutali quali ipossia, sovraccarico idrosalino; v) fattori microbici, come la disbiosi intestinale; vi) ritenzione di tossine uremiche.

A causa dei molteplici meccanismi eziopatogenetici, le indicazioni terapeutiche volte all'arresto della cascata infiammatoria non sono univoche. Tuttavia, opinione scientifica comune riporta razionale agire su due fronti: inibire la produzione di molecole infiammatorie ed incrementare l'eliminazione di sostanze tossiche. Il sistema infiammatorio può essere modulato grazie ad un regime comportamentale adeguato ed eventualmente mediante l'utilizzo di statine, ACEi, vitamina D, farmaci antinfiammatori. Per quanto concerne l'eliminazione di sostanze tossiche, sta emergendo la strategia di utilizzare nuove tecniche dialitiche: membrane a maglie larghe, sessioni dialitiche più lunghe, emodiafiltrazione.

### Fibrosi

La fibrosi è una comune conseguenza dell'inflammatione e della disfunzione endoteliale dovuta allo stress ossidativo<sup>13</sup> ed è una conseguenza spesso riscontrabile in condizioni di IRC, insufficienza cardiaca cronica, ipertensione, diabete ed ischemia, pertanto potrebbe rappresentare il primum movens di molte sindromi cardio-renali. In parte è dovuta allo stato ipossico, che instaura un circolo vizioso di danno vasale e parenchimale.<sup>14</sup>

Indicazioni terapeutiche reperibili in letteratura riportano come l'utilizzo di ACEi, ARBs ed agenti antifibrotici attualmente in fase di sviluppo potrebbe risultare utile per prevenire e per trattare la fibrosi.

### Anemia

L'anemia è una condizione riscontrabile in qualun-

**Tabella 4. Target pressorio di riferimento nelle diverse popolazioni di pazienti.**

Range di età	Target pressorio raccomandato	Target pressorio raccomandato in presenza di concomitante IRC
18-65 anni	130 mmHg o inferiore se tollerata; non inferiore a 120 mmHg	130-140 mmHg
65-79 anni	130-139 mmHg se tollerata	130-139 mmHg se tollerata
≥80 anni	130-139 mmHg se tollerata	130-139 mmHg se tollerata

que stadio di IRC, ma è più frequente in pazienti in stadio avanzato. In assenza di altre cause di anemia, quali deficit di ferro, vitamina B12 e folati -condizioni che spesso partecipano alla eziopatogenesi e di cui pertanto si raccomanda il dosaggio ematico - la carenza di eritropoietina rappresenta il fattore eziologico più verosimile.

Le Linee Guida<sup>21</sup> per il trattamento dell'anemia nei pazienti con IRC suggeriscono un controllo sistemico dei valori eritropoietinici per valori di emoglobina (Hb) <11 g/dL prima della pubertà e nelle donne in età fertile e Hb <12 negli uomini e nelle donne in post-menopausa. Il target emoglobinico terapeutico è compreso fra 11 e 12 g/dL.

La somministrazione di epoetina (alfa o beta) o di analoghi (darbepoetina alfa) dovrebbe essere intrapresa per valori di Hb <11 g/dL. Il target terapeutico è normalmente raggiunto dopo due mesi di trattamento con 4000-10.000 UI di epoetina e viene mantenuto somministrando 1000-30.000 UI di epoetina settimanalmente, in presenza di adeguate riserve di ferro.

### Patologie cardiovascolari

Sono presenti nel 65% dei pazienti con IRC stadio 3-5 e rappresentano la maggior causa di morte, con quota pari al 45% nei pazienti in trattamento dialitico. Con l'espressione di *Sindrome cardiorenale* si indica la condizione di diminuzione della funzionalità renale che fa seguito ad un peggioramento della funzionalità cardiaca.

In virtù dell'elevato dato epidemiologico, in caso di IRC le indicazioni terapeutiche consigliate per limitare gli eventi cardiovascolari sono numerose, le principali sono riportate in Tabella 5.

### Alterazioni del microbiota intestinale

Nell'IRC, la ridotta funzionalità escrettrice conduce ad un accumulo di sostanze uremiche tossiche che, mediante il circolo ematico, raggiungono l'intestino, ove alterano la composizione batterica.<sup>12</sup> Questo

genera un circolo vizioso che facilita la traslocazione delle tossine nel comparto ematico, esacerbando il danno renale. Ad esempio, alte concentrazioni di ammonio diminuiscono il pH gastrico e rallentano il transito intestinale, con conseguenza aumento di cataboliti e di prodotti escretivi. Per questi motivi, si stanno delineando precise indicazioni su un apporto di prebiotici, probiotici e del trapianto fecale per migliorare le condizioni cliniche di malati di IRC.<sup>12</sup>

### Insufficienza renale acuta

L'insufficienza renale acuta è una condizione gravata da un elevatissimo tasso di mortalità a breve e a lungo termine, sia perché causa un'insufficienza funzionale acuta, sia perché determina disfunzione di numerosi organi ed apparati, fra cui cuore, cervello, fegato, apparato gastro-intestinale, respiratorio ed immunitario.<sup>10</sup> La causa di questo ampio spettro di diffusione del danno può essere schematicamente tracciata in tre meccanismi: i) attivazione del sistema infiammatorio, che porta alla secrezione di citochine pro-infiammatorie e alla riduzione della loro eliminazione, infiltrazioni leucocitarie, aumento della permeabilità vascolare, stress ossidativo, attivazione dei *Toll-like receptor* (TLR) ed apoptosi cellulare; ii) stress uremico, che conduce a squilibri idro-elettrolitici, disfunzione miocardica, encefalopatia acuta per danneggiamento della barriera emato-encefalica (per attivazione della microglia da parte delle citochine), ipoperfusione periferica; iii) variazione del microbiota e danno della barriera intestinale.

### Conclusioni

L'IRC è un'entità nosologica di ampio interesse epidemiologico e determinante ripercussioni multi-organiche. Pertanto, un'attenta valutazione della capacità funzionale dei reni dovrebbe essere monitorizzata sia nei pazienti geriatrici, per il fisiologico invecchiamento, sia nei pazienti che presentano patologie en-

**Tabella 5. Indicazioni terapeutiche per ridurre il rischio cardiovascolare nella popolazione affetta da IRC.**

Farmaco	Indicazioni
Diuretici dell'ansa	Aumento della natriuresi, diminuzione del sovraccarico idrico e sodico- > controllo di ipertensione, diuresi, volume extracellulare
ACEi/ARBs	Regolazione del basso cardiac output e della riduzione di pre e post-carico- > riduzione del rimodellamento cardiaco e della progressione ad insufficienza cardiaca cronica
Spironolattone/epirenone	Ipotensivizzanti, aumentano la diuresi e riducono il sovraccarico ventricolare
Antitrombotici	Prevenzione secondaria di eventi tromboembolici
Vasodilatatori	Dilatazione venosa ed arteriosa, diminuzione del post-carico e delle resistenze vascolari polmonari
Agonisti della secrezione dell'EPO	Correzione dell'anemia, aumento della funzionalità cardiaca, diminuzione delle dimensioni delle camere cardiache

docrinologiche, vascolari, infiammatorie. Inoltre, un riscontro occasionale di ridotta performance renale deve ammonire il clinico circa la necessità di indagare sia le cause che l'abbiano determinata sia eventuali ripercussioni organiche, avendo chiaro il principio per cui la presenza di comorbidità rappresenti un fattore prognostico negativo sia per il rene sia per gli altri organi interessati dal danno.

## Bibliografia

1. Mele A. Linee Guida: Identificazione, prevenzione e gestione della malattia renale cronica nell'adulto; gennaio 2015. <https://www.fadoi.org/wp-content/uploads/2017/05/linee-guida-Malattia-renale-cronica-adulto.pdf>
2. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M. CKD: Clinical practice recommendations for primary care physicians and healthcare providers. *Am J Kidney Dis* 2017;70:737-51.
3. Centers for disease control and prevention (CDC). National Health and Nutrition Examination Survey. Available from: [www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm)
4. Centers for disease control and prevention (CDC). Prevalence of Chronic Kidney Disease and associated risk factors - United States. 1999-2004. Available from: [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5608a2.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5608a2.htm)
5. Gambaro G. Prevalence of CKD in Northeastern Italy: results of the INCIPE Study and comparison with Nhanes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1946-53.
6. Coyne DW. CKD Medscape CME Expert Column Series: Issue 3 – management of CKD Comorbidities. January 2011. <https://www.medscape.org/viewarticle/732096>
7. KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention and treatment of chronic kidney disease - Mineral and bone disorder. Volume 7, issue 1. July 2017. Available from: [www.kisupplements.org](http://www.kisupplements.org)
8. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2018;36:1953-2041.
9. Fraser SD, Roderick PJ, May CR, McIntyre N, McIntyre C, Fluck RJ, Shardlow A, Taal MW. The burden of comorbidity in people with chronic kidney disease stage 3: a cohort study. *BMC Nephrol* 2015;16:193.
10. Kao CC, Yang WS, Fang JT, Liu KD, Wu VC. Remote organ failure in acute kidney injury. *J Formos Med Assoc* 2019;118:859-866.
11. Awad AS, M. Rouse, L. Huang. Compartmentalization of neutrophils in the kidney and lung following acute ischemic kidney injury. *Kidney Int* 2009;75:689-98.
12. Felizardo RJF, Watanabe IKM, Dardi P. The interplay among gut microbiota, hypertension and kidney diseases: The role of short-chain fatty acids. *Pharmacol Res* 2019;141:366-77.
13. Zannad F, Rossignol P. Cardiorenal syndrome revisited. *Circulation* 2018;138:929-44.
14. Ow CPC, Ngo JP, Ullah MM, et al. Renal hypoxia in kidney disease: Cause or consequence?. *Acta Physiol (Oxf)* 2018;222:e12999.
15. Oluyombo R, Olamoyegun MA, Ayodele OE. Clustering of chronic kidney disease and cardiovascular risk factors in South-West Nigeria. *J Nephropathol* 2017;6:196-203.
16. Associazione Medici Diabetologi (AMD) - Società Italiana Diabetologia (SID). Standard Italiani per la Cura del Diabete Mellito. 27 Aprile 2018. [http://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018\\_protetto.pdf](http://www.siditalia.it/pdf/Standard%20di%20Cura%20AMD%20-%20SID%202018_protetto.pdf)
17. Osawa H, Doi Y, Makino H. Diabetes and hypertension markedly increased the risk of ischemic stroke associated with high serum resistin concentration in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Cardiovasc Diabetol* 2009;8:60.
18. Vora JP1, Ibrahim HA, Bakris GL. Responding to the challenge of diabetic nephropathy: the historic evolution of detection, prevention and management. *J Hum Hypertens*. 2000;14:667-85.
19. Udani S, Lazich I, Bakris GL. Epidemiology of hypertensive kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:11-21.
20. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2018;33:iii35-40.
21. Triolo G, Brancaccio D, Canavese C. Linee Guida per il trattamento dell'anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica. *Giorn Ital Nefrol* 2003;20:S61-82.

Non-commercial use only

## Anemia

Carlo Zaninetti

Medicina Generale II, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Italia

### Definizione, patogenesi, fisiopatologia e diagnostica differenziale dell'anemia

L'anemia è una condizione patologica congenita o acquisita caratterizzata da riduzione dei livelli di emoglobina circolante al di sotto di un valore soglia variabile in rapporto all'età e al sesso. In base ai criteri diagnostici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, si definisce anemia il rilievo di una concentrazione di emoglobina inferiore a 13 g/dL nell'uomo adulto e a 12 g/dL nella donna adulta non gravida.<sup>1</sup>

I meccanismi patogenetici alla base dell'anemia sono molteplici e possono essere riassunti in quattro gruppi principali: i) l'*eritropoiesi insufficiente*, responsabile delle cosiddette anemie ipoproliferative; ii) l'*eritropoiesi inefficace*, tipica di alcune emopatie come l'anemia sideroblastica; iii) la *distruzione periferica di globuli rossi*, alla base delle anemie emolitiche; e iv) la *perdita di eritrociti* attraverso fenomeni emorragici.<sup>2</sup>

Si annoverano tra le cause di anemia da eritropoiesi insufficiente, tra le altre, alterazioni primitive delle cellule staminali emopoietiche, l'infiltrazione midollare neoplastica (anemia mieloftica), la deficitaria produzione di eritropoietina e un ridotto apporto di ferro al midollo eritroide. Nell'ambito delle anemie da eritropoiesi inefficace, presente anche come componente fisiopatologica delle forme carenziali, si possono distinguere forme da alterata maturazione nucleare e/o citoplasmatica dei globuli rossi. In base alla noxa patogena, le anemie emolitiche vengono classificate in forme *estrinseche* (anemia emolitica autoimmune, anemia emolitica micro- e macroangiopatica, anemia da agenti infettivi, chimici, fisici, da

farmaci) oppure *intrinseche* (da difetti a carico della membrana eritrocitaria, dell'emoglobina, degli enzimi eritrocitari). A seconda della sede della distruzione delle emazie, le anemie emolitiche possono essere ulteriormente differenziate in *intravascolari* ed *extravascolari*.<sup>2,3</sup>

Uno degli algoritmi diagnostici più utilizzati per l'inquadramento dell'anemia si basa, in prima battuta, sul conteggio (assoluto e percentuale) dei reticolociti.<sup>4</sup> Qualora esso appaia ridotto o normale, e perciò indicativo di produzione di globuli rossi ridotta o inadeguata al grado di anemia, il parametro successivo su cui si focalizza la diagnostica differenziale è il volume corpuscolare medio: *ridotto* (anemia da carenza di ferro, anemia sideroblastica, talassemia, anemia delle malattie croniche in fase avanzata), *normale* (anemia dell'insufficienza renale, anemia delle malattie croniche in fase iniziale, anemia aplastica, anemia mieloftica) oppure *elevato* (deficit di vitamina B12 e/o acido folico, sindromi mielodisplastiche, anemia dell'epatopatia cronica, anemia aplastica, anemia secondaria all'assunzione di alcuni farmaci). In caso di conteggio reticolocitario elevato, quindi suggestivo di adeguata risposta midollare alla perdita di emazie, il work-up diagnostico prenderà principalmente in esame elementi utili a distinguere le forme emorragiche (anamnesi, segni di sanguinamento manifesto o sospetto) da quelle emolitiche (anamnesi, determinazione degli indici di emolisi).

### Anemia ed ageing

Più di uno studio epidemiologico ha chiaramente dimostrato l'aumento lineare della prevalenza dell'anemia con l'aumentare dell'età.

Un'ampia analisi condotta negli Stati Uniti d'America tra gli anni Ottanta e Novanta del secolo scorso ha documentato, in particolare, una crescita rapida della prevalenza di anemia dalla sesta decade in avanti, che giungeva a superare il 20% in soggetti con età uguale o superiore agli 85 anni. La prevalenza di anemia dopo i 65 anni, prevalentemente di grado lieve, era simile fra gli individui di sesso maschile e femminile (11 e 10% rispettivamente). In un terzo dei casi l'anemia era carenziale, in un terzo da infiammazione

Corrispondente: Carlo Zaninetti, Medicina Generale II, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Italia.  
E-mail: carlo.zaninetti01@universitadipavia.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):97-100

cronica e/o danno renale, e in un terzo inspiegabile.<sup>5</sup>

I dati emersi da una serie indagini epidemiologiche (*National Health and Nutrition Examination Surveys*, NHANES), effettuate sempre in Nord America tra il 2003 e il 2012, hanno sostanzialmente confermato l'incremento della prevalenza dell'anemia con l'aumentare dell'età (che risultava pari ad oltre il 19% nel sottogruppo di soggetti con 80-85 anni), in gran parte di grado lieve e moderato, con prevalenze sostanzialmente simili tra i due sessi seppure con un lieve sbilancio a favore degli uomini, che apparivano leggermente più colpiti da questa problematica rispetto alle donne. Lo studio ha messo inoltre in luce che, dal periodo 2003-2004 al 2011-2012, la prevalenza di anemia *tout court* e di anemia di grado moderato-severo giungeva quasi a raddoppiare passando dal 4 al 7% e dall'1 al 2% rispettivamente.<sup>6</sup>

Anche nella popolazione italiana, secondo uno studio che ha coinvolto quasi 9000 soggetti sani di età superiore a 65 anni, è stato osservato un aumento lineare della prevalenza di anemia, ancora una volta di grado lieve nella gran parte dei casi, con l'avanzare dell'età, fino a superare il 40% dopo i 90 anni. Le forme più frequenti, in questa casistica, erano l'anemia da malattia cronica, il trait talassemico, l'anemia da insufficienza renale cronica e le forme carenziali da deficit marziale e vitamina B12 e/o acido folico. Pur non risultando immediatamente possibile determinare la causa dell'anemia in più di un caso su quattro (28%), in un terzo di questi pazienti, seguiti nel tempo, era stato successivamente possibile identificare una sindrome mielodisplastica alla base del quadro anemico.<sup>7</sup>

Tra i meccanismi patogenetici legati all'invecchiamento in grado di determinare l'insorgenza di anemia si annoverano il decremento del pool di cellule staminali emopoietiche, l'inadeguata produzione di eritropoietina e la disregolazione della sintesi e della funzione di citochine e altri fattori di crescita.<sup>8-14</sup>

È stato inoltre ipotizzato quale possibile determinante dell'insorgenza di anemia nella popolazione anziana, con meccanismo iporigenerativo, uno stato infiammatorio cronico legato all'età e alla presenza di multiple patologie concomitanti; per questo fenomeno è stato coniato il termine di *inflammaging*.<sup>15,16</sup>

La presenza di anemia normocitica non spiegata in soggetti over 65 è stata inoltre correlata ad una riduzione degli indici di funzionalità renale, anche in assenza di una malattia renale cronica conclamata.<sup>17,18</sup> Nello studio di Anpalahan e colleghi risultavano associati in modo indipendente alla presenza di anemia, oltre all'età avanzata, la presenza di diabete mellito, la storia di demenza, l'istituzionalizzazione e l'uso di ACE inibitori o sartani.<sup>17</sup>

Per spiegare l'anemia di origine sconosciuta nell'anziano, è stato inoltre suggerito un potenziale ruolo dell'aumentata rigidità arteriosa, in grado di

compromettere in ultima analisi la produzione di eritropoietina.<sup>19</sup>

L'impatto dell'anemia, ancorché di grado lieve, nella popolazione anziana è estremamente rilevante, sia contribuendo all'insorgenza di deterioramento psico-fisico sia determinando un peggioramento della qualità della vita in generale. La persistenza di ridotte concentrazioni di emoglobina è stata messa in relazione con un aumento del rischio di cadute, dell'incidenza di deficit cognitivi, di depressione e di patologie cardiovascolari croniche. Tutte queste condizioni, a loro volta, contribuiscono ad aumentare la morbilità, il rischio di ospedalizzazione e la mortalità dei pazienti. In alcune categorie di malati, in particolare cardiopatici e neoplastici, la presenza di anemia agisce da fattore prognostico negativo particolarmente rilevante.<sup>20-26</sup>

### Anemia in medicina interna: prevalenza e associazione con comorbidità e durata della degenza

L'anemia costituisce un riscontro clinico-laboratorio assai frequente nei reparti di medicina interna, dove l'età media dei pazienti ricoverati, da un lato, e il loro elevato grado di comorbidità e complessità, dall'altro, sono stati posti in correlazione ad un'aumentata prevalenza di questa condizione rispetto alla popolazione generale a parità di età ed altre caratteristiche.<sup>15,27-29</sup>

Tuttavia, relativamente pochi studi hanno preso in esame le dimensioni di questo problema nel contesto specifico dei pazienti ricoverati in reparti di medicina interna.

Un'analisi che ha coinvolto 1491 pazienti ricoverati in reparti internistici in Nuova Zelanda ha evidenziato che il 33% dei soggetti erano anemici. La prevalenza dell'anemia era superiore nei pazienti con età superiore a 65 anni rispetto ai più giovani (41 vs 21%) e nel sesso maschile rispetto al femminile (38 vs 28%). Inoltre, la presenza di anemia correlava significativamente con una maggiore durata media del ricovero (7 vs 5 giorni) e col tasso di riammissione in ospedale.<sup>27</sup>

In Italia, l'impatto dell'anemia in pazienti degenti in medicina interna è stato indagato da Migone De Amicis e colleghi su una coorte di pazienti ricoverati nell'arco di 6 mesi. Poco meno della metà (48%) erano anemici e in circa un terzo dei casi il grado dell'anemia era lieve o moderato. I pazienti con anemia presentavano più comorbidità (specialmente diabete mellito, epatopatie e malattie renali) e necessitavano di un più prolungato tempo di degenza rispetto ai non anemici.<sup>28</sup>

Un più vasto studio retrospettivo, che ha coinvolto tutti i pazienti ricoverati presso in un reparto di medicina interna del Nord Italia nell'arco di 2 anni consecutivi, ha fornito un'interessante fotografia della

prevalenza di anemia per sesso, fasce di età e grado di severità in questo singolare setting ospedaliero.<sup>30</sup> Gli autori hanno inoltre analizzato le cause più frequenti di anemia e studiato le eventuali correlazioni fra la presenza di questa condizione patologica, le comorbilità e la durata dell'ospedalizzazione. L'età media degli 856 pazienti valutabili (51% maschi, 49% femmine) era di 74 anni. La prevalenza globale dell'anemia risultava pari al 58%, superando il 60% negli over 65 di entrambi i sessi. Globalmente, l'anemia lieve prevaleva sulla moderata e la severa (57 vs 28 vs 15%). Ad un'analisi univariata, risultavano associati significativamente alla presenza di anemia l'età dei pazienti e, tra le comorbilità, l'insufficienza renale cronica, le epatopatie croniche, le emopatie maligne e i tumori solidi. Anche in questo caso, i tempi medi di ricovero degli individui anemici erano maggiori rispetto ai non anemici. La presenza e la gravità dell'anemia costituivano inoltre due predittori *indipendenti* di una durata dell'ospedalizzazione superiore ai 12

giorni. L'unico altro predittore indipendente di una maggiore lunghezza del ricovero era la presenza di insufficienza renale cronica.

Relativamente alle cause di anemia, quelle di più frequente riscontro erano la forme da malattia cronica (infiammazione) e da insufficienza renale, seguite dalle forme carenziali. Nelle forme classificabili come multifattoriali, più di un terzo del totale, le componenti più frequenti erano l'anemia da malattia cronica (infiammazione) e dell'insufficienza renale. Limitatamente all'inquadramento clinico eseguito durante la degenza, la causa dell'anemia rimaneva inspiegata nel 5% dei casi<sup>30</sup> (Figura 1).

## Conclusioni

Nel contesto internistico l'anemia rappresenta una condizione patologica di assai frequente riscontro. Anche se a prevalere sono le forme di grado lieve,

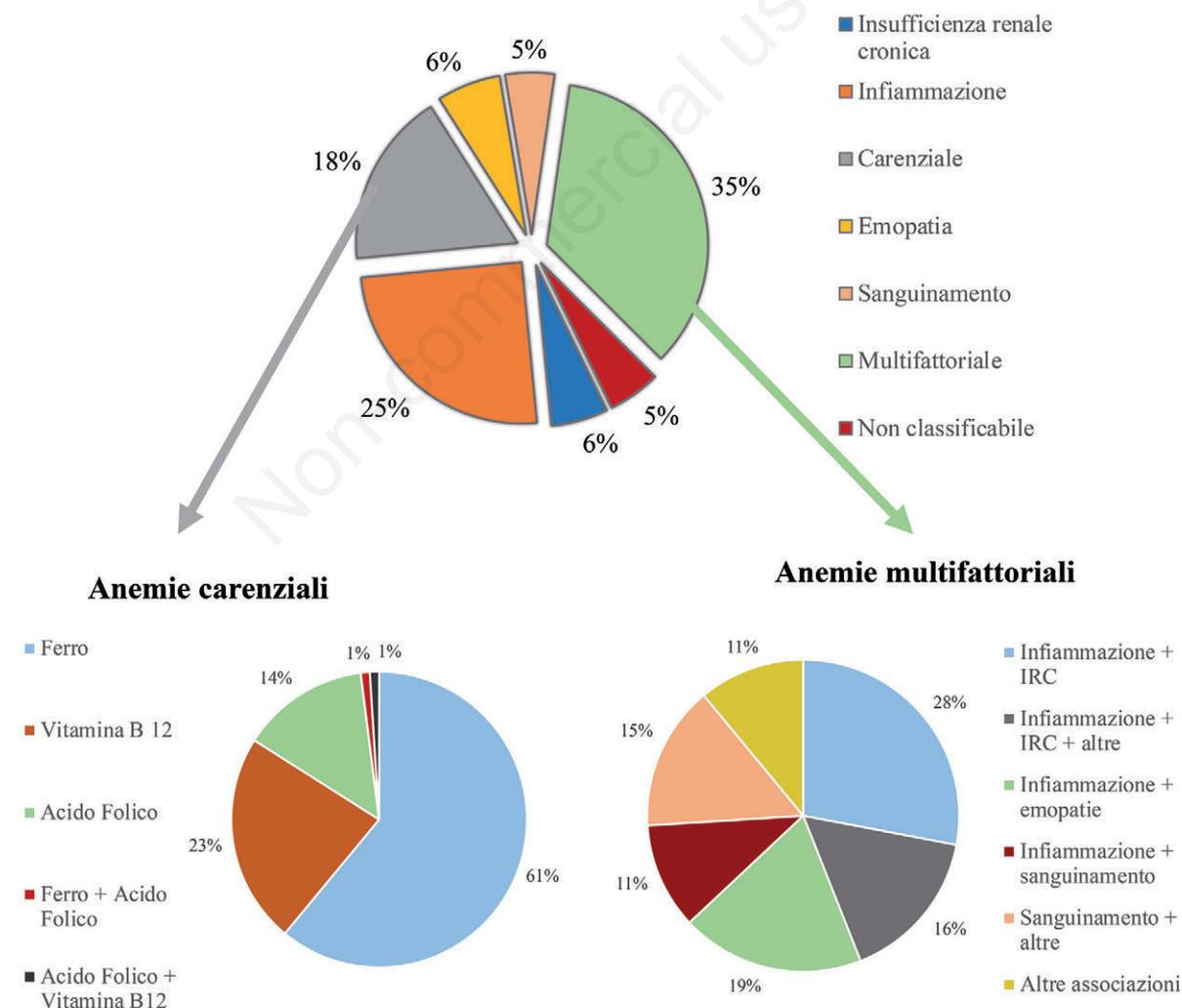


Figura 1. Cause di anemia in 856 pazienti ricoverati in due anni consecutivi in un reparto italiano di medicina interna.<sup>30</sup>

l'impatto clinico dell'anemia in relazione al motivo del ricovero, all'outcome globale e alla qualità della vita dei pazienti appare tutt'altro che trascurabile.

L'inquadramento diagnostico dell'anemia può risultare assai complesso per la presenza di numerosi fattori confondenti e comorbidità. Ciò nonostante, la comprensione dei meccanismi fisiopatologici dell'anemia è fondamentale per un corretto approccio terapeutico.

L'impatto dell'anemia sulla durata del ricovero e sul tasso di riammissione in ospedale sottolinea la necessità di un approccio clinico peculiare, e talora personalizzato, al paziente internistico anche e soprattutto in termini di risorse umane e costi sanitari.<sup>30</sup>

## Bibliografia

- Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al. Nutritional anemias. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organization, Technical Report Series. 40. Geneva: World Health Organization; 1968.
- Broadway-Duren JB, Klaassen H. Anemias. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2013;25:411-26.
- Barcellini W. New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Hemother* 2015;42:287-93.
- Cascio MJ, DeLoughery TG. Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. *Med Clin North Am* 2017;101:263-84.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104:2263-8.
- Le CH. The Prevalence of Anemia and Moderate-Severe Anemia in the US Population (NHANES 2003-2012). *PLoS One* 2016;11:e0166635.
- Tettamanti M, Lucca U, Gandini F, et al. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the "Health and Anemia" population-based study. *Haematologica* 2010;95:1849-56.
- Halawi R, Moukhadder H, Taher A. Anemia in the elderly: a consequence of aging? *Expert Rev Hematol* 2017;10:327-35.
- Leng S, Chaves P, Koenig K, Walston J. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2002;50:1268-71.
- Baylis D, Bartlett DB, Patel HP, Roberts HC. Understanding how we age: insights into inflammaging. *Longev Healthspan* 2013;2:8.
- Wu IC, Lin CC, Hsiung CA. Emerging roles of frailty and inflammaging in risk assessment of age-related chronic diseases in older adults: the intersection between aging biology and personalized medicine. *Biomedicine (Taipei)* 2015;5:1.
- Franchini M, Montagnana M, Lippi G. Hepcidin and iron metabolism: from laboratory to clinical implications. *Clin Chim Acta* 2010;411:1565-9.
- Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clin Interv Aging* 2016;11:319-26.
- Chang SS, Weiss CO, Xue QL, Fried LP. Association between inflammatory-related disease burden and frailty: results from the Women's Health and Aging Studies (WHAS) I and II. *Arch Gerontol Geriatr* 2012;54:9-15.
- Röhrig G, Becker I, Schulz RJ, et al. Association between hematologic parameters and functional impairment among geriatric inpatients: Data of a prospective cross-sectional multicenter study ("GeriPrävalenz2013"). *Maturitas* 2016;90:37-41.
- Artz AS, Xue QL, Wickrema A, et al. Unexplained anaemia in the elderly is characterised by features of low grade inflammation. *Br J Haematol* 2014;167:286-9.
- Anpalahan M, Savvas S, Lo KY, et al. Chronic idiopathic normocytic anaemia in older people: the risk factors and the role of age-associated renal impairment. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:147-55.
- Gowanlock Z, Sriram S, Martin A, et al. Erythropoietin Levels in Elderly Patients with Anemia of Unknown Etiology. *PLoS One* 2016;11:e0157279.
- Montero D, Diaz-Cañestro C, Flammer A, Lundby C. Unexplained Anemia in the Elderly: Potential Role of Arterial Stiffness. *Front Physiol* 2016;7:485.
- Zakai NA, Katz R, Hirsch C, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2214-20.
- Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, et al. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood* 2006;107:3841-6.
- Goodnough LT, Schrier SL. Evaluation and management of anemia in the elderly. *Am J Hematol* 2014;89:88-96.
- Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61:474-9.
- Abrahamsen JF, Mønsen AL, Landi F, et al. Readmission and mortality one year after acute hospitalization in older patients with explained and unexplained anemia - a prospective observational cohort study. *BMC Geriatr* 2016;16:109.
- Westerlind B, Östgren CJ, Mölsted S, Midlöv P. Prevalence and predictive importance of anemia in Swedish nursing home residents - a longitudinal study. *BMC Geriatr* 2016;16:206.
- Wu CY, Hu HY, Chou YJ, et al. What Constitutes Normal Hemoglobin Concentrations in Community-Dwelling Older Adults? *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1233-41.
- Nathavitharana RL, Murray JA, D'Sousa N, et al. Anaemia is highly prevalent among unselected internal medicine inpatients and is associated with increased mortality, earlier readmission and more prolonged hospital stay: an observational retrospective cohort study. *Intern Med J* 2012;42:683-91.
- Migone De Amicis M, Poggiali E, Motta I, et al. Anemia in elderly hospitalized patients: prevalence and clinical impact. *Intern Emerg Med* 2015;10:581-6.
- Zulfiqar AA, Sui Seng X, Gillibert A, et al. Anemia and frailty in the elderly hospitalized in an acute unit: Preliminary results. *Eur J Intern Med* 2017;38:e8-e9.
- Zaninetti C, Klersy C, Scavariello C, et al. Prevalence of anemia in hospitalized internal medicine patients: Correlations with comorbidities and length of hospital stay. *Eur J Intern Med* 2018;51:11-7.

## Cirrosi epatica

Gabriele A. Vassallo,<sup>1</sup> Valerio A. Vassallo,<sup>2</sup> Claudia Tarli,<sup>3</sup> Filippo Bernardini,<sup>3</sup> Sara Rotunno<sup>4</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. di Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo, Canicatti (AG); <sup>2</sup>U.O.C. di Medicina Interna con Stroke Care, Policlinico Paolo Giaccone, Palermo; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Interna, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma; <sup>4</sup>U.O.C. di Medicina, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma, Italia

### Epidemiologia

La cirrosi epatica è una malattia cronica la cui prevalenza risulta notevolmente elevata nel nostro Paese, dove rappresenta, una delle più importanti cause di decesso e ospedalizzazione, comportando costi sanitari ingenti.<sup>1</sup> La distribuzione eziopatogenetica di tale patologia presenta delle differenze in relazione all'area geografica presa in esame: nelle regioni del Nord vi è una maggiore prevalenza di cirrosi alcol correlata, mentre in quelle del Sud vi è, invece, una maggiore presenza di cirrosi ad eziologia virale. Tuttavia, con la diffusione del consumo di bevande alcoliche sotto forma di binge drinking nella popolazione giovanile,<sup>2</sup> l'aumentata incidenza di obesità e diabete mellito di tipo II in tale popolazione,<sup>3</sup> la diffusione della vaccinazione per l'epatite B, dei nuovi farmaci antivirali per il trattamento dell'epatite C e degli interventi di prevenzione in ambito sociale e sanitario si prevede che nel prossimo futuro l'epatopatia alcolica e metabolica diventeranno le cause più frequenti di cirrosi epatica. L'esatta prevalenza dei pazienti affetti da cirrosi epatica e ricoverati nei reparti di medicina interna non è nota. La complessa gestione delle complicanze della cirrosi e la presenza di diverse comorbidità in tali forme di epatopatia richiedono un approccio di tipo interdisciplinare e l'utilizzo di nuovi strumenti e modelli concettuali per un corretto inquadramento e trattamento di tali pazienti.

### Il disease clustering nell'epatopatia

Il disease clustering della cirrosi epatica rappresenta un importante punto chiave nella comprensione della fisiopatologia dell'epatopatie in quanto apporta risposte ad alcuni quesiti significativi come la possibilità che le comorbidità stesse aumentino il rischio di sviluppare complicanze, determinino una ridotta efficacia della terapia praticata e peggiorino la prognosi. I vantaggi dell'utilizzo di tale approccio, quindi, non si limitano esclusivamente a migliorare la comprensione dei meccanismi sottostanti l'evoluzione della malattia ma consentono anche una gestione terapeutica integrata, tenendo anche conto dell'eziopatogenesi a monte che ne ha determinato lo sviluppo.<sup>4</sup>

Il disease clustering dell'epatopatia rappresenta un gigante panorama che annovera tutte le complicanze e le comorbidità associate alla cirrosi inquadrandola come patologia indice e ponendo l'attenzione sulle varie cause eziologiche (Tabella 1, Figura 1). Nei prossimi paragrafi verranno discusse le patologie associate alla cirrosi epatica, classificandole come patologie che sono la diretta conseguenza dell'epatopatia o come patologie associate ed in questo caso verranno distinte in base all'eziologia della cirrosi. Le complicanze e le patologie associate alla cirrosi epatica sono a loro volta interconnesse tra di loro generando un alto livello di complessità con susseguenti implicazioni prognostiche ed aumento della mortalità senza uno specifico intervento terapeutico.

### Le complicanze della cirrosi

La cirrosi epatica rappresenta lo stadio terminale di epatopatia. Dal punto di vista istologico si caratterizza per la presenza di noduli di rigenerazione, fibrosi e sovvertimento della normale architettura del parenchima epatico. Le manifestazioni della cirrosi epatica dipendono dall'ipertensione portale e dall'insufficienza epatica. La prima determina splenomegalia e formazione di circoli collaterali mentre la seconda determina ipoalbuminemia, coagulopatia ed ittero. Nelle prime fasi tale patologia è asintomatica. Successiva-

Corrispondente: Gabriele Angelo Vassallo, U.O. di Medicina Interna, Ospedale Barone Lombardo, Canicatti (AG), Italia.  
Tel.: +39.0922.733212.  
E-mail: gabriele.vassallo86@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):101-110

mente compaiono astenia, calo ponderale ed edemi declivi. I segni di epatopatia avanzata sono atrofia muscolare, eritema palmare, leuconichia, ippocratismo digitale, spider nevi, atrofia testicolare e ginecomastia.<sup>5</sup>

L'ascite è l'accumulo di liquidi nella cavità peritoneale, secondario all'ipoalbuminemia, ipertensione portale, attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e conseguente ritenzione di sodio e liquidi. Il trattamento si basa sulla dieta iposodica, anti-aldosteronici e diuretici dell'ansa. L'ascite refrattaria è una condizione clinica di ascite complicata nella quale il versamento peritoneale non risponde alla restrizione dell'introduzione di sodio e alla somministrazione di dosi massimali di diuretici o sviluppa effetti collaterali che precludono la possibilità di somministrare dosi efficaci di terapia diuretica. I pazienti affetti da tale condizione devono essere sottoposti a paracentesi evacuativa o shunt portosistemico intraepatico transgiugulare e trapianto di fegato se non controindicati.<sup>6</sup>

Il 5% dei pazienti con cirrosi epatica ed ascite pre-

senta versamento pleurico, prevalentemente a livello dell'emitorace di destra, secondario alla presenza di piccole fenestrature a livello della parete del diaframma (pori diaframmatici) che metterebbero in comunicazione il peritoneo con la pleura. Tale condizione prende il nome di idrotorace epatico ed il trattamento è analogo a quello dell'ascite. I pazienti non responsivi a tale trattamento e con insufficienza respiratoria devono essere sottoposti a toracentesi.<sup>6</sup>

La peritonite batterica spontanea è l'infezione del liquido ascitico causata dalla traslocazione di batteri intestinali. Si manifesta con febbre, astenia, encefalopatia epatica e peggioramento della funzionalità epatica. La diagnosi è stabilita da una conta leucocitaria superiore a 250/mm<sup>3</sup> e dalla positività dell'esame colturale del liquido ascitico.<sup>6</sup> Il trattamento si basa sull'utilizzo prima empiricamente di antibiotici e successivamente mirato sulla base del referto dell'antibiogramma dell'esame colturale.<sup>7</sup>

La mancata degradazione da parte del fegato di vasodilatatori endogeni come per esempio l'ossido ni-

**Tabella 1. Nella tabella sono elencati le complicanze e le patologie associate alla cirrosi epatica classificate per apparato.**

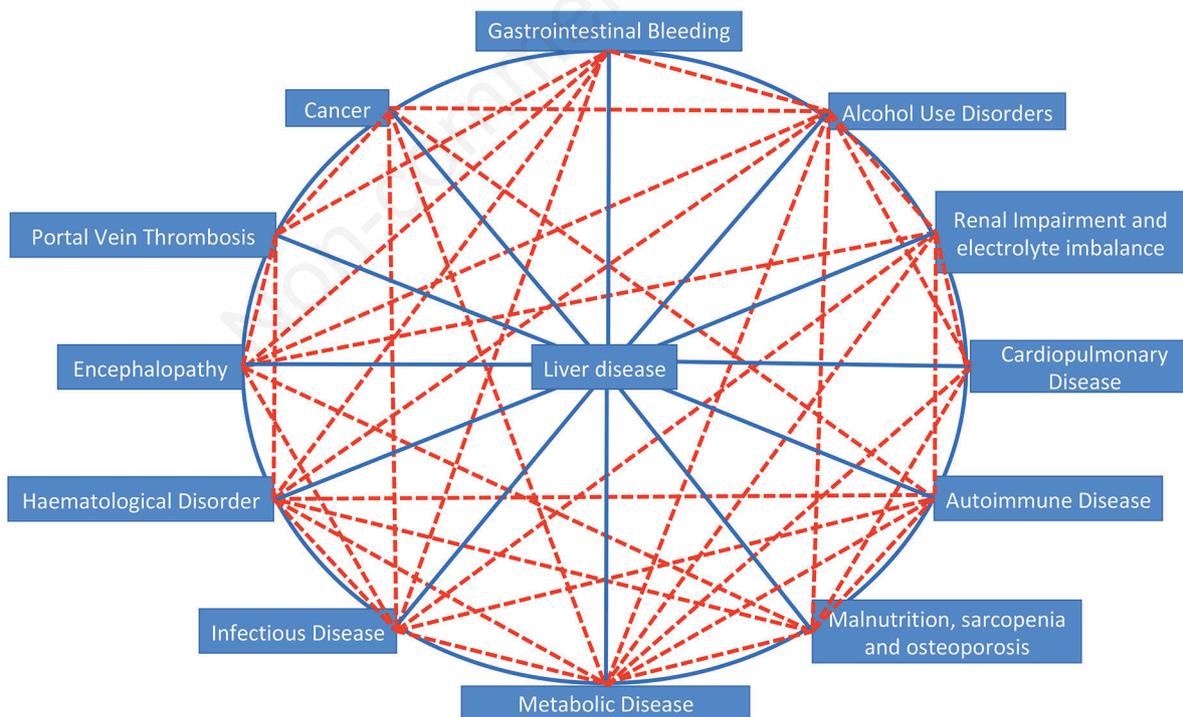
Patologie neurologiche e psichiatriche	Encefalopatia epatica, encefalopatia di Wernicke, psicosi di Korsakoff, degenerazione Cerebellare Alcolica, sindrome di Marchiafava-Bignani, encefalopatia iponatremica, demenza, sindrome astinenziale, intossicazione alcolica e da altre sostanze d'abuso, vasculopatia cerebrale, neuropatia, epilessia, manifestazioni neurologiche della malattia di Wilson, sindrome ansioso-depressiva, schizofrenia, disturbo bipolare, dipendenza da alcol e da altre sostanze d'abuso
Patologie autoimmuni	Tiroidite di Hashimoto, sindrome di Sjögren, artrite reumatoide, fenomeno di Raynaud, sclerodermia, sindrome CREST, malattia celiaca, diabete mellito tipo I, Lupus Eritematoso Sistemico, polimiosite, vasculite crioglobulinemica
Patologie renali	Sindrome epatorenale di tipo I e II, nefropatia diabetica, glomerulonefrite membranosa, glomerulonefrite membrano-proliferativa, nefropatia ipertensiva, nefropatia da Ig-A, acidosi tubulare renale
Patologie cardio-vascolari	Cardiopatia ischemica, ipertensione arteriosa, aterosclerosi, cardiopatia cirrotica, cardiopatia alcolica, Beriberi, cardiopatia aritmica, cardiopatia da accumulo di ferro
Patologie polmonari e delle vie respiratorie	Broncopatia cronica ostruttiva, idrotorace epatico, sindrome epatopolmonare, ipertensione portopolmonare, tumore laringeo, tumore polmonare
Patologie ematologiche	Anemia da sequestro splenico, anemia da deficit vitaminico, anemia emolitica non autoimmune, piastrinopenia, leucopenia, coagulopatia, trombosi portale, ipergammaglobulinemia, crioglobulinemia e Linfoma non Hodgkin
Patologie infettive	Infezione da HIV, patologie infettive a trasmissione sessuale e/o ematogena, polmoniti, peritonite batterica spontanea, infezioni delle vie urinarie, infezioni delle vie biliari, sepsi e shock settico
Patologie endocrinologiche e del ricambio	Ipotiroidismo, insufficienza surrenalica relativa, osteoporosi, iperuricemia, ipoglicemia, dislipidemia, obesità, insulinico-resistenza, diabete mellito di tipo II, diabete mellito di tipo III, sindrome da pseudo-Cushing, ipogonadismo ipogonadotropo, ipoparatiroidismo, sindrome dell'ovaio policistico, infertilità
Patologie dermatologiche	Vitiligine, psoriasi, lichen planus, porpora, porfiria cutanea tarda, melanodermia, telengectasie cutanee vinose, spider nevi.
Patologie dell'apparato digerente	Esofagite, tumore esofageo, Sindrome di Mallory-Weiss, Sindrome di Boerhaave, gastrite, ulcera peptica, tumore gastrico, epatocarcinoma, colangiocarcinoma, malattie infiammatorie croniche intestinali (rettocolite ulcerosa e Morbo di Crohn), pancreatite acuta e cronica, tumore pancreatico, tumore al colon-retto.
Alterazioni del pH e degli elettroliti	Acidosi ed alcalosi metabolica, iponatremia, ipokaliemia, iperkaliemia
Malnutrizione	Miopia, sarcopenia, ipoalbuminemia, deficit di vitamine liposolubili e del gruppo B

trico determina vasodilatazione sistemica e di conseguenza circolazione iperdinamica e vasoconstrizione renale a scopo compensatorio. Tale condizione può determinare lo sviluppo di sindrome epatorenale, soprattutto dopo un episodio di peritonite batterica spontanea. Esistono due forme di sindrome epatorenale, la prima ha un decorso rapido ed ingravescente, la seconda ha invece un'insorgenza ed una progressione più lenta. Il trattamento si basa sulla somministrazione di albumina, terlipressina o l'associazione di somatostatina e midodrina.<sup>6</sup>

L'emorragia digestiva rappresenta almeno un quinto delle cause di morte nei pazienti cirrotici. Il quadro di ipertensione portale del paziente cirrotico determina la formazione di circoli collaterali venosi. In particolare, a livello dell'esofago distale e del fondo gastrico si formano vasi sottomucosi congesti e serpiginosi, conosciuti come varici. Le varici possono sanguinare in modo massivo determinando ematemesi o melena. Il trattamento di tale complicanza si basa oltre che sulla terapia di supporto sulla somministrazione di farmaci vasoattivi (terlipressina o somatostatina) e sull'esecuzione di una esofagogastroduodenoscopia per effettuare la legatura od il trattamento con cianocrilato a seconda che le varici siano rispettivamente

esofagee o gastriche. Dopo la stabilizzazione clinica, i pazienti che hanno sviluppato tale complicanza devono essere sottoposti a trattamento con  $\beta$ -bloccanti non selettivi per prevenire una recidiva e ad un trattamento antibiotico profilattico per prevenire l'insorgenza di peritonite batterica spontanea. L'emorragia digestiva nei pazienti con cirrosi epatica può anche essere la conseguenza di una gastropatia congestizia.<sup>6</sup>

L'encefalopatia epatica è una disfunzione cerebrale causata da insufficienza epatica e/o shunt porto sistemici, la cui manifestazione clinica varia da alterazioni neurologiche e comportamentali subcliniche fino al coma. L'ammonio gioca un ruolo importante nella patogenesi di tale complicanza, in associazione con altri fattori, come le variazioni della permeabilità della barriera ematoencefalica, che spiegano la mancanza di una correlazione stretta fra ammoniemia e gravità dell'encefalopatia.<sup>8</sup> I fattori scatenanti tale complicanza sono l'emorragia digestiva, la stipsi, le alterazioni elettrolitiche, le infezioni, l'alcalosi metabolica, i farmaci (benzodiazepine ed oppiacei) e lo shunt portosistemico intraepatico transgiugulare. La diagnosi è clinica e la gravità viene espressa secondo la classificazione di West-Haven. Il trattamento consiste nella somministrazione di lattulosio e rifaximina. Nei casi



**Figura 1.** Il Disease Clustering nella cirrosi epatica. Le linee blu connettono la patologia indice, la cirrosi epatica, con le sue complicanze e patologie associate evidenziando l'alto livello di complessità dei pazienti epatopatici. Le linee rosse tratteggiate connettono tra di loro le complicanze e le patologie associate alla cirrosi, evidenziando come esse siano interconnesse tra di loro con susseguenti implicazioni prognostiche ed aumento della mortalità senza uno specifico intervento terapeutico.

refrattari si possono somministrare gli amminoacidi ramificati per via orale.<sup>9</sup>

La cirrosi epatica rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma. Infatti il costante turn-over di epatociti, lo sconvolgimento della normale architettura del parenchima epatico e la continua esposizione a fenomeni infiammatori favoriscono la cancerogenesi. Il trattamento dell'epatocarcinoma è molto complesso in quanto l'approccio terapeutico prevede oltre alla stadiazione della neoplasia una valutazione della funzionalità epatica.<sup>10</sup>

L'aumentata permeabilità intestinale e la conseguente traslocazione batterica predispongono i pazienti affetti da cirrosi epatica allo sviluppo di infezioni batteriche. Circa un terzo dei pazienti ospedalizzati ed affetti da cirrosi epatica presenta tale complicanza, che è gravata da un'elevata mortalità. Contribuiscono a questa prognosi infausta il peggioramento della funzione epatica, l'encefalopatia epatica, l'insufficienza renale, la disfunzione cardiaca, la coagulopatia e l'insufficienza surrenalica relativa. Le infezioni più frequenti oltre alla peritonite batterica spontanea sono quelle polmonari, delle vie urinarie e biliari.<sup>11</sup>

L'insufficienza surrenalica relativa è una condizione di inadeguata sintesi di cortisolo che si instaura nei pazienti con cirrosi epatica ed in particolare nei pazienti con cirrosi epatica e sepsi. I pazienti affetti da tale complicanza beneficiano della somministrazione di idrocortisone.<sup>6</sup>

La sindrome epatopolmonare deriva dalla formazione di microscopiche dilatazioni arterovenose intrapolmonari nei pazienti con cirrosi epatica, per una ridotta clearance di vasodilatatori a livello epatico. Tali dilatazioni vascolari associate ad un'aumentata gittata cardiaca derivante dalla vasodilatazione sistemica provocano un'esagerata perfusione rispetto alla ventilazione, causando ipossiemia. Poiché tali alterazioni del circolo polmonare sono più rappresentate alle basi polmonari, la sindrome epatopolmonare si manifesta con platipnea e l'ortodeossia.<sup>12</sup>

L'ipertensione portopolmonare è una rara complicanza dei pazienti affetti da cirrosi epatica che si manifesta con l'associazione di ipertensione polmonare arteriosa ed ipertensione portale. Il sintomo principale di tale patologia è la dispnea da sforzo.<sup>13</sup>

La cardiopatia cirrotica è una disfunzione cardiaca che si sviluppa nel paziente cirrotico ed è caratterizzata da incremento della gittata cardiaca, disfunzione diastolica e sistolica ed anomalie elettrofisiologiche. Di solito è subclinica ma può slatentizzarsi dopo emorragie digestive, infezioni batteriche, chirurgia maggiore, somministrazione di farmaci vasocostrittori ed applicazione di shunt porto-cavale intraepatico transgiugulare.<sup>14</sup>

La malnutrizione è una frequente complicanza

della cirrosi epatica. Tale complicanza correla con la gravità dell'epatopatia tanto che la sua prevalenza raggiunge il 90% nelle fasi più avanzate di cirrosi. Si manifesta con la perdita progressiva e generalizzata di massa muscolare.<sup>15</sup>

La trombosi portale è la conseguenza del rallentamento del flusso a livello del circolo portale e dello sviluppo di un assetto protrombotico. La sua incidenza è notevolmente aumentata negli stadi più avanzati di epatopatia e in presenza di epatocarcinoma. Il trattamento si basa sulla somministrazione di anticoagulanti dopo aver effettuato un attento bilancio del rischio di sanguinamento.<sup>16</sup>

### Comorbidità associate all'epatopatia alcolica

L'epatopatia alcolica è una patologia caratterizzata dallo sviluppo di danno epatico secondario all'abuso cronico di bevande alcoliche. L'epatopatia alcolica si divide in tre stadi: la steatosi epatica, la steatoepatite alcolica e la cirrosi epatica. Il danno epatico è secondario alla perossidazione lipidica da accumulo intracitoplasmatico di trigliceridi, formazione di addotti dell'acetaldeide e specie reattive dell'ossigeno. Recentemente è emerso come anche i prodotti batterici di origine intestinale che giungono a livello del fegato sono responsabili di infiammazione e danno cellulare, con conseguente sviluppo di fibrosi epatica.<sup>17,18</sup> La cirrosi alcolica si contraddistingue dalle altre forme di epatopatia per la presenza di alcuni segni patognomonici: la contrattura di Dupuytren, l'alitosi alcolica, l'ipertrofia della ghiandola parotidea, le teleangectasie cutanee del viso e l'*habitus pseudoatletico*.

Poiché l'effetto tossico dell'alcol, diretto ed indiretto, si esplica in tutto l'organismo, i pazienti affetti da epatopatia alcolica possono presentare altre patologie alcol correlate. La cardiopatia alcolica è una cardiopatia dilatativa, presente nel 20-30% di tali pazienti ed è secondaria al danno tossico dell'alcol verso i miociti, gli organuli intracellulari e le fibre muscolari. Le manifestazioni cliniche della cardiomiopatia alcolica insorgono quando il danno cardiaco è avanzato, e sono rappresentate dai classici segni e sintomi dello scompenso cardiaco.<sup>19,20</sup> I pazienti con epatopatia alcolica possono inoltre presentare ipertensione arteriosa ed aritmie sopraventricolari, in particolare la fibrillazione atriale. Quest'ultima si verifica prevalentemente nel weekend dopo un episodio di consumo di alcol sotto forma di binge drinking e pertanto tale condizione viene chiamata Holiday Heart Syndrome.<sup>20</sup>

La pancreatite cronica può essere presente nei pazienti con epatopatia alcolica. La sua fisiopatologia non è stata chiaramente definita. L'ipotesi più accreditata è che l'alcol determini la precipitazione di proteine eosinofile, che tendono a formare dei *plugs* a livello degli acini e dei duttuli, predisponendo alla for-

mazione di calcoli pancreatici, che a loro volta ostruiscono i dotti pancreatici e portano alla fibrosi ed atrofia ghiandolare. La pancreatite cronica si caratterizza per l'insorgenza di dolore epi-mesogastrico post-prandiale associato a steatorrea, malnutrizione e diabete mellito.<sup>21</sup>

I pazienti affetti epatopatia alcolica sono ad alto rischio di sviluppare l'encefalopatia di Wernicke, che si manifesta con alterazioni dello stato di coscienza, deambulazione atassica ed alterazioni oculomotorie. Il trattamento di tale patologia si basa sulla tempestiva somministrazione di Tiamina ad alte dosi per via parenterale. Tale patologia se non trattata evolve verso il quadro cronico ed irreversibile denominato psicosi di Korsakoff che si manifesta con confusione e confabulazione.<sup>22</sup> I pazienti con epatopatia alcolica possono presentare altre forme di cerebropatia secondaria al danno da alcol: la Sindrome di Marchiafava-Bignami, la Degenerazione Cerebellare Alcolica e la demenza Alcolica.<sup>22</sup>

L'epatopatia alcolica è inoltre associata a neuropatia periferica, sindrome di Mallory-Weiss, esofagite, gastrite, malnutrizione, iperuricemia, dislipidemia, miopatia, osteoporosi, insulino-resistenza, alterazioni della funzionalità surrenalica, tiroidea e dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi determinando infertilità nell'uomo e dismenorrea nella donna. In tali pazienti vi è anche un incrementato rischio di sviluppo di neoplasie extraepatiche, in particolare a livello delle alte vie aree e digestive, del pancreas e del colon-retto.<sup>21</sup>

Molto frequenti sono gli accessi in Pronto Soccorso dei pazienti con epatopatia alcolica per intossicazione alcolica, sindrome astinenziale,<sup>23</sup> intossicazione da sostanze d'abuso, pancreatite acuta, encefalopatia iponatremica o epatica nell'ambito di un'epatite alcolica acuta. Un quadro particolare di epatite alcolica acuta è la Sindrome di Zieve che si manifesta con epatite acuta, anemia emolitica ed ipertrigliceridemia che a sua volta può complicarsi con pancreatite acuta.

Il gold standard dell'epatopatia alcolica, a prescindere dallo stadio, e delle altre patologia alcol correlate è la totale astensione dal consumo di bevande alcoliche.<sup>24</sup> Per raggiungere tali obiettivi i pazienti devono intraprendere un trattamento specifico per la dipendenza da alcol e per le altre comorbidità psichiatriche presenti, come la sindrome ansioso depressiva, il disturbo bipolare, la schizofrenia e la dipendenza da altre sostanze da abuso.

### Comorbidità associate all'epatopatia metabolica

La steatoepatite non alcolica è una patologia epatica caratterizzata da infiammazione e danno epatocitario che si sviluppa nei pazienti con obesità,

diabete mellito di tipo II e dislipidemia, sebbene alcuni quadri siano secondari alla malnutrizione, ipotiroidismo, patologie infiammatorie croniche intestinali, nutrizione parenterale e farmaci (corticosteroidi, metotrexate, tamoxifene, ed antiretrovirali).<sup>25</sup> Tale patologia è determinata dall'accumulo intracitoplasmatico di trigliceridi, conseguenza di un'aumentata sintesi epatica di trigliceridi secondari ad un aumento degli acidi grassi liberi che vengono portati al fegato e ad una loro ridotta ossidazione. La loro successiva perossidazione lipidica determina un danno alle membrane cellulari che provoca una risposta infiammatoria. Tali eventi associati al rilascio di citochine sistemiche proinfiammatorie ed alla traslocazione intestinale substrati batterici pro-infiammatori sono responsabili di ulteriore danno cellulare e fibrosi.<sup>26</sup> Tale quadro evolve verso la cirrosi e l'epatocarcinoma. La steatoepatite non alcolica è associata al diabete mellito di tipo II, l'iperuricemia, la dislipidemia, l'ipertensione arteriosa, l'obesità viscerale, l'aterosclerosi, l'insufficienza renale cronica, la psoriasi, la sindrome dell'ovaio policistico ed altre alterazioni endocrinologiche.<sup>27</sup> La steatoepatite non alcolica inoltre rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente, e tale complicanza rappresenta la principale causa di morte in suddetti pazienti.<sup>28</sup> Infine secondo i più recenti studi presenti in letteratura è presente un'associazione tra la steatoepatite non alcolica e la broncopneumopatia cronica ostruttiva, l'osteoporosi, ed alcuni tumori extraepatici. La diagnosi e di conseguenza la gestione di tali patologie associate è cruciale poiché tali patologie rappresentano un fattore di rischio per la progressione dell'epatopatia e rappresentano un importante fattore di rischio di mortalità indipendente.<sup>28</sup>

La cirrosi secondaria ad emocromatosi è associata a cardiopatia e diabete mellito denominato diabete bronzino perché associato ad iperpigmentazione cutanea. I pazienti affetti da tale patologia possono inoltre presentare artropatia ed ipogonadismo ipogonadotropo.<sup>29</sup>

I pazienti con cirrosi epatica da deficit di  $\alpha$ 1-Antitripsina presentano un quadro di broncopneumopatia cronica ostruttiva.<sup>30</sup>

La malattia di Wilson è caratterizzata dalla presenza di cirrosi epatica associata alla presenza di sintomi neurologici come tremori, distonia, disartria, disfagia, corea, scialorrea, incoordinazione e talvolta alterazioni cognitive o psichiatriche. L'accumulo di rame, che è responsabile di tale patologia, si deposita anche attorno ai bordi della cornea e dell'iride, portando alla formazione dell'anello di Kayser-Fleischer visibile all'esame oculistico con la lampada a fessura. I pazienti affetti da tale patologia possono presentare inoltre anemia emolitica ed acidosi tubulare renale.<sup>31</sup>

### Comorbidità associate all'epatopatia virale

Le epatopatie virali in passato rappresentavano la principale causa di cirrosi epatica. I virus epatotropi responsabili di epatopatia cronica sono quello dell'epatite B e C. I pazienti affetti da tali forme di epatopatia possono presentare un'infezione da HIV, poiché la trasmissione di queste infezioni è simile.

Una delle principali manifestazioni sistemiche dell'epatopatia virale cronica è la vasculite crioglobulinemica, determinata dalla presenza di immunocomplessi crioprecipitabili circolanti nel siero. I sintomi sono rappresentati principalmente dalla triade di Meltzer-Franklin: porpora palpabile, astenia ed artralgie. Possono inoltre essere presenti nefropatia, ulcere cutanee, neuropatia e fenomeno di Raynaud. La diagnosi si basa sul riscontro di crioglobulinemia, presenza di almeno uno dei tre sintomi della triade di Meltzer-Franklin, elevati livelli di fattore reumatoide e ridotti livelli C4. Oltre alla terapia antivirale, la sindrome crioglobulinemica nella fase acuta richiede un trattamento con corticosteroidi e talvolta con rituximab e plasmaferesi.<sup>32</sup>

L'epatopatia virale è inoltre associata a quadri di nefropatia: l'epatopatia HBV-relata è associata alla glomerulonefrite membranosa mentre l'epatopatia HCV-relata a quella membranosa-proliferativa.<sup>33</sup>

L'infezione cronica da HBV, a prescindere dallo stadio di epatopatia, rappresenta uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di epatocarcinoma,<sup>34</sup> e quindi i pazienti affetti tale epatopatia vanno semestralmente sottoposti ad ecografia epato-biliare e dosaggio dell' $\alpha$ -fetoproteina sierica per diagnosticare precocemente l'eventuale presenza di noduli di epatocarcinoma.

I pazienti con epatopatia HCV-relata hanno un rischio maggiore di sviluppare Linfoma non Hodgkin, in particolare il linfoma a cellule B, rispetto alla popolazione sana. L'epatopatia HCV-relata è associata inoltre alla sindrome di Sjögren, il diabete mellito di tipo II, e a diverse manifestazioni cutanee, le più frequenti sono la porfiria cutanea tarda e il lichen planus.<sup>35</sup>

Pertanto, nei pazienti che si presentano con tali manifestazioni extraepatiche è utile eseguire la ricerca della sierologia per tali virus epatotropi poiché in molti casi la terapia antivirale blocca la progressione dell'epatopatia, l'insorgenza delle complicanze e spesso risulta terapeutica per tali manifestazioni extraepatiche.

### Comorbidità associate all'epatopatia autoimmune

Le patologie autoimmuni hanno in comune un comportamento anomalo del sistema immunitario che aggredisce cellule dei tessuti dell'organismo.

Quelle che aggrediscono il fegato causano un'inflammatione cronica e progressiva, e sono l'epatite autoimmune, la colangite biliare primitiva, la colangite sclerosante primitiva e la colangite sclerosante Ig-G4. I pazienti affetti da tali patologie hanno un più alto rischio di sviluppare altre malattie autoimmuni che colpiscono altri organi rispetto ai soggetti sani. Poiché le diverse patologie autoimmuni vengono trattate con farmaci e schemi differenti è importante valutare nei pazienti con epatopatia autoimmune se sono presenti altre patologie autoimmuni poiché il loro decorso clinico è indipendente dalla patologia epatica.

L'epatite autoimmune è una forma di epatopatia a patogenesi autoimmunitaria che si manifesta con necrosi epatocellulare e fibrosi. La forma di Tipo 1 si caratterizza per la positività agli anticorpi antinucleo (ANA) o antimuscolo liscio (ASMA), mentre, la forma di Tipo 2 si caratterizza per la presenza di anticorpi microsomiali fegato-rene (LKM1) ed è molto frequente nelle donne di giovane età. La diagnosi si basa sul reperto della biopsia epatica che documenta la presenza di infiltrato linfo-plasmacellulare a livello degli spazi portali, presenza di autoanticorpi ed incremento delle immunoglobuline di classe Ig-G. Il trattamento si basa sulla somministrazione di corticosteroidi ed azatioprina. Tale patologia si associa alla presenza di altre patologie a patogenesi autoimmunitaria come la tiroidite di Hashimoto, il Lupus Eritematoso, l'artrite reumatoide, il diabete mellito di tipo I, la vitiligine, la malattia celiaca e la sindrome di Sjögren.<sup>36</sup>

La colangite biliare primitiva è un'epatopatia autoimmune caratterizzata dalla progressiva distruzione dei dotti biliari intraepatici e da colestasi. La diagnosi si basa sulla presenza di lesioni patognomiche dei dotti biliari, presenza di anticorpi AMA ed aumento dei livelli plasmatici di immunoglobuline di classe Ig-M. La cirrosi biliare primitiva si associa all'artrite reumatoide, la sclerosi sistemica, la sindrome di Sjögren, la sindrome CREST, la tiroidite di Hashimoto e l'acidosi tubulare renale.<sup>37</sup>

La colangite sclerosante primitiva è caratterizzata dalla presenza di infiammazione parcellare, fibrosi e stenosi dei dotti biliari. L'aspetto a *corona di rosario* delle vie biliari alla risonanza magnetica colangiopancreatografica associato a un quadro di colestasi e positività degli anticorpi p-ANCA permette di diagnosticare tale patologia. Tale patologia nell'80% dei casi è associata alle malattie infiammatorie croniche intestinali, in particolare la rettocolite ulcerosa. Inoltre, tali pazienti sono ad alto rischio di sviluppare colangiocarcinoma e pertanto vanno regolarmente sottoposti a screening per diagnosticare precocemente l'insorgenza di tale complicanza.<sup>38</sup>

La colangite biliare primitiva e la colangite sclerosante primitiva richiedono un trattamento con acido

ursodesossicolico. Tali patologie essendo colestatiche sono inoltre associate a deficit di vitamine liposolubili, osteopenia ed osteoporosi, ipercolesterolemia e prurito. Talvolta i pazienti con tali patologie autoimmuni colestatiche possono presentare contemporaneamente un quadro di epatite autoimmune. Tale condizione viene denominata Sindrome da Overlap e la sua diagnosi è fondamentale poiché il trattamento comporta l'associazione di acido ursodesossicolico e farmaci immunosoppressori.<sup>39</sup>

La colangite sclerosante Ig-G4 correlata è una rara manifestazione della malattia IgG4 correlate che è una patologia fibro-infiammatoria ad andamento cronico e recidivante che si caratterizza per la presenza di elevati livelli di immunoglobuline di classe Ig-G4, fibrosi ed infiltrato di plasmacellulare Ig-G4 positive negli organi e tessuti colpiti (tiroide, pancreas, ghiandole salivari, rene, retroperitoneo ed albero biliare). Le manifestazioni extra-epatiche sono diverse in quanto tale patologia può colpire tutti i tessuti dell'organismo, ma più spesso la colangite sclerosante Ig-G4 correlata si associa alla pancreatite autoimmune.<sup>40</sup>

Fino al 50% dei pazienti con neodiagnosi di malattia celiaca presentano un'epatite celiaca contraddistinta da un rialzo isolato dei parametri di citonecrosi epatica. Tale patologia è la conseguenza dell'alterazione della permeabilità intestinale che determina traslocazione di antigeni che attraverso il circolo portale giungono al fegato innescando infiammazione e ne-

croci cellulare. Tale quadro regredisce dopo circa 6 mesi di dieta aglutinata.<sup>41</sup>

### Implicazioni terapeutiche

Il trattamento farmacologico nei pazienti con cirrosi epatica è complicato, poiché il peggioramento della funzionalità epatica influenza negativamente il metabolismo dei farmaci, incrementando il rischio di accumulo ed aumentando il rischio di epatotossicità. Inoltre, la condizione di paziente pluripatologico merita maggiore attenzione circa le possibili interazioni farmacologiche ed i possibili effetti indesiderati che possono ridurre la qualità di vita del paziente ed aggravare ulteriormente il quadro clinico favorendo l'insorgenza di complicanze. Infatti, avendo una *finestra terapeutica* troppo stretta, i farmaci utilizzati nel trattamento del paziente con cirrosi epatica scompensata, se non adeguatamente dosati e monitorati, possono a loro volta complicare il quadro clinico, già compromesso, determinando l'insorgenza di altre complicanze (Figura 2).

I  $\beta$ -bloccanti non selettivi, benché efficaci nella profilassi primaria e secondaria del sanguinamento da varici gastro-esofagee, sono controindicati nei pazienti con ipotensione (pressione arteriosa media inferiore ad 83 mm Hg), severa iponatremia, peggioramento della funzionalità renale, ascite refrattaria, peritonite

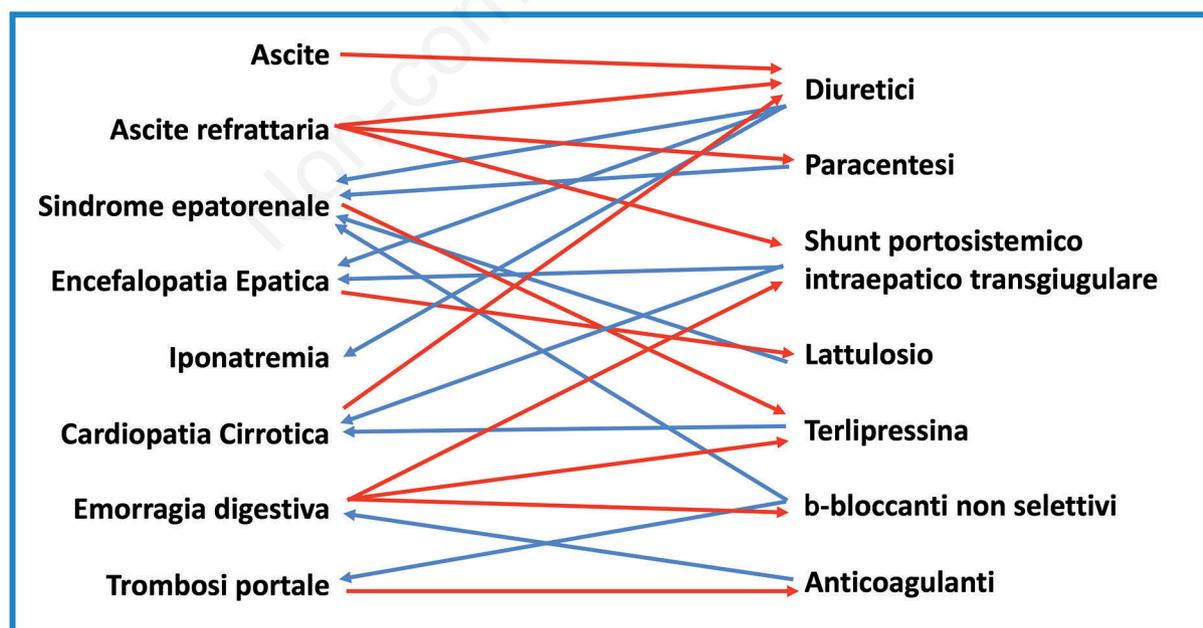


Figura 2. Implicazioni terapeutiche del trattamento dei pazienti cirrotici. Sulla sinistra sono elencate le principali complicanze della cirrosi epatica mentre sulla destra sono elencati i loro principali trattamenti. Le linee rosse connettono la patologia con il suo trattamento, mentre le linee blu connettono tale trattamento con le eventuali complicanze che si possono generare con tale trattamento.

batterica spontanea, sepsi ed epatite alcolica severa per il rischio di sviluppo di sindrome epato-renale.<sup>42</sup> L'utilizzo dei  $\beta$ -bloccanti non selettivi nei pazienti cirrotici che hanno sviluppato tali complicanze è associato ad un aumento della mortalità.<sup>42</sup> Inoltre, la terapia con  $\beta$ -bloccanti non selettivi può ulteriormente rallentare il flusso portale predisponendo allo sviluppo di trombosi portale.

I diuretici possono determinare nei soggetti cirrotici iponatremia ed ipokaliemia. L'insufficienza renale indotta dai diuretici è legata ad una riduzione del volume circolante e rappresenta spesso il risultato di una terapia diuretica troppo aggressiva. Si tratta in genere di un quadro di moderata compromissione della funzionale renale, che regredisce rapidamente con la sospensione della terapia stessa ed una adeguata espansione del volume plasmatico. La terapia diuretica può inoltre determinare alcalosi metabolica ipokaliemica che a livello renale causa aumento del gradiente di pH extra-intracellulare e favorisce il riassorbimento di ammonio che a sua volta può slatentizzare un quadro di encefalopatia epatica.<sup>42</sup> Inoltre, i diuretici antialdosteronici nei pazienti con cirrosi epatica e ginecomastia possono causare mastodinia per un'alterazione del metabolismo degli ormoni steroidei indotte o esacerbate dall'attività antiandrogenica di tali farmaci.

Il lattulosio, benché efficace nel trattamento e nella prevenzione dell'encefalopatia epatica, se in dosi eccessive può determinare diarrea e di conseguenza peggioramento della funzionalità renale e diselettrolitemia.<sup>43</sup>

Le complicanze più comuni della paracentesi evacuativa nel paziente cirrotico sono la disfunzione emodinamica post-paracentesi e l'insufficienza renale, che si verificano per paracentesi superiori a 5 litri e senza una adeguata espansione plasmatica.<sup>42</sup>

Lo shunt portosistemico intraepatico transgiugulare può determinare encefalopatia epatica e talvolta peggioramento della funzionalità epatica. Inoltre, l'aumento del precarico dovuto ad un maggior efflusso di sangue venoso attraverso la vena porta determina un aumento del precarico cardiaco, esponendo il paziente al rischio di scompenso cardiaco acuto destro, in particolare nei pazienti con una sottostante cardiopatia.<sup>42</sup>

Gli anticoagulanti benché rappresentino il trattamento di scelta dei pazienti che hanno sviluppato trombosi portale, possono causare in tali pazienti emorragia digestiva.

### Implicazioni prognostiche

Gli studi presenti in letteratura sono tutti concordi nel ritenere che sia le complicanze della cirrosi epatica sia le comorbidità ad essa associate influenzino negativamente la prognosi di tali pazienti. Pertanto, i pazienti con cirrosi epatica che hanno sviluppato una

complicanza vanno sottoposti ad una valutazione per trapianto di fegato.<sup>44</sup> Tuttavia, la contemporanea presenza di comorbidità può rappresentare una controindicazione a tale intervento.

Esistono alcuni score in letteratura che permettono di valutare l'impatto che le comorbidità hanno sulla mortalità nei pazienti cirrotici, ma tuttavia tali score non sono validati ed universalmente accettati dalla comunità scientifica.<sup>45</sup>

La corretta gestione terapeutica delle complicanze e delle comorbidità, attraverso il modello del disease clustering potrebbe comportare un notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti, una riduzione della mortalità e dei costi di assistenza sanitaria.<sup>4</sup> Tuttavia, attualmente non vi sono studi in letteratura che hanno valutato l'impatto dell'applicazione di tale modello nella gestione dei pazienti affetti da cirrosi epatica e pertanto è necessario programmare studi clinici per valutarne l'impatto clinico.

### Conclusioni

L'approccio al paziente con cirrosi epatica attraverso il modello del disease clustering permetterebbe un miglior inquadramento del paziente e soprattutto una migliore gestione che non miri soltanto a trattare la patologia indice ma tutto il corteo di complicanze e comorbidità, poiché quest'ultime influenzano se non trattate negativamente la prognosi. Questa nuova visione sfida, dunque, l'odierno modello configurato alla ricerca e allo studio delle malattie individuali, suggerendo come un approccio clinico orientato alla persecuzione di strategie di trattamento personalizzato rappresenti il vero fine da conseguire per migliorare il performance status del paziente e la sopravvivenza globale.

### Messaggi chiave

- Il disease clustering della cirrosi epatica fornisce importanti informazioni sulla fisiopatologia delle complicanze e delle patologie associate alla cirrosi.
- Le complicanze associate alla cirrosi impattano negativamente sulla prognosi del paziente affetto da cirrosi epatica.
- La definizione dell'eziopatogenesi della malattia epatica acquisisce notevole rilievo non solo in ambito terapeutico ma anche nel riconoscimento di specifiche comorbidità ad essa interconnesse.
- Il trattamento dei pazienti epatopatici è complesso e richiede uno stretto monitoraggio clinico poiché tale trattamento può, a sua volta, determinare l'insorgenza di altre complicanze.
- L'impiego del disease clustering nell'inquadramento e trattamento dei pazienti epatopatici po-

trebbe migliorarne la prognosi e pertanto sono necessari studi clinici che ne valutino l'impatto.

## Bibliografia

1. ISTAT. L'evoluzione della mortalità per causa: le prime 25 Cause di morte; 2017.
2. Addolorato G, Vassallo GA, Antonelli G, et al. Binge Drinking among adolescents is related to the development of Alcohol Use Disorders: results from a Cross-Sectional Study. *Sci Rep* 2018;8:12624.
3. Smith SK, Perito ER. Nonalcoholic Liver Disease in Children and Adolescents. *Clin Liver Dis* 2018;22:723-33.
4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380:37-43.
5. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2016;375:767-77.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69:406-60.
7. Rostkowska KA, Szymanek-Pasternak A, Simon KA. Spontaneous bacterial peritonitis - therapeutic challenges in the era of increasing drug resistance of bacteria. *Clin Exp Hepatol* 2018;4:224-31.
8. Amodio P. Current Diagnosis and Classification of Hepatic Encephalopathy. *J Clin Exp Hepatol* 2018;8:432-7.
9. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2016;375:1660-70.
10. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, et al. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151-71.
11. Piano S, Brocca A, Mareso S, et al. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int* 2018;38:126-33.
12. Soulaïdopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, et al. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2018;24:1285-98.
13. Iqbal S, Smith KA, Khungar V. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Implications for Liver Transplantation. *Clin Chest Med* 2017;38:785-95.
14. Ruiz-del-Árbol L, Serradilla R. Cirrhotic cardiomyopathy. *World J Gastroenterol* 2015;21:11502-21.
15. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, et al. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology* 2017;65:1044-57.
16. Harding DJ, Perera MT, Chen F, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. *World J Gastroenterol* 2015;21:6769-84.
17. Vassallo G, Mirijello A, Ferrulli A, et al. Review article: Alcohol and gut microbiota - the possible role of gut microbiota modulation in the treatment of alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:917-27.
18. Posteraro B, Paroni Sterbini F, Petito V, et al. Liver Injury, Endotoxemia, and Their Relationship to Intestinal Microbiota Composition in Alcohol-Preferring Rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2018;42:2313-25.
19. Mirijello A, Vassallo G, Landolfi R, et al. Alcoholic cardiomyopathy. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
20. Mirijello A, Tarli C, Vassallo GA, et al. Alcoholic cardiomyopathy: What is known and what is not known. *Eur J Intern Med* 2017;43:1-5.
21. Federico A, Cotticelli G, Festi D, et al. The effects of alcohol on gastrointestinal tract, liver and pancreas: evidence-based suggestions for clinical management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015;19:1922-40.
22. Sechi G, Serra A. Wernicke's encephalopathy: new clinical settings and recent advances in diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2007;6:442-55.
23. Mirijello A, D'Angelo C, Ferrulli A, et al. Identification and management of alcohol withdrawal syndrome. *Drugs* 2015;75:353-65.
24. Vassallo GA, Tarli C, Rando MM, et al. Liver Transplantation in Patients with Alcoholic Liver Disease: A Retrospective Study. *Alcohol Alcohol* 2018;53:151-6.
25. Stefan N, Häring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;pii:S2213-8587(18)30154-2.
26. Sporea I, Popescu A, Dumitrașcu D, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Status Quo. *J Gastrointest Liver Dis* 2018;27:439-48.
27. Sarwar R, Pierce N, Koppe S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2018;11:533-42.
28. Lonardo A, Nascimbeni F, Mantovani A, et al. Hypertension, diabetes, atherosclerosis and NASH: Cause or consequence? *J Hepatol* 2018;68:335-52.
29. Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;12:767-78.
30. Patel D, Teckman JH. Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2018;22:643-55.
31. Roberts EA. Update on the Diagnosis and Management of Wilson Disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2018;20:56.
32. Ragab G, Hussein MA. Vasculitic syndromes in hepatitis C virus: A review. *J Adv Res* 2017;8:99-111.
33. Barsoum RS, William EA, Khalil SS. Hepatitis C and kidney disease: A narrative review. *J Adv Res* 2017;8:113-30.
34. Mysore KR, Leung DH. Hepatitis B and C. *Clin Liver Dis* 2018;22:703-22.
35. Garcovich S, Garcovich M, Capizzi R, et al. Cutaneous manifestations of hepatitis C in the era of new antiviral agents. *World J Hepatol* 2015;7:2740-8.
36. Taubert R, Hupa-Breier KL, Jaeckel E, et al. Novel therapeutic targets in autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2018;95:34-46.
37. Parés A, Guañabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018;34-35:63-70.
38. Terziroli Beretta-Piccoli B, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune sclerosing cholangitis: Evidence and open questions. *J Autoimmun* 2018;95:15-25.
39. Aguilar-Nájera O, Velasco-Zamora JA, Torre A. Overlap syndromes of autoimmune hepatitis: diagnosis and treatment. *Rev Gastroenterol Mex* 2015;80:150-9.
40. Tuttolomondo A, Simonetta I, Di Raimondo D, et al. IgG4 Related Syndrome: Another Multiorgan Disease in the Interest Field of Internal Medicine. *Curr Pharm Des* 2016;22:4669-85.

41. Hoffimanová I, Sánchez D, Tučková L, et al. Celiac Disease and Liver Disorders: From Putative Pathogenesis to Clinical Implications. *Nutrients* 2018;10:7.
42. Ge PS, Runyon BA. Treatment of Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med* 2016;375:767-77.
43. Wijdicks EF. Hepatic Encephalopathy. *N Engl J Med* 2016;375:1660-70.
44. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
45. Jepsen P. Comorbidity in cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2014;20:7223-30.

Non-commercial use only

## Artrite reumatoide: *clustering diseases*

Antonio Tamburello, Laura Castelnovo, Paola Faggioli

U.O.C. di Medicina Interna, ASST Ovest Milanese, Ospedale di Legnano, ASST Ovest Milanese, Legnano (MI), Italia

### Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una delle malattie infiammatorie croniche più diffuse con una prevalenza di 0,5-2% nei soggetti adulti e con un rapporto F:M di 3:1. Coinvolge principalmente le articolazioni, ma è da considerarsi una patologia sistemica e multiorgano, con plurime manifestazioni extra-articolari<sup>1</sup> (Tabella 1).

### Coinvolgimento polmonare

L'AR può coinvolgere tutte le strutture dell'apparato respiratorio (Tabella 2), direttamente o a seguito dell'effetto iatrogeno correlato alle terapie. La maggior parte delle localizzazioni si verifica nei primi 5 anni dalla diagnosi, con un precoce interessamento delle vie aeree superiori.<sup>2-4</sup>

Le principali complicanze polmonari dell'AR, con diversa prevalenza a secondo della popolazione studiata, sono: i) noduli reumatoidi polmonari (<1% dei pazienti) tipicamente subpleurici e asintomatici, (raramente sono state segnalate cavitazioni, emottisi, versamento pleurico e pneumotorace);<sup>2</sup> ii) interstiziopatia polmonare (ILD), fibrosi polmonare, bronchiectasie (BE), bronchiolite da air trapping, polmoniti organizzate, ispessimento delle pareti bronchiali (riscontrate alla HRCT nel 50-70% dei pazienti AR). ILD e BE sono risultate essere le patologie più comuni e, molto spesso, completamente asintomatiche; iii) anche le strutture pleuriche e vascolari possono essere colpite da malattia. Se esaminate mediante HRTC, sono state ri-

scontrate anomalie polmonari nel 50-70% dei pazienti AR (non selezionati): ILD e BE sono risultate essere le patologie più comuni. Tuttavia, queste anomalie sono, molto spesso, completamente asintomatiche. La presenza di ILD richiede un'attenzione particolare in quanto determina morbilità e mortalità significative. Malattie delle vie aeree come le BE si verificano frequentemente nella AR, ma i casi clinicamente gravi sono rari.<sup>4-11</sup>

### Epidemiologia e caratteristiche cliniche della ILD associata ad AR

La prevalenza di una ILD clinicamente significativa nei pazienti con AR è di circa il 10%,<sup>12</sup> sale fino al 58% se si considerano anche le forme di ILD subcliniche.<sup>4,8,12</sup> La ILD nel 34% dei casi si manifesta entro l'anno precedente o successivo la diagnosi di AR;<sup>13</sup> con un rischio di incidenza direttamente correlato alla patologia infiammatoria e alla durata di malattia.<sup>14,15</sup> (rischio ILD 7,7% rispetto allo 0,9% della popolazione generale).<sup>10</sup> Sono stati identificati come sicuri fattori di rischio per ILD in AR: sesso maschile, età avanzata all'esordio, fumo elevati titoli di fattore reumatoide (FR) e/o anticorpi anti-proteina citrullinata (ACPA),<sup>16,17</sup> la durata e la gravità dell'AR sono segnalate solo in alcuni studi, ma non vi è concordanza.<sup>14,15</sup> La UIP (polmonite interstiziale comune) rappresenta il quadro istopatologico rinvenuto in quasi la metà dei pazienti,<sup>18,19</sup> con decorso clinico variabile da asintomatico a rapidamente progressivo che può portare ad rapido declino della funzionalità polmonare, e caratterizzata da prognosi infausta<sup>17,20</sup> con tasso di mortalità pari al 35-39% dopo 5 anni dalla diagnosi, pari ad un HR di mortalità 3 volte superiore vs i pazienti affetti da AR senza ILD.<sup>10,13</sup> Analogamente alle fibrosi polmonari idiopatiche (FPI), la ILD si associa anche a esacerbazioni acute (EA) con un rapido e fatale peggioramento del distress respiratorio<sup>21</sup> e con una mortalità che sale al 64% alla prima EA.<sup>22</sup> I fattori di rischio considerati associati sono l'età avanzata e la terapia con metotressato. Alla HRCT, l'EA nelle UIP è caratterizzata dal rapido sviluppo di opacità a vetro smeriglio (GGOs - *ground glass opacities*) e/o di consolidamenti sovrapposti ad anomalie reticolari; tale pattern HRTC UIP peggiora il decorso clinico dalla ILD con sopravvivenza mediana si riduce a circa 3,2 anni, come nella

Corrispondente: Antonio Tamburello, U.O.C. di Medicina Interna, ASST Ovest Milanese, Ospedale di Legnano, Via Papa Giovanni Paolo II, n° 1, 20025 Legnano (MI), Italia.  
Tel.: +39.0331.449178.  
E-mail: antonio.tamburello@asst-ovestmi.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):111-118

FPI. La NSIP (polmonite interstiziale non - specifica) nella AR ha una minore incidenza rispetto ad altre patologie autoimmuni<sup>23,24</sup>.

**Epidemiologia e caratteristiche cliniche della patologie delle basse vie aeree associate ad AR**

Le bronchiectasie (BE) e la bronchiolite sono le manifestazioni polmonari delle basse vie aeree più frequentemente associate alla AR,<sup>25-27</sup> tali BE inoltre conducono ad uno stato di automantenimento della flogosi locale per le ricorrenti sovrainfezioni.<sup>28,29</sup> Gli studi con HRTC hanno rilevato la presenza di BE in più del 30% dei pazienti affetti da AR.<sup>5,29,30</sup> Non è tuttavia noto se le BE costituiscano una complicanza precoce o tardiva dell'AR, sicuramente la copresenza rappresenta un fattore di rischio per complicanze infettive e mortalità, soprattutto in associazione a terapie con DMARDs

(*disease modifying antirheumatic drugs*).<sup>30,31</sup> Meno frequenti sono la bronchiolite follicolare (BF) e la bronchiolite obliterativa o costrittiva (BO). La BF è istologicamente una iperplasia linfoide con sviluppo di centri germinali reattivi all'interno delle pareti delle piccole vie aeree.<sup>32</sup> La BO è una condizione fibrotica dovuta a flogosi cronica e fibrosi peribronchiale senza infiltrato linfoide che porta ad una stenosi concentrica dei bronchioli membranosi e respiratori con quadri di insufficienza respiratoria di tipo ostruttivo; i dati prognostici sono scarsi.<sup>33</sup>

**Epidemiologia e caratteristiche cliniche della patologie pleuriche associate ad AR**

Le manifestazioni cliniche associate a coinvolgimento pleurico nella AR comprendono: versamento pleurico, pleurite, noduli pleurici, pneumotorace e fi-

**Tabella 1. Comuni manifestazioni extra – articolari (EAM) dell'artrite reumatoide.**

Organo e/o sistema interessato	EAM osservate
Cute	Noduli reumatoidi Fenomeno di Raynaud Eritema palmo – plantare; atrofia ed iperpigmentazione Vasculite leucocitoclastica e vasculite cutanea Ulcere
Sistema muscolo - scheletrico	Osteoporosi Rotture tendinee (noduli tendinei)
Polmone	Noduli reumatoidi (singoli o a gruppi) Pleurite Interstiziopatia o fibrosi interstiziale diffusa Bronchiolite obliterante
Occhi	Cheratocongiuntivite secca Sclerite ed episclerite Uveite (anteriore) Ulcerazioni corneali Scleromalacia perforante
Cuore e sistema cardiovascolare	Aterosclerosi precoce Noduli valvolari e valvulopatie Aritmie e difetti di conduzione Pericardite, miocardite o endocardite Insufficienza aortica Vasculiti
Sistema nervoso centrale e periferico	Neuropatie da intrappolamento Mononeurite multipla e multineurite Sublussazione atlanto – epistrofea
Sistema gastrointestinale	Sindrome sicca con disfagia e xerostomia Sindrome da malassorbimento
Reni	Glomerulonefrite Amiloidosi secondaria
Sangue	Sindrome di Felty Linfomi e leucemie (LGL syndrome) Anemia Trombocitosi
Manifestazioni sistemiche	Febbricola Astenia e malessere generalizzato Fibromialgia

brotorace, la cui incidenza, negli ultimi anni, sembra diminuita grazie a trattamenti più aggressivi. Sebbene gli studi autoptici abbiano rilevato la presenza di versamento pleurico fino al 70% dei soggetti esaminati, la maggior parte di essi sono scarsi e clinicamente silenti. Le effusioni pleuriche nell'AR sono di tipo esudativo e sterile, spesso con conta cellulare mista a predominanza monocitaria, alti livelli di LDH, bassi livelli di glucosio e pH. Generalmente rispondono a trattamento con DMARDs.<sup>34</sup>

### Epidemiologia e caratteristiche cliniche della patologie vascolari polmonari associate ad AR

Il coinvolgimento vascolare tipico nel polmone reumatoide è la vasculite reumatoide, peraltro rara, caratterizzata da infiltrato infiammatorio pareti dei vasi sanguigni di piccole e medie dimensioni, si associa ad alti livelli sierici di FR e APCA, vasculite cutanea e nodulosi reumatoide. Maggiore appare l'incidenza di vasculite dei vasi nervorum, condizionante neuropatia periferica, mentre il riscontro di ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è estremamente raro.<sup>34</sup>

### Coinvolgimento cutaneo

I noduli reumatoidi sono la principale e più frequente manifestazione cutanea descritta nella AR; sono segnalati in oltre il 30% dei pazienti AR con manifesta-

zioni extra-articolari. Si localizzano principalmente sulla superficie estensoria dell'avambraccio e sulle aree cutanee di maggior pressione o frizione. Sebbene non specifici per l'AR, sono tipici della patologia e pertanto utili nella diagnosi ed indicatori di prognosi; correlano frequentemente con la sieropositività per FR e APCA, l'attività di malattia e la progressione di malattia. Altre manifestazioni vasculitiche cutanee descritte nella AR sono gli eritemi palmari (condizione abbastanza comune) e le ulcerazioni periungueali o agli arti inferiori, condizioni estremamente dolorose che possono anche esordire con un fenomeno di Raynaud e complicarsi con gangrene ed infezioni.<sup>35</sup> Il fenomeno di Raynaud tardivo, generalmente è associato ad un decorso più grave della malattia.<sup>36</sup> Può comparire anche una vasculite leucocitoclastica, sotto forma di porpora palpabile che caratteristicamente migliora spontaneamente con il trattamento per l'AR.

### Coinvolgimento linfonodale

Una adenopatia è spesso presente nell'AR, ma raramente sono interessate le stazioni superficiali eccetto in rari casi in cui sia presente un interessamento flogistico importante alle mani dove è possibile apprezzare linfonodi ingranditi a livello epitrocleare. La diagnosi differenziale deve porsi con le patologie linfomatose.<sup>37</sup>

**Tabella 2. Manifestazioni polmonari possibili in corso di artrite reumatoide e relativa prevalenza.**

		PREVALENZA
<b>PARENCHIMALI</b>	- Malattia interstiziale polmonare: - Polmonite interstiziale - NSIP - Polmonite interstiziale acuta - Danno alveolare diffuso - Polmonite organizzata criptogenetica	4-68%
<b>PLEURICHE</b>	- Effusioni pleuriche - Pneumotorace - Fistola broncopleurica - Trapped lung syndrome	70% (rilievi prevalentemente autoptici)
<b>AI</b>	- Malattia cricoaritenoidica - Bronchiectasie - Bronchiolite follicolare - Bronchilite obliterante	39-70%
<b>NODULI</b>	- Noduli reumatoidi - Sindrome di Caplan	0.3%
<b>MALATTIA VASCOLARE POLMONARE</b>	- Vasculite reumatoide - PAH	20%
<b>ALTRO</b>	- Tossicità da farmaci - Infezioni - Neoplasie - Sindrome restrittiva toracica - Tromboemolismo	-

ILD, interstiziopatia polmonare; PAH, ipertensione polmonare; AI, airways involvement (bronchioliti, bronchiectasie); NSIP, non-specific interstitial pneumonia.

### Coinvolgimento cardiaco

Analogamente alle altre malattie infiammatorie, anche nella AR c'è un rischio aumentato di patologie cardiovascolari, indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali: sembra che l'infiammazione svolga un ruolo chiave nello sviluppo dell'aterosclerosi e che la risposta infiammatoria sistemica dell'AR possa spiegare tale legame. Le manifestazioni cliniche più diffuse comprendono: aterosclerosi, infarto miocardico, pericardite, aritmie e valvulopatie.<sup>38</sup> La più frequente manifestazione cardiaca, spesso sintomo d'esordio, è la pericardite, solitamente associata alla sieropositività per FR e APCA.<sup>39,40</sup> La maggior parte delle manifestazioni cardiache sono asintomatiche e raramente richiedono un trattamento. Nella malattia pericardica sintomatica, gli steroidi o i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono solitamente rapidamente efficaci.<sup>41</sup> È stata inoltre segnalata un'aumentata incidenza di cardiopatia congestizia. Studi epidemiologici hanno dimostrato che nell'AR la mortalità per cause cardiovascolari è aumentata nei pazienti con malattia ad esordio giovanile ed è, sorprendentemente, peggiore nelle donne, tradizionalmente a minor rischio cardiovascolare; pertanto alcuni studi suggeriscono la supplementazione con statine in tali pazienti, sfruttando l'azione pleiotropica di tali molecole sui mediatori dell'infiammazione e sulle risposte immuni.<sup>42,43</sup>

### Coinvolgimento oculare

La manifestazione oculare più comune è la presenza della cherato-congiuntivite secca, che colpisce almeno il 10% dei pazienti, frequentemente associata a xerostomia, ipertrofia delle ghiandole salivari e sindrome di Sjögren secondaria. Il trattamento è sintomatico e topico. Una complicanza seria su base vasculitica è rappresentata dalla sclerite, che, se non trattata a livello sistemico e prontamente, può portare a scleromalacia e/o a perforazioni del globo oculare con perdita della vista. Maggiore è l'incidenza di episcleriti, condizioni flogistiche dello strato superficiale della sclera e a decorso generalmente benigno.<sup>44,45</sup>

### Coinvolgimento neurologico

La manifestazione neurologica più comune dell'AR è la neuropatia da intrappolamento che si sviluppa secondariamente alla sinovite. La sede più frequente è a livello del canale carpale e la sindrome del tunnel carpale può comparire anche nelle fasi precoci di malattia. Altre più rare sindromi da intrappolamento possono interessare il nervo tibiale posteriore al tunnel tarsale e il nervo ulnare al gomito. Possono essere presenti anche

mononeuriti multiple, neuropatie periferiche spesso bilaterali e neuriti sensitivo-motorie a insorgenza improvvisa come espressione di danno vasculitico. Tali situazioni richiedono una diagnosi tempestiva poiché legate ad una prognosi peggiore: il trattamento include alte dosi di steroidi per via endovenosa eventualmente associate a boli di ciclofosfamide o Ig vena).<sup>46,47</sup> Nel 30% dei pazienti affetti da AR di vecchia data è presente, anche se spesso asintomatica, la lussazione atloepistrofea, la cui complicanza più frequente e spesso fatale è la mielopatia cervicale. I sintomi includono: parestesie, cervicalgie, debolezza prossimale, deficit sensitivo-motori, incontinenza e sincope.<sup>48</sup>

### Osteoporosi e fratture

Varie citochine infiammatorie coinvolte nella genesi e nel mantenimento dell'AR aumentano il riassorbimento osseo inducendo un'azione osteoclastica diretta e determinando osteoporosi con aumentato rischio fratturativo;<sup>49</sup> fattori di rischio aggiuntivi sono l'inattività fisica, la difficoltà motoria secondaria alle deformità articolari con la conseguente aumentata incidenza di cadute, la carenza di vitamina D e l'osteoporosi preesistente. A ciò va aggiunto l'effetto iatrogeno della terapia steroidea sia sistemica che topica.

### Coinvolgimento renale

Il coinvolgimento renale è relativamente raro nell'AR e potrebbe essere una conseguenza diretta, più che della patologia in sé stessa, dei trattamenti, in particolare FANS e DMARDs. Oltre a ciò, la lunga durata della malattia e la scarsa risposta alla terapia sono fattori di rischio importanti. La glomerulonefrite mesangiale è il segno distintivo del coinvolgimento renale, descritto in circa il 60% dei casi; l'amiloidosi secondaria sembra essere la caratteristica più comune. Tuttavia, la terapia antireumatica, soprattutto rituximab, si dimostra efficace.<sup>50,51</sup>

### Manifestazioni ematologiche

La sindrome di Felty è la manifestazione ematologica più comune dell'AR; può essere presente al momento della diagnosi o può verificarsi durante il trattamento. È caratterizzata dalla associazione di splenomegalia e neutropenia ed è tipica dell'AR aggressiva e sieropositiva per FR.<sup>52,53</sup> Sono comuni sintomi sistemici, epatomegalia e linfadenopatia. Nei casi non complicati, il trattamento è principalmente conservativo con DMARDs (methotrexate); la splenectomia rimane un'opzione controversa che spesso offre solo un beneficio transitorio.<sup>54</sup>

La leucemia a linfociti granulari è simile nella pre-

sentazione alla sindrome di Felty, ma si differenzia laboristicamente per presenza di grandi linfociti granulati e di una linfocitosi clonale. L'artrite che accompagna la sindrome LGL è tipicamente, ma non distintivamente, meno distruttiva di quella vista con la Felty.<sup>55,56</sup>

### Tossicità da farmaci

Sebbene non sia una vera manifestazione extra-articolare, la tossicità farmacologica dei farmaci utilizzati nella AR richiede una considerazione speciale: le reazioni avverse sono comuni in quanto i farmaci devono essere usati continuamente e per un periodo prolungato e pertanto il monitoraggio clinico e di laboratorio per gli effetti collaterali dei DMARD, dei glucocorticoidi e dei FANS sono estremamente importanti. Nei pazienti in trattamento con methotrexate l'emocromo completo ed i test di funzionalità epatica e renale sono obbligatori - secondo le linee guida - inizialmente ogni mese per i primi 3 mesi e ogni 3 mesi successivamente;<sup>57-59</sup> nei pazienti in terapia con farmaci biotecnologici il monitoraggio degli esami ematologici deve essere almeno semestrale; nei trattamenti prolungati con idrossiclorochina annualmente deve essere effettuato lo studio del fondo dell'occhio per individuare eventuali depositi di farmaco.

### Complicanze infettive

Il rischio di gravi eventi infettivi è aumentato nei pazienti con artrite reumatoide, indipendentemente dal tipo di trattamento impostato; aumenta in corso di terapie con farmaci biotecnologici. La malattia parodontale (*P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*) è l'infezione più comunemente associata all'AR tanto che essa è attualmente considerata uno dei possibili trigger scatenanti la malattia artritica: gli studi di associazione clinica mostrano costantemente una prevalenza parodontite aumentata di circa due volte nei pazienti AR rispetto ai pazienti non-RA. Le infezioni non gravi normalmente riguardano le alte vie respiratorie; il sistema genito-urinario o il tratto digerente.<sup>66</sup> Nella maggior parte dei casi si segnalano infezioni batteriche; sono descritti casi potenzialmente fatali di infezioni funginee o virali. In corso di trattamenti immunosoppressori non sono infrequenti le riattivazioni erpetiche. Le frequenti infezioni dei pazienti con AR possono essere dovute alla malattia stessa (alterata funzione immunologica, disabilità, immobilità, chirurgia articolare), alle manifestazioni extra-articolari, alle terapie (immunosoppressori e steroidi); l'uso di farmaci biologici porta allo sviluppo di infezioni gravi, inclusa la tubercolosi.

### Tromboembolismo venoso

L'associazione tra AR e TEV non è stata approfonditamente studiata come per LES e IBD tuttavia l'AR non sembra essere un ulteriore fattore di rischio per TEV dopo artroprotesi totale di ginocchio.<sup>60</sup> In un ampio studio statunitense, però, la TVP è stata diagnosticata in 79.000 pazienti AR su 4.818.000 (1,64%) non sottoposti a chirurgia articolare, rispetto a 7.681.000 di 891.055.000 pazienti (0,86%) che non avevano AR e non erano stati sottoposti a chirurgia (relativo rischio (RR) = 1,90).<sup>61</sup> La RR di TEV (EP e/o TVP) in questi pazienti era di 1,99. In altri studi inglesi,<sup>62</sup> svedesi<sup>63</sup> e danesi<sup>64</sup> - basati su pazienti ospedalizzati - AR era un fattore di rischio per TEV.

Nello studio danese, il rischio di TEV era alto nei pazienti con AR giovanile (RR 3,0).<sup>64</sup> Pertanto, sembra che l'AR sia un fattore di rischio per TEV nei pazienti ospedalieri assistiti e quindi una maggiore consapevolezza del rischio di TEV sarebbe appropriata per i pazienti ospedalizzati con AR (Figura 3).

### Conclusioni

Nonostante le manifestazioni cliniche siano prettamente articolari con ampio spettro di aggressività ed erosività correlabili anche con l'assetto immunitario, l'AR è una patologia infiammatoria multisistemica che interessa quasi tutti gli organi ed apparati. Tali manifestazioni extra-articolari, che talora compaiono anche all'esordio di malattia, costituiscono un fattore prognostico negativo e spesso *quod ad vitam*, motivo per il quale devono essere costantemente monitorate nel follow up e nel corso dei vari trattamenti attuati. Da non sottovalutare è il rischio cardiovascolare, aumentato in tutte le patologie infiammatorie e che costituisce la prima causa di mortalità nell'AR. A ciò si aggiunge anche l'effetto iatrogeno dei trattamenti adottati. In accordo con le attuali raccomandazioni delle Società scientifiche reumatologiche è importante formulare il più precocemente la diagnosi al fine di intraprendere repentinamente un trattamento mirato che è spesso in grado di indurre la remissione clinica o la bassa attività di malattia. La ampia scelta di trattamenti a disposizione pone, adesso più che mai, la sfida ad una medicina di precisione volta ad identificare la terapia più adatta a particolari subset di AR, tenendo in considerazione anche il possibile coinvolgimento multiorgano.

### Bibliografia

1. Smolen JS, Aletaha D, and McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;388:2023-38.
2. Venerito V, Lopalco G, Anelli MG, et al. Tomographic

- regression of pulmonary rheumatoid nodules under baricitinib therapy. *Rheumatology (Oxford)* 2018 [Epub ahead of print].
3. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012;380:689-98.
  4. Bilgici A, Ulusoy H, Kuru O, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2005;25:429-35.
  5. Cortet B, Flipo R-M, Remy-Jardin M, et al. Use of high-resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995;54:815-9.
  6. Hassen Zrour S, Touzi M, Bejia I, et al. Correlations between high-resolution computed tomography of the chest and clinical function in patients with rheumatoid arthritis: Prospective study in 75 patients. *Joint Bone Spine* 2005;72:41-7.
  7. Koduri G, Norton S, Young A, et al. Interstitial lung disease has a poor prognosis in rheumatoid arthritis: results from an inception cohort. *Rheumatology* 2010;49:1483-9.
  8. Metafratzi ZM, Georgiadis AN, Ioannidou CV, et al. Pulmonary involvement in patients with early rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2007;36:338-44.
  9. Demoruelle MK, Weisman MH, Simonian PL, et al. Airways abnormalities and rheumatoid arthritis-related autoantibodies in subjects without arthritis: Early injury or initiating site of autoimmunity? *Arthritis Rheum* 2012;64:1756-61.
  10. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010;62:1583-91.
  11. Allain J, Saraux A, Guedes C, et al. Prevalence of symptomatic bronchiectasis in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Rhum Engl Ed* 1997;64:531-7.
  12. Gabbay E, Tarala R, Will R, et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:528-35.
  13. Hyldgaard C, Hilberg O, Pedersen AB, et al. A population based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: Comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis* 2017 [Epub ahead of print].
  14. Restrepo JF, del Rincon I, Battafarano DF, et al. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2015;34:1529-36.
  15. Rocha-Munoz AD, Ponce-Guarneros M, Gamez-Nava JJ, et al. Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibodies and Severity of Interstitial Lung Disease in Women with Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res* 2015;2015:151626.
  16. Johnson C. Recent advances in the pathogenesis, prediction, and management of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:254-9.
  17. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics - a large multicentre UK study. *Rheumatology* 2014;53:1676-82.
  18. Lee H-K, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005;6:2019-27.
  19. Kim EJ, Collard HR, King TE Jr. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: The relevance of histopathologic and radiographic pattern. *Chest* 2009;136:1397-405.
  20. Solomon JJ, Chung JH, Cosgrove GP et al. Predictors of mortality in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2016;47:588-96.
  21. Suda T, Kaida Y, Nakamura Y, et al. Acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with collagen vascular diseases. *Respir Med* 2009;103, no. 6, pp. 846-853.
  22. Hozumi H, Nakamura Y, Johkoh T, et al. Acute exacerbation in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: A retrospective case control study. *BMJ Open* 2013;3:e003132.
  23. Kim EJ, Elicker BM, Maldonado F, et al. Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2010;35:1322-8.
  24. Nurmi HM, Purokivi MK, Karkkainen MS, et al. Variable course of disease of rheumatoid arthritis-associated usual interstitial pneumonia compared to other subtypes. *BMC Pulmon Med* 2016;16:107.
  25. Fischer A, du Bois R. Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disorders. *Lancet* 2012;380:689-98.
  26. Hayakawa H, Sato A, Imokawa S, et al. Bronchiolar disease in rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1531-6.
  27. Wilczynska MM, Condlife AM, McKeon DJ. Coexistence of bronchiectasis and rheumatoid arthritis: revisited. *Respir Care* 2013;58:694-701.
  28. Chalmers JD, Hill AT. Mechanisms of immune dysfunction and bacterial persistence in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Mol Immunol* 2013;55:27-34.
  29. McMahon MJ, Swinson DR, Shettar S, et al. Bronchiectasis and rheumatoid arthritis: A clinical study. *Ann Rheum Dis* 1993;52:776-9.
  30. Shadick NA, Fanta CH, Weinblatt ME, et al. Bronchiectasis: A late feature of severe rheumatoid arthritis. *Medicine (United States)* 1994;73:161-70.
  31. Swinson DR, Symmons D, Suresh U, et al. Decreased survival in patients with co-existent rheumatoid arthritis and bronchiectasis. *Br J Rheumatol* 1997;36:689-91.
  32. Tansey D, Wells AU, Colby TV, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004;44:585-96.
  33. Devouassoux G, Cottin V, Liote H, et al. Characterisation of severe obliterative bronchiolitis in rheumatoid arthritis. *Eur Respir J* 2009;33:1053-61.
  34. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun Moscovici Y. Rheumatoid Pleural Effusion. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:368-78.
  35. Cojocaru M, Cojocaru IM, Silosi I, et al. Extra-articular manifestations in rheumatoid arthritis. *Maedica (Buchar)* 2010;5:286-91.
  36. Saraux A, Allain J, Guedes C, et al. Raynaud's phenomenon in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35:752-4.
  37. Subham D, Prasanta P. An Overview of the Extraarticular Involvement in Rheumatoid Arthritis and its Management. *J Pharmacol Pharmacother* 2017;8:81-6.
  38. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation* 2003;107:1303-7.

39. Ortega-Hernandez OD, Pineda-Tamayo R, Pardo AL, et al. Cardiovascular disease is associated with extra-articular manifestations in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2009;28:767-75.
40. Voskuyl AE. The heart and cardiovascular manifestations in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:iv4-7.
41. Kitas G, Banks MJ, Bacon PA. Cardiac involvement in rheumatoid disease. *Clin Med (Lond)* 2001;1:18-21.
42. Das S, Mohanty M, Padhan P. Outcome of rheumatoid arthritis following adjunct statin therapy. *Indian J Pharmacol* 2015;47:605-9.
43. Turesson C, Jarenros A, Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: Results from a community based study. *Ann Rheum Dis* 2004;63:952-5.
44. Cronstein BN. Interleukin-6 - A key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2007;65:S11-5.
45. Iaccheri B, Androudi S, Bocci EB, et al. Rituximab treatment for persistent scleritis associated with rheumatoid arthritis. *Ocul Immunol Inflamm* 2010;18:223-5.
46. Agarwal V, Singh R, Wiclaf F, et al. A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008;27:841-4.
47. Muramatsu K, Tanaka H, Taguchi T. Peripheral neuropathies of the forearm and hand in rheumatoid arthritis: Diagnosis and options for treatment. *Rheumatol Int* 2008;28:951-7.
48. Ito H, Neo M, Sakamoto T, et al. Subaxial subluxation after atlantoaxial transarticular screw fixation in rheumatoid patients. *Eur Spine J* 2009;18:869-76.
49. Schett G, Hayer S, Zwerina J, et al. Mechanisms of disease: The link between RANKL and arthritic bone disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2005;1:47-54.
50. Mielants H, Van den Bosch F. Extra-articular manifestations. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:S56-61.
51. Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, et al. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997;36:1189-95.
52. Balint GP, Balint PV. Felty's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18:631-45.
53. Turesson C. Rheumatoid vasculitis: An update. *Curr Opin Rheumatol* 2015;27:63-70.
54. Sordet C, Gottenberg JE, Hellmich B, et al. Lack of efficacy of rituximab in Felty's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:332-3.
55. Baecklund E, Iliadou A, Askling J, et al. Association of chronic inflammation, not its treatment, with increased lymphoma risk in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006;54:692-701.
56. Bowman SJ. Hematological manifestations of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31:251-9.
57. McCain ME, Quinet RJ, Davis WE. Etanercept and infliximab associated with cutaneous vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:116-7.
58. Kekow J, Welte T, Kellner U, Pap T. Development of rheumatoid nodules during anti-tumor necrosis factor alpha therapy with etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:843-4.
59. Chakravarty K, McDonald H, Pullar T, et al. BSR/BHPR guideline for disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy in consultation with the British association of dermatologists. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:924-5.
60. Niki Y, Matsumoto H, Hakoziaki A, et al. Rheumatoid arthritis: a risk factor for deep venous thrombosis after total knee arthroplasty? Comparative study with osteoarthritis. *J Orthop Sci* 2010;15:57-63.
61. Matta F, Singala R, Yaekoub AY, et al. Risk of venous thromboembolism with rheumatoid arthritis. *Thromb Haemost* 2009;101:134-8.
62. Ramagopalan SV, Wotton CJ, Handel AE, et al. Risk of venous thromboembolism in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record-linkage study. *BMC Med* 2011;9:1-8.
63. Zöller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Risk of pulmonary embolism in patients with autoimmune disorders: a nationwide follow-up study from Sweden. *Lancet* 2012;379:244-9.
64. Johannesdottir SA, Schmidt M, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Autoimmune skin and connective tissue diseases and risk of venous thromboembolism: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost* 2012;10:815-21.
65. Atzeni F, Masala IF, di Franco M, Sarzi-Puttini P. Infections in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2017;29:323-30.
66. Li S, Yu Y, Yue Y, et al. Microbial Infection and Rheumatoid Arthritis. *J Clin Cell Immunol* 2013;4:pii:174.

Non-commercial use only

## Psoriasi: punta d'iceberg di malattie associate o sottese

Andrea Guastalla

Dirigente Medico, Medicina Interna, Sanremo, ASL1 Imperiese, Italia

### Introduzione

La psoriasi è una malattia infiammatoria cronica della cute caratterizzata nella sua forma prototipica (psoriasi volgare) dalla presenza di placche eritematose ben delimitate con desquamazione centrale e conseguente formazione di squame argentee o micacee, più o meno abbondanti (Figura 1). Altre forme meno frequenti sono la psoriasi guttata, inversa, eritrodermica e pustolosa.

La psoriasi è nota fin dall'antichità, il suo nome deriva dalla parola greca *psora* (squama/prurito), tuttavia è stata descritta nosologicamente da Willan solo all'inizio del XIX° secolo ed è caratterizzata da una grande variabilità clinica e prognostica inter-individuale.

L'impatto epidemiologico della psoriasi nella popolazione mondiale è ancora fonte di dibattito. Da una review internazionale pubblicata nel 2013 appare evidente una ampia forbice di variabilità dell'incidenza della psoriasi (dal 0,91% al 8,5% negli adulti). I dati raccolti ed analizzati in questa review indicano inoltre che l'incidenza della psoriasi è correlata alla regione geografica, diventando più frequente quanto maggiormente ci si allontana dall'equatore, che esistono due picchi d'incidenza, il primo tra i 30 e 39 anni ed il secondo tra i 50 e 69 anni, mentre non sembrano esserci chiare differenze tra generi.<sup>1</sup>

Sebbene classicamente la psoriasi sia associata a manifestazioni cutanee, crescenti evidenze supportano l'ipotesi che si tratti di una malattia infiammatoria cronica sistemica associata a molteplici fattori di rischio e comorbidità, che saranno di seguito analizzati.

Corrispondente: Andrea Guastalla, Dirigente Medico, Medicina Interna Sanremo, ASL1 Imperiese, Via Padre Semeria 176/12, 18038 Imperia, Italia.

E-mail: doc.andreaguastalla@gmail.com ; a.guastalla@asl1.liguria.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):119-128

### Patogenesi

La psoriasi è una complessa patologia infiammatoria ed immunomediata che si sviluppa in individui geneticamente predisposti, in cui i momenti patogenetici fondamentali sono la disregolazione immunitaria e la successiva iper-proliferazione dei cheratinociti.

Il coinvolgimento del sistema immunitario fu evidenziato per la prima volta in seguito al riscontro della presenza di infiltrato leucocitario (sia dell'immunità innata, sia dell'immunità adattativa) nella cute di pazienti psoriasici.<sup>2</sup>

Le principali tappe patogenetiche si possono così riassumere: i) uno stimolo antigenico, in soggetti predisposti, attiva le cellule dendritiche plasmocitoidi e altre cellule dell'immunità innata a livello cutaneo; ii) la produzione di citochine proinfiammatorie da parte delle cellule dell'immunità innata (incluso l'interferone alfa - INF-alfa - ed il *tumor necrosis factor* alfa - TNF-alfa) stimola l'attivazione delle cellule dendritiche mieloidi nella cute; iii) le cellule dendritiche mieloidi producono citochine, in particolare Interleuchina 12 (IL-12) ed Interleuchina-23 (IL-23) che richiamano e attivano i linfociti T; iv) la stimolazione con IL-12 incrementa la differenziazione verso linfociti T-helper1, mentre l'IL-23 verso i linfociti T-helper17; v) i linfociti T attivati producono mediatori di attivazione (in particolare IL-17A prodotta dai linfociti Th17), che stimolano la proliferazione dei cheratinociti e la conseguente produzione di altre citochine proinfiammatorie da parte di questi ultimi che perpetuano il meccanismo di flogosi.<sup>3</sup>

In conclusione il quadro patogenetico che emerge è una complessa rete in cui fenomeni autoimmuni ed autoinfiammatori si intrecciano coinvolgendo cheratinociti, endotelio microvascolare, cellule dendritiche e linfociti T, intorno all'asse TNF/IL-23/IL-17, che ha come effetto una iperproduzione delle cellule epidermiche, infiltrazione leucocitaria e dilatazione vascolare.<sup>4</sup>

La predisposizione genetica, come è noto, gioca un ruolo fondamentale insieme alla presenza di fattori ambientali e comportamentali. Evidenze a supporto di questa affermazione derivano dal fatto che circa il 40% dei pazienti affetti da artrite psoriasica presentano

nel gentilizio un parente di primo grado affetto da psoriasi<sup>5</sup> e che la psoriasi tende a manifestarsi in entrambi i fratelli gemelli con frequenza maggiore negli omozigoti rispetto agli eterozigoti.<sup>6-8</sup> Lo *psoriasis-susceptibility locus* (PSORS1) all'interno del Complesso Maggiore di Istocompatibilità (MHC) sul cromosoma 6p21 è considerato il principale responsabile a livello genico per lo sviluppo della psoriasi;<sup>9,10</sup> altri geni che risultano coinvolti sono quelli che codificano la subunità comune del recettore per IL-12 ed IL-23.<sup>11</sup>

## Fattori di rischio ambientali

### Fumo

Tra i fattori di rischio ambientale per lo sviluppo della psoriasi, uno dei principali è il fumo di tabacco.

I dati provengono da uno studio epidemiologico e da una successiva metanalisi che dimostrano una maggiore prevalenza della psoriasi nei pazienti fumatori attivi ed ex fumatori rispetto ai non-fumatori in anamnesi, nonché una maggiore probabilità per i fumatori di sviluppare psoriasi.<sup>12,13</sup> Inoltre il primo studio evidenzia che la probabilità di sviluppare la psoriasi sia correlata con la durata e l'intensità del fumo.

### Obesità

L'obesità (body mass index, BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) è un altro fattore di rischio noto.

Una review pubblicata nel 2012, che ha arruolato un totale di 2.100.000 pazienti di cui 201.831 psoriasici, evidenzia come l'Odds Ratio (OR) per obesità nei pazienti affetti da psoriasi, comparati con il gruppo di controllo, sia 1,66 (95% CI 1,46-1,89).<sup>14</sup> Un dato di ulteriore correlazione tra psoriasi e obesità origina da una review di più di 10.000 pazienti con psoriasi moderata-severa arruolati in trial clinici per terapie bio-

logiche, in cui il BMI medio per questi pazienti risulta essere 30,6.<sup>15</sup>

Alcuni studi hanno identificato una correlazione tra obesità e gravità della psoriasi. Nella review sopracitata<sup>14</sup> il rischio per obesità appare maggiore nei pazienti affetti da psoriasi severa (OR 2,23, 95% CI 1,63-3,05) rispetto ai pazienti affetti da psoriasi lieve (OR 1,46, 95% CI 1,17-1,82). Inoltre uno studio condotto su 4065 individui affetti da psoriasi e 40.650 controlli sani dimostra una progressiva relazione tra severità di malattia e obesità; in particolare nei pazienti con psoriasi lieve ( $\leq 2\%$  body surface area, BSA), moderata (3-10% BSA) e severa ( $>10\%$  BSA), la prevalenza dell'obesità comparata con i controlli sani è rispettivamente 14%, 34% e 66%.<sup>16</sup>

Più di un fattore potrebbe contribuire all'associazione tra psoriasi e obesità. Sebbene l'impatto psicosociale negativo fosse stato inizialmente considerato la sola ragione dell'eccesso di peso nei pazienti affetti da psoriasi,<sup>17</sup> dati recenti supportano l'ipotesi che l'obesità possa aumentare il rischio di questa malattia. Per esempio uno studio condotto su circa 80.000 donne dimostra che il rischio relativo di sviluppare psoriasi per le donne con BMI  $\geq 30$ , comparate a soggetti con BMI tra 21,0 e 22,9, risulta 1,73 (95% CI, 1,24-2,41) contro lo 0,76 (95% CI, 0,65-0,90) per il gruppo di controllo.<sup>18</sup>

Nonostante non sia stato al momento identificato il preciso meccanismo patogenetico della correlazione tra psoriasi ed obesità, rimane valida l'ipotesi che la psoriasi sia una patologia infiammatoria sistemica e che l'obesità potrebbe essere considerata uno stato pro-infiammatorio favorente. Il TNF- $\alpha$ , la principale citochina pro-infiammatoria coinvolta nella patogenesi della psoriasi, è stata riscontrata in livelli aumentati nei pazienti obesi ed è prodotta anche dalle cellule adipose, così come altre citochine (note anche come adipochine o adipocitochine), come l'interleuchina 6 (IL-6), Leptina, Resistina, Adiponectina, che potrebbero avere un ruolo patogenetico nello sviluppo della psoriasi.<sup>3,18,19</sup>

Ancora limitati risultano essere i dati relativi all'effetto del dimagrimento sulla storia naturale della psoriasi. Il primo trial randomizzato disegnato per questo scopo non ha infatti trovato una significatività statistica sul miglioramento della psoriasi (misurato con il *Psoriasis Area Severity Index*, PASI score) nei pazienti obesi che hanno seguito una dieta ipocalorica rispetto ad un gruppo di pazienti simili che ha proseguito la dieta abituale.<sup>20</sup>

Infine l'obesità sembra impattare negativamente sull'efficacia di alcuni trattamenti. Uno studio di coorte su circa 2400 pazienti che hanno ricevuto terapia sistemica per la psoriasi (compresi DMARDs - *Disease Modifying AntiRheumatic Drugs* - e biologici) dimostra che i pazienti obesi, comparati ad individui



Figura 1. Psoriasi volgare.

con BMI tra 20 e 24, hanno una minore probabilità di migliorare del 75% l'attività di malattia a 16 settimane (OR 0,62, 95% CI, 0,49-0,79), a prescindere dalla terapia effettuata.<sup>21</sup> A tal proposito, il dosaggio di somministrazione basato sul peso dell'Ustekinumab, è utilizzata per mitigare la riduzione dell'efficacia del farmaco osservata quando dosi standard vengono somministrate a pazienti obesi.<sup>22</sup>

## Alcol

Un altro fattore di rischio noto è l'abuso alcolico. I dati relativi all'associazione tra introito di alcol e psoriasi derivano da studi epidemiologici che evidenziano la presenza di una aumentata incidenza di alcolismo in questo tipo di pazienti<sup>23,24</sup> e un significativo aumento del rischio di mortalità.<sup>25</sup>

Ulteriori dati inoltre suggeriscono che il consumo di alcol potrebbe contribuire a sviluppare psoriasi. Uno studio finlandese dimostra come il consumo di alcol precedente allo sviluppo di malattie cutanee sia maggiore negli uomini affetti da psoriasi (144 pazienti) rispetto al gruppo di controllo, costituito da pazienti affetti da altre patologie cutanee;<sup>26</sup> mentre una analisi di dati proveniente da uno studio di popolazione condotto su 82.000 donne dimostra che i soggetti che consumano 2,3 o più alcolici/settimana hanno una maggiore probabilità di sviluppare psoriasi rispetto a donne che non assumono alcolici (rischio relativo 1,72, 95% CI 1,15-2,57).<sup>24</sup>

L'abuso alcolico risulta correlato ad una maggiore severità della malattia e potrebbe avere un effetto inibitorio sulla risposta farmacologica, in relazione probabilmente ad una ridotta aderenza terapeutica.<sup>23</sup>

Il meccanismo attraverso cui il consumo alcolico potrebbe contribuire allo sviluppo di psoriasi non è noto. Potenziali fattori favorevoli potrebbero essere l'alterazione della competenza immune, la produzione di citochine pro-infiammatorie, l'alterata proliferazione e differenziazione cheratinocitica e l'aumentata suscettibilità alle infezioni.<sup>27</sup>

## Altri fattori di rischio di interesse internistico

Molti farmaci sono associati ad un peggioramento del quadro cutaneo o alla comparsa di rash cutaneo simil-psoriasico, i più comuni sono i betabloccanti, il litio ed i farmaci antimalarici.<sup>28</sup> Paradossalmente anche alcuni farmaci anti-TNFalfa, utilizzati nel trattamento della psoriasi, possono essere associati ad un peggioramento del quadro cutaneo.<sup>29</sup>

Sono note, inoltre, le esacerbazioni psoriasiche in seguito ad infezioni, virali e batteriche; in particolare sono descritti *flaire* di psoriasi guttata in seguito ad infezione streptococcica e l'esordio o il peggioramento della psoriasi in relazione ad infezione da HIV.

Il ruolo della carenza di Vitamina D, che risulta es-

sere associato ad un aumento del rischio per patologie autoimmuni, quali il Diabete Mellito tipo I, la Sclerosi Multipla e le Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, è ancora dibattuto nella psoriasi. Uno studio caso-controllo che ha comparato 43 pazienti affetti da psoriasi con altrettanti controlli affetti da patologia cutanea non psoriasica, ha dimostrato come i pazienti psoriasici risultino avere valori di 25-idrossicolecalciferolo ridotti rispetto ai controlli.<sup>30</sup>

Lo stress psichico è talora citato come fattore scatenante per l'esordio o il peggioramento clinico della psoriasi, tuttavia una recente review sistematica non ha dimostrato in maniera significativa la correlazione tra questi due eventi.<sup>31</sup>

## Patologie associate

### Comorbidità cardiovascolare

Negli ultimi 15 anni alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che la psoriasi, in particolare le forme severe di malattia (definite tali dalla necessità di fototerapia o terapia sistemica), sono associate ad un incremento della comorbidità cardiovascolare e della mortalità.<sup>32,33</sup>

Il principale lavoro che ha identificato la psoriasi come fattore di rischio indipendente per infarto del miocardio è stato uno studio di coorte retrospettivo britannico in cui sono stati inclusi circa 127.000 pazienti affetti da psoriasi lieve, 3800 pazienti affetti da psoriasi severa e 500.000 controlli. L'incidenza di infarto del miocardio per 1000 persone/anno risulta 3,58 nei controlli (95% CI, 3,52-3,65), 4,04 (95% CI, 3,88-4,21) nei pazienti affetti da psoriasi lieve e 5,13 (95% CI 4,22-6,17) nei pazienti affetti da psoriasi severa; tale aumento del rischio permane anche dopo l'aggiustamento dei dati su altri fattori di rischio cardiovascolari maggiori (età, sesso, fumo, precedente infarto miocardico, diabete mellito, ipertensione arteriosa, iperlipidemia e BMI). Il rischio maggiore è nei pazienti più giovani; in particolare nei pazienti di 30 anni affetti da psoriasi lieve e severa il rischio relativo per infarto del miocardio risulta rispettivamente 1,29 (95% CI 1,14-1,46) e 3,10 (95% CI 1,98-4,86), mentre nei pazienti psoriasici di 60 anni il rischio relativo risulta solo leggermente aumentato rispetto ai controlli. Lo stesso studio ha infine evidenziato una maggiore incidenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito tipo II, obesità e dislipidemia, sia singolarmente, sia in associazione, nei pazienti psoriasici soprattutto affetti da forme severe di malattia.<sup>34</sup>

Oltre al rischio cardiovascolare, anche altre manifestazioni di patologia aterosclerotica si presentano con maggiore frequenza nei pazienti psoriasici. Uno studio di coorte britannico del 2009 dimostra un aumento del rischio di ictus ischemico nei pazienti affetti da psoriasi severa e solo un modesto aumento del ri-

schio nei pazienti affetti da psoriasi lieve (hazard ratio risulta rispettivamente 1,43 e 1,06).<sup>35</sup> Ulteriori dati a conferma di questa correlazione provengono da uno studio statunitense condotto su 3236 pazienti affetti da psoriasi e 2500 controlli sani che dimostra un aumento della prevalenza di patologia ischemica cardiaca (OR 1,78, 95% CI 1,51-2,11), cerebrovascolare (OR 1,70, 95% CI 1,33-2,17), vascolare periferica (OR 1,98, 95% CI 1,32-2,82) e di aumentata mortalità (OR 1,86, 95% CI 1,56-2,21) tra i pazienti psoriasici.<sup>36</sup>

Recentemente inoltre è stato osservato come, oltre alla severità del quadro clinico, la durata di malattia possa essere considerato un fattore di rischio aggiuntivo per sviluppo di patologia cardiovascolare.<sup>37</sup>

L'associazione tra psoriasi ed ipertensione arteriosa è supportata da una review sistematica e meta-analisi di 24 studi osservazionali che dimostra come l'ipertensione abbia una prevalenza maggiore nei pazienti psoriasici rispetto alla popolazione di controllo (OR 1.58, 95% CI 1.42-1,76).<sup>38</sup> Inoltre uno studio caso-controllo di 835 pazienti affetti da psoriasi ed ipertensione arteriosa confrontati con 2418 controlli affetti da sola ipertensione arteriosa dimostra che i pazienti affetti da entrambe le patologie richiedono una pressione farmacologica maggiore rispetto ai controlli, in particolare i pazienti affetti da psoriasi hanno 16,5 volte più probabilità di assumere terapia antipertensiva con tre farmaci (95% CI 11,01-24,84) rispetto ai pazienti non affetti da psoriasi.<sup>39</sup>

Questa associazione è confermata anche da un ulteriore studio condotto su 1322 pazienti da psoriasi confrontati con 11.997 controlli sani che dimostra una stretta correlazione tra ipertensione arteriosa non controllata e severità della psoriasi.<sup>40</sup>

Per quanto riguarda l'associazione tra psoriasi e diabete mellito nel 2013 è stata pubblicata una meta-analisi che ha elaborato dati provenienti da studi osservazionali ed ha dimostrato un'elevata prevalenza di diabete nei pazienti psoriasici (OR 1,59, 95% CI 1,38-1,83).<sup>41</sup> Inoltre un altro studio di coorte britannico condotto su circa 108.000 adulti affetti da psoriasi e 431.000 adulti non psoriasici dimostra che la psoriasi è un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di diabete mellito tipo II e che i pazienti affetti da una forma psoriasica severa hanno una maggiore probabilità di ricevere terapia ipoglicemizzante sistemica rispetto ai pazienti affetti esclusivamente da diabete mellito tipo II.<sup>42</sup>

Come è noto la sindrome metabolica è caratterizzata da un insieme di parametri clinico-laboratoristici associati ad un aumentato rischio di patologia cardiovascolare. In accordo con i criteri del NCEP ATP III del 2005 si pone diagnosi di sindrome metabolica per la presenza di tre o più dei seguenti elementi: i) aumento della circonferenza addominale (uomo  $\geq 102$  cm, donne  $\geq 88$  cm); ii) elevati valori di pressione arteriosa ( $\geq 130$  mmHg per la pressione sistolica o

$\geq 85$  mmHg per la pressione diastolica) od assunzione di terapia antipertensiva; iii) elevati valori di glicemia a digiuno ( $\geq 100$  mg/dL) od assunzione di terapia ipoglicemizzante; iv) elevati valori di trigliceridi ( $\geq 150$  mg/dL) od assunzione di terapia per ipotrigliceridemia; v) riduzione dei livelli di lipoproteine ad alta densità (uomo  $\leq 40$  mg/dL, donna  $\leq 50$  mg/dL) od assunzione di terapia ipolipemizzante.

È già stato evidenziato, in particolare nello studio britannico pubblicato su JAMA nel 2006 citato in precedenza, come i fattori di rischio cardiovascolare siano presenti, sia singolarmente sia in combinazione, in prevalenza maggiore nei pazienti psoriasici.<sup>33</sup> In aggiunta a ciò un'altra review sistematica e meta-analisi di 14 studi osservazionali che ha specificamente ricercato l'associazione tra psoriasi e sindrome metabolica in adulti, evidenzia che i pazienti psoriasici hanno più probabilità di essere affetti da sindrome metabolica rispetto alla popolazione generale (OR 1,42, 95% CI 1,28-1,65).<sup>43</sup>

Per quanto riguarda il possibile impatto della terapia sistemica sul rischio cardiovascolare nei pazienti affetti da psoriasi si è accumulata negli ultimi anni una nutrita letteratura.

Risulta essere ancora dibattuto il ruolo protettivo del Metotrexate. Alcuni lavori dimostrano che il trattamento con Metotrexate riduca il rischio per patologia cardiovascolare,<sup>44-46</sup> in particolare in uno studio retrospettivo pubblicato nel 2005, il trattamento della psoriasi con Metotrexate è associato a riduzione del rischio per malattia aterosclerotica.<sup>45</sup> Mentre, un altro studio retrospettivo pubblicato nel 2012 non ha trovato una differenza significativa in relazione ad ospedalizzazione per patologia cardiovascolare tra pazienti psoriasici in terapia con Metotrexate e pazienti che assumevano altri farmaci non biologici.<sup>47</sup>

Maggiormente consolidati sono i dati relativi al trattamento con anti-TNFa.<sup>44,48</sup> La riduzione del rischio cardiovascolare è stata dimostrata in uno studio retrospettivo condotto su 8845 pazienti, il quale ha comparato la frequenza di infarto miocardico nei pazienti che hanno ricevuto almeno due mesi consecutivi di terapia con un anti-TNFa, rispetto a coloro che hanno assunto terapia orale, fototerapia o farmaci topici; dopo l'aggiustamento per i fattori di rischio cardiovascolare, i pazienti che hanno assunto terapia con anti-TNFa risultano avere un rischio significativamente inferiore di sviluppare infarto rispetto ai pazienti trattati con altra terapia (HR 0,5, 95% CI 0,32-0,79).<sup>49</sup> Inoltre uno studio di coorte retrospettivo su 2400 pazienti con psoriasi severa dimostra che i soggetti che avevano ricevuto trattamento con farmaci biologici o Metotrexate hanno un rischio ridotto per eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti che avevano ricevuto altri trattamenti; in particolare il Hazard Ratio per morte o ospedalizzazione per patologia cardiovascolare risulta 0,28 (95% CI 0,12-0,64) per i pazienti

trattati con farmaci biologici e 0,65 (95% CI 0,42-1,00) per i pazienti trattati con Metotrexate.<sup>50</sup>

Recentemente, infine, è stato studiato il possibile utilizzo di indagini strumentali e radiologiche per valutare l'eventuale progressione subclinica di patologia aterosclerotica. In particolare uno studio prospettico a doppio cieco condotto su 28 pazienti affetti da psoriasi moderata-severa trattati con farmaci biologici (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab), confrontati con altrettanti controlli in terapia con farmaci ad uso topico sono stati sottoposti a Tomografia Computerizzata coronarica per la valutazione del *coronary artery calcium* (CAC) e a TC coronarica con mezzo di contrasto, al tempo zero e dopo un anno; i pazienti del gruppo di controllo dimostrano un aumento del CAC rispetto ai pazienti in terapia biologica ed un aumento del restringimento del lume nelle porzioni di coronarie interessate da processi aterotrombotici.<sup>51</sup> I benefici della terapia con anti-TNFa è stata anche evidenziata in uno studio di coorte prospettico su 319 pazienti con psoriasi o artrite psoriasica in cui è stata calcolata tramite EcocolorDopplergrafia l'area totale di placca carotidea al tempo zero, e dopo due e tre anni, in cui si dimostra l'associazione tra l'assunzione di terapia con anti-TNFa e la riduzione della progressione della placca nei pazienti di sesso maschile.<sup>52</sup>

## Tumori

Diversi studi hanno dimostrato la presenza di un maggior rischio di sviluppare tumori nei pazienti affetti da psoriasi.

Uno studio che ha utilizzato dati provenienti da un database nazionale britannico ha valutato il rischio oncologico in 937.000 pazienti non affetti da psoriasi e 198.000 pazienti psoriasici ed ha rivelato un lieve incremento nel rischio di tumore tra i pazienti affetti da psoriasi confrontati con quelli di controllo (Hazard Ratio 1,06, 95% CI 1,02-1,09); in particolare appaiono fortemente associati a psoriasi i tumori cutanei (esclusi melanomi), linfomi e tumori del polmone.<sup>53</sup>

Dati simili sono stati ottenuti da uno studio condotto su circa 18 milioni di persone utilizzando un database statunitense che dimostra un lieve aumento del rischio per tutti i tipi di tumore tra le 40.987 persone affette da psoriasi rispetto alla popolazione generale (l'incidenza di tumore nei soggetti affetti da psoriasi risulta infatti 114/10.000/anno contro il 95/100.000/anno della popolazione generale).<sup>54</sup> Un altro studio britannico condotto su approssimativamente 34.000 pazienti con psoriasi e corrispettivi controlli sani conferma un lieve aumento dell'incidenza di cancro tra i pazienti psoriasici (Incident Ratio 1,13, 95% CI 1,02-1,24), con un rischio maggiore identificato per il tumore del pancreas (IRR 2,20, 95% CI 1,18-4,09) ed in successione per i tumori linfomatopoiетici (IRR 1,81, 95% CI 1,35-2,42). Le caratteristiche associate ad aumento del rischio di tu-

more includono storia di terapia orale per psoriasi (potente indicatore di malattia severa) e una lunga durata di malattia ( $\geq 4$  anni).<sup>55</sup>

Il rischio per linfoma è specificamente valutato in uno studio retrospettivo su circa 153.000 pazienti con psoriasi e 766.000 controlli negli USA. Lo studio dimostra che gli individui affetti da psoriasi avevano una maggiore probabilità di sviluppare linfoma (RR 1,34, 95% CI 1,16-1,54), in particolare Linfoma a cellule T cutaneo e Linfoma di Hodgkin.<sup>56</sup>

Molteplici fattori potrebbero contribuire ad aumentare il rischio oncologico nei pazienti affetti da psoriasi, tra i più probabili compaiono la stretta relazione tra psoriasi e fumo di sigaretta (come precedentemente discusso), gli effetti immunosoppressori/immunomodulatori della terapia e la presenza di flogosi cronica. Inoltre la conoscenza degli effetti oncogenici dei raggi ultravioletti ha portato ad interrogarsi sul rischio di tumori cutanei in relazione alla fototerapia per la psoriasi. Con l'eccezione del trattamento *Psoralen + UltraViolet A* (PUVA), che ha evidenziato un aumento del rischio di tumori cutanei (in particolare carcinoma a cellule squamose), una relazione ben definita tra fototerapia e tumori cutanei non è ancora stata stabilita.<sup>57</sup>

## Effetti psicosociali - Malattie psichiatriche

L'impatto significativamente negativo della psoriasi sulla qualità di vita risulta evidente in uno studio condotto su 317 pazienti affetti da questa patologia che dimostra come la psoriasi sia associata a un grado di menomazione fisica e mentale simile al cancro, artrite, ipertensione, cardiopatie, diabete e depressione.<sup>58</sup> Anche l'attività può potrebbe essere inficiata dalla psoriasi, a causa di una minore possibilità di impiego e di una ridotta produttività.<sup>59</sup>

Per quanto concerne le patologie psichiatriche uno studio pubblicato nel 2010 ha esaminato la relazione tra salute mentale e psoriasi, confrontando 3147 adulti affetti da psoriasi con altrettanti controlli sani ed ha dimostrato che la psoriasi è associata ad un'incidenza maggiore di depressione (OR 1,49, 95% CI 1,20-1,86), nevrosi/stress-correlato/disturbi somatoformi (OR 1,41, 95% CI 1,22-1,62) e disturbi del comportamento/della personalità (OR 1,58; 95%CI 1,05-2,39).<sup>60</sup>

Anche altri studi hanno rafforzato l'evidenza di un incremento della depressione tra i soggetti affetti da psoriasi. In particolare uno studio di coorte condotto su circa 50.000 donne dimostra una maggiore incidenza di depressione clinica in donne affette da psoriasi rispetto ai controlli.<sup>61</sup>

Le manifestazioni della depressione possono essere anche molto severe come si evince da uno studio in cui si evidenzia che approssimativamente il 10% dei pazienti riporta il desiderio di morte ed il 5% riferisce una attiva ideazione suicidiaria.<sup>62</sup>

Il distress psicologico può inoltre incidere sulla ri-

sposta terapeutica; per esempio, in una coorte di pazienti psoriasici trattati con PUVA, un grado elevato o patologico di ansia è risultato un predittore negativo sulla risposta alla terapia.<sup>63</sup>

### Artrite psoriasica

L'artrite psoriasica è una spondiloartropatia infiammatoria sieronegativa che si associa a psoriasi. Le stime dei pazienti affetti da psoriasi che sviluppano artropatia sono comprese tra il 7 e il 42%.<sup>64</sup>

L'artrite psoriasica è caratterizzata da rigidità, edema, dolore e dolorabilità delle articolazioni e dell'apparato tendineo-legamentoso ad asse associate (dattiliti, entesiti). L'andamento dell'artrite è varia dall'interessamento articolare lieve e non distruttivo a forme severe, erosive e debilitanti.

Nella maggior parte dei pazienti la manifestazione cutanea della psoriasi precede la patologia articolare e la severità dell'interessamento cutaneo generalmente non correla con la severità dell'interessamento articolare.<sup>65</sup>

### Malattie autoimmuni

Le malattie autoimmuni sono più frequenti negli individui affetti da psoriasi, rispetto alla popolazione generale.

In uno studio retrospettivo di coorte che include circa 23.000 pazienti con psoriasi, è evidente un incremento del rischio per molteplici malattie autoimmuni, tra cui la principale risulta essere l'alopecia areata (OR 2,2, 95% CI 2,0-3,0), seguita dalla malattia celiaca, dalla sclerosi sistemica, dalla malattia di Crohn e dalla vitiligo.<sup>66</sup>

La correlazione con la malattia di Crohn è anche stata dimostrata in uno studio in cui 13 pazienti su 136 con malattia di Crohn erano affetti anche da psoriasi rispetto a soli 3 su 136 nel gruppo di controllo; inoltre, i pazienti affetti da morbo di Crohn avevano una probabilità maggiore di presentare nel gentilizio un parente di primo grado affetto da psoriasi rispetto alla popolazione di controllo (10% vs il 3%).<sup>67</sup>

La relazione tra psoriasi e sclerosi multipla rimane, invece, ancora incerta.<sup>68</sup>

### Altre patologie di interesse internistico associate psoriasi

I pazienti affetti da psoriasi possono avere un rischio aumentato di malattia renale cronica. Il primo studio di coorte mirato a valutare il rischio di insufficienza renale cronica moderata-grave negli adulti psoriasici, dimostra un aumento del rischio nei pazienti affetti da psoriasi severa rispetto alla popolazione generale. Dopo gli aggiustamenti per sesso, età, malattia cardiovascolare, diabete, ipertensione, iperlipidemia, utilizzo di FANS e BMI, la psoriasi severa risulta es-

sere un fattore di rischio indipendente per malattia renale cronica moderata-grave (HR 1,93, 95% CI 1,79-2,08), mentre una differenza statisticamente significativa del rischio non è stata dimostrata nella popolazione affetta da psoriasi lieve (HR 0,99, 95% CI 0,97-1,02); inoltre il rischio relativo per malattia renale cronica è maggiore nei pazienti più giovani rispetto a quelli più anziani comparati agli individui senza psoriasi della stessa età.<sup>69</sup>

Un aumento del rischio per malattia epatica, in particolare NAFLD (*NonAlcoholic Fatty Liver Disease*) e cirrosi, è stata riscontrata nei pazienti affetti da psoriasi. Uno studio di coorte che include circa 197.000 pazienti con psoriasi e 12.000 pazienti con artrite psoriasica, confrontati con 1.279.754 controlli, dimostrò un aumento del rischio per malattia epatica in entrambe le popolazioni. La presenza di NAFLD è maggiore tra i pazienti affetti da psoriasi o artrite psoriasica a cui è stata prescritta terapia sistemica.<sup>70</sup> La psoriasi può, inoltre, essere associata alla severità della NAFLD. Uno studio in cui la psoriasi era stata identificata nel 59% dei pazienti dimostra che i pazienti psoriasici affetti da NAFLD avevano una maggiore probabilità di avere una fibrosi epatica severa rispetto ai pazienti con NAFLD senza psoriasi.<sup>71</sup> L'associazione tra psoriasi e malattia epatica riveste un ruolo importante dal punto di vista terapeutico, in relazione all'utilizzo di farmaci epatotossici come il Metotrexate. L'epatotossicità da Metotrexate infatti risulta più frequente nei pazienti psoriasici rispetto ai pazienti affetti da artrite reumatoide.<sup>72</sup>

È stato evidenziato in uno studio caso-controllo israeliano un aumento della prevalenza di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) nei pazienti psoriasici rispetto al gruppo di controllo.<sup>73</sup> Tale associazione potrebbe essere determinata anche dalla nota correlazione tra psoriasi e fumo di tabacco.

Uno studio basato su dati statunitensi riferiti agli anni 2006-2012 dimostra che i pazienti affetti da psoriasi hanno una probabilità maggiore di sviluppare osteopenia, osteoporosi, osteomalacia, spondilite anchilosante e fratture patologiche rispetto ai pazienti non psoriasici.<sup>74</sup>

### Conclusioni

L'evidenza che la psoriasi sia una malattia infiammatoria sistemica con potenziale coinvolgimento di vari organi o apparati impone un approccio trasversale e multi-disciplinare nella gestione del paziente. In quest'ottica sono state emanate alcune raccomandazioni tutt'ora valide.

L'*American Journal of Cardiology Editor's Consensus on Psoriasis and Coronary Artery Disease* del 2008 raccomanda che i pazienti affetti da psoriasi moderata/severa siano informati sul rischio potenzial-

mente aumentato di malattie coronariche (CAD) e consiglia di eseguire una scrupolosa anamnesi alla ricerca di ulteriori fattori di rischio cardiovascolare, controlli seriati della pressione arteriosa, screening del profilo lipidico e della glicemia.<sup>75</sup>

Nello stesso anno il *Consensus Statement* del *National Psoriasis Foundation* ha emanato delle raccomandazioni per la valutazione delle comorbilità della psoriasi; in particolare, oltre alla valutazione per identificare e ridurre il rischio cardio-vascolare (sospensione del fumo, riduzione del peso, aumento attività fisica), il gruppo raccomanda una attenta valutazione dello stato dell'umore ed eventuale trattamento della depressione, di moderare l'introito alcolico, di ricercare segni di linfoma, malignità cutanee e tumori solidi (attraverso screening età-correlati, esame della cute annuale nei pazienti che assumono immunosoppressore o con storia di terapia con PUVA) e di monitorare l'eventuale sviluppo di artrite psoriasica.<sup>76</sup>

## Bibliografia

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE et al. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol* 2013;133:377-85.
2. Braun-Falco O, Burg G. Inflammatory infiltrate in psoriasis vulgaris. A cytochemical study. *Arch Klin Exp Dermatol* 1970;236:297.
3. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009;361:496.
4. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet* 2015; 386:983-94.
5. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13:586.
6. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974;109:207.
7. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993;29:428.
8. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, et al. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol* 1982;62:229.
9. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997;6:813.
10. Sagoo GS, Tazi-Ahmini R, Barker JW, et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *J Invest Dermatol* 2004;122:1401.
11. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin* 2015;33:1.
12. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *Am J Epidemiol* 2012;175:402.
13. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2014;170:304.
14. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes* 2012;2:e54.
15. Sterry W, Strober BE, Menter A. International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007;157:649.
16. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol* 2012;132:556.
17. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527.
18. Hossler EW, Maroon MS, Mowad CM. Gastric bypass surgery improves psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:198.
19. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol* 2011;20:81.
20. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, et al. Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA Dermatol* 2013;149:795.
21. Naldi L, Addis A, Chimenti S, et al. Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology* 2008;217:365.
22. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1007.
23. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:107.
24. Qureshi AA, Dominguez PL, Choi HK, et al. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study. *Arch Dermatol* 2010;146:1364.
25. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1490.
26. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, et al. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ* 1990;300:780.
27. Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti- psoriasis drugs. *Int J Dermatol* 2011;50:1323.
28. Gupta AK, Sibbald RG, Knowles SR, et al. Terbinafine therapy may be associated with the development of psoriasis de novo or its exacerbation: four case reports and a review of drug-induced psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997 REF INCOMPLETA
29. Wollina U, Hansel G, Koch A, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor-induced psoriasis or psoriasiform exanthema: first 120 cases from the literature including a series of six new patients. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:1.
30. Orgaz-Molina J, Buendía-Eisman A, Arrabal-Polo MA, et al. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:931.
31. Snast I, Reiter O, Atzmony L, et al. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018;178:1044.

32. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, et al. Psoriasis severity and the prevalence of major medical comorbidity: A population-based study. *JAMA Dermatol* 2013; 149:1173-9.
33. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: Results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-9.
34. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735-41.
35. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129:2411.
36. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, et al. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009;145:700.
37. Egeberg A, Skov L, Joshi AA, et al. The relationship between duration of psoriasis, vascular inflammation, and cardiovascular events. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:650.
38. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* 2013;31:433.
39. Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, et al. Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PLoS One* 2011;6:e18227.
40. Takeshita J, Wang S, Shin DB, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol* 2015;151:161.
41. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013;149:84.
42. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, et al. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148:995.
43. Rodríguez-Zúñiga MJM, García-Perdomo HA. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:657.
44. Hugh J, Van Voorhees AS, Nijhawan RI, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: The risk of cardiovascular disease in individuals with psoriasis and the potential impact of current therapies. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:168.
45. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262.
46. Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:1128.
47. Chen YJ, Chang YT, Shen JL, et al. Association between systemic antipsoriatic drugs and cardiovascular risk in patients with psoriasis with or without psoriatic arthritis: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheum* 2012; 64:1879.
48. Wu JJ, Joshi AA, Reddy SP, et al. Anti-inflammatory therapy with tumour necrosis factor inhibitors is associated with reduced risk of major adverse cardiovascular events in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018 [Epub ahead of print].
49. Wu JJ, Poon KY, Channual JC, Shen AY. Association between tumor necrosis factor inhibitor therapy and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 2012;148:1244.
50. Ahlehoff O, Skov L, Gislasen G, et al. Cardiovascular disease event rates in patients with severe psoriasis treated with systemic anti-inflammatory drugs: a Danish real-world cohort study. *J Intern Med* 2013;273:197.
51. Hjulter KF, Böttcher M, Vestergaard C, et al. Association Between Changes in Coronary Artery Disease Progression and Treatment With Biologic Agents for Severe Psoriasis. *JAMA Dermatol* 2016;152:1114.
52. Eder L, Joshi AA, Dey AK, et al. Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis Rheumatol* 2018;70:408.
53. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatol* 2016;152:282.
54. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, et al. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005-09. *Br J Dermatol* 2014;170:366.
55. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol* 2009;129:2604.
56. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2194.
57. Stern RS, PUVA Follow-Up Study. The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:553.
58. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, et al. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:401.
59. Wu Y, Mills D, Bala M. Impact of psoriasis on patients' work and productivity: a retrospective, matched case-control analysis. *Am J Clin Dermatol* 2009;10:407.
60. Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population-based sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:885.
61. Dommasch ED, Li T, Okereke OI, et al. Risk of depression in women with psoriasis: a cohort study. *Br J Dermatol* 2015; 173:975.
62. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, et al. Suicidal ideation in psoriasis. *Int J Dermatol* 1993;32:188.
63. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, et al. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. *Arch Dermatol* 2003;139:752.
64. Farley E, Menter A. Psoriasis: comorbidities and associations. *G Ital Dermatol Venereol* 2011;146:9.
65. Gottlieb AB, Kircik L, Eisen D, et al. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treat-

- ment with Etanercept (EDUCATE) study. *J Dermatolog Treat* 2006;17:343.
66. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KY, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:924.
  67. Lee FI, Bellary SV, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *Am J Gastroenterol* 1990;85:962.
  68. Kwok T, Jing Loo W, Guenther L. Psoriasis and multiple sclerosis: is there a link? *J Cutan Med Surg* 2010;14:151.
  69. Wan J, Wang S, Haynes K, et al. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ* 2013;347:f5961.
  70. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol* 2018;138:760.
  71. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al. Prevalence, characteristics and severity of non- alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009;51:778.
  72. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824.
  73. Dreiherr J, Weitzman D, Shapiro J, et al. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008;159:956.
  74. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JI. Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:1045.
  75. Friedewald VE, Cather JC, Gelfand JM, et al. AJC editor's consensus: psoriasis and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2008;102:1631.
  76. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031.

Non-commercial use only

## Clustering diseases delle neoplasie

Pietro Crispino, Diodoro Colarusso

Unità di Medicina e Urgenza, AOR San Carlo, Ospedale di Lagonegro (PZ), Italia

### Introduzione

Le malattie croniche sono generalmente più comuni tra gli anziani rispetto agli adulti più giovani, e molte di queste non sono pericolose per la vita a breve termine, ma hanno effetti importanti in termini di qualità della vita. Di conseguenza, molte persone vivono con malattie croniche che man mano finiscono per peggiorare le condizioni di salute degli individui, anziché morire per una singola condizione morbosa grave. Il cancro è una malattia cronica con conseguenze a lungo termine per la salute e la qualità della vita ed è più prevalente tra le persone anziane. La comorbilità tra i malati di cancro è quindi di osservazione comune. Diversi dati indicano che il 40% dei pazienti affetti da cancro hanno almeno un'altra condizione cronica registrata, e di questi 15% hanno due o più patologie, tra cui malattie cardiovascolari, obesità e malattie metaboliche, problemi di salute mentale, e condizioni muscolo-scheletriche.<sup>1</sup> La coesistenza di cancro ed altre circostanze croniche ha implicazioni notevoli per le decisioni di trattamento ed i risultati di trattamento sia per il cancro che le malattie croniche ad esso associata.<sup>2-6</sup> La maggior parte delle linee guida del trattamento del cancro, che comprendono i convenzionali protocolli terapeutici, utilizzati in oncologia, tendono a non considerare le interrelazioni complesse tra cancro e comorbilità e invece adottano un approccio *single-disease*, gestendo quasi esclusivamente la condizione morbosa di tipo oncologico. Oggi, con l'aumento della sub-specializzazione in medicina e chirurgia, spesso non siamo complessivamente qualificati nella gestione di un

ampio spettro di malattie diverse. Questo aspetto incide specialmente nei pazienti affetti da cancro, e potenzialmente ha un impatto negativo sulle terapie del paziente.<sup>6</sup>

### Il concetto di comorbilità

La comorbilità è definita generalmente come *la coesistenza di uno o più disordini oltre che da una malattia primaria di interesse*.<sup>7</sup> Nella cura dei pazienti affetti da cancro, la comorbilità rappresenta un substrato della natura e della severità delle condizioni di salute che esistono accanto alla neoplasia ed è distinto da un altro indicatore che è la fragilità e che riguarda più la conservazione dello stato funzionale. La prevalenza della comorbilità varia in base a fattori non modificabili del paziente. Come il cancro stesso, la comorbilità aumenta in quantità e gravità con l'età, anche se l'età e la quantità di condizioni patologiche nelle persone più anziane non necessariamente coesistono, dipende dalla condizione sociale ed economica, dalla possibilità di accedere al centro migliore di cura per ogni patologia, dalla difficoltà per ottenere una cura ottimale a domicilio. Lo stato funzionale, ossia la misura delle capacità dei pazienti di svolgere compiti quotidiani, è legato sia alla presenza che alle conseguenze delle malattie croniche. La fragilità è stata definita come uno *stato fisiologico di maggiore vulnerabilità ai fattori di stress che deriva dalla diminuzione variabile da soggetto a soggetto, ma prevedibile delle riserve fisiologiche, e dalla disregolazione, dei multipli sistemi fisiologici dell'organismo*.<sup>8</sup> Rispetto alla comorbilità, la fragilità è fortemente legata all'aumento dell'età e si riferisce alla qualità della senescenza di ciascun soggetto.<sup>8,9</sup> Nonostante ci sia una forte associazione tra di loro, comorbilità, stato funzionale e fragilità a volte concorrono in sinergia nella determinazione del risultato clinico e talvolta hanno effetti indipendenti nella determinazione dei risultati prefissati.<sup>2,8</sup> Non esiste un approccio gold-standard per la misurazione della comorbilità nel contesto del cancro, perché finora non si è prestata attenzione alla conservazione dei dati, con conseguente perdita di informazioni. Inoltre laddove i dati sono stati conservati non sono stati utilizzati metodo omogenei stan-

Corrispondente: Pietro Crispino, Unità di Medicina e Urgenza, AOR San Carlo, Ospedale di Lagonegro (PZ), Italia.  
E-mail: picrispino@libero.it

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):129-140

standardizzati per il trattamento degli stessi. Sia la mancanza di raccolta dati sia la mancanza di metodi standardizzati di gestione dei dati rappresentano un problema irrisolto per definire la correlazione tra cancro e coesistenza di uno o più disturbi.

### La prevalenza della comorbidità nei pazienti neoplastici

Sulla base, di quanto detto prima e tenendo conto che vi è un accordo generale che la comorbidità è comune tra i malati di cancro, è difficile affermare come esattamente le due entità si relazionano tra loro. Causa di questo è il metodo eterogeneo per misurare la prevalenza della comorbidità nella popolazione di studio, e il tipo di cancro. In vari studi la comorbidità ha avuto effetto variabile sull'uso di chemioterapia e risultati differenti fra i pazienti con i tumori solidi,<sup>10</sup> in particolare in pazienti più anziani; altri studi, condotti su pazienti neoplastici, basati su dati amministrativi, riportano livelli più bassi di comorbidità rispetto a quelli basati sulla revisione delle note mediche o sull'autovalutazione.<sup>11-16</sup> In generale, questi risultati e quelli di diversi altri studi,<sup>1</sup> sono coerenti con la presenza di uno spettro di prevalenza di comorbidità tra i malati di cancro. Inoltre, i pazienti con diagnosi di cancro sono quelli che hanno la condizione patologica più fortemente associata a fattori di rischio (in particolare il fumo); considerando che vi è una vasta gamma di casi di tumori, come il cancro al seno e alla prostata, che non sono fortemente (o anche inversamente) legati a tali fattori di rischio. I dati relativi agli studi epidemiologici suggeriscono che la prevalenza della comorbidità tende ad essere maggiore tra i malati di cancro di minoranza razziale/etnica e quelli che vivono con livelli più elevati di privazione o povertà.<sup>17-21</sup> In alcuni studi, la comorbidità è stata dimostrata essere in parte responsabile delle disparità nella sopravvivenza del cancro fra i gruppi sociali, specialmente fra i gruppi razziali/etnici rispetto ai dati sulla popolazione generale.<sup>22-31</sup>

### Meccanismi di interazione tra neoplasia e comorbidità

Ci sono parecchie prove, che le comorbidità e la loro terapia possono esercitare un ruolo protettivo o un peggiorativo in base al vario tipo di cancro. Per esempio è segnalato, un ruolo protettivo del diabete nella forme di alcuni cancri con un rischio più basso per quelli di prostata, polmone e per il linfoma di Hodgkin. D'altra parte i pazienti con il diabete hanno un rischio aumentato di ammalarsi di altre neoplasie.<sup>32,33</sup> Il ruolo differente della malattia metabolica è sostenuto da varie prove che collegano la genesi dei tumori con i cambiamenti dei profili ormonali, dei fat-

tori di crescita e degli steroidi endogeni.<sup>32</sup> Inoltre, secondo diverse evidenze, alcuni trattamenti per il diabete o l'obesità, in particolare metformina e tiazolidinedioni, sembrano avere attività antineoplastica e possono agire nel ridurre l'incidenza del cancro e rallentare la sua progressione, probabilmente a causa della riduzione attività di proliferazione cellulare.<sup>32,34,35</sup> Similmente, è opinione consolidata che l'uso dei farmaci antinfiammatori non steroidei, usati comunemente nell'artrite e nelle comuni malattie dell'apparato muscolo scheletrico, è associato con un rischio ridotto di cancro colorettale.<sup>36,37</sup> Diversi studi hanno ipotizzato che c'è un rapporto inverso tra malattie neurodegenerative e cancro,<sup>38,39</sup> affermando la presenza di un equilibrio protettivo tra i meccanismi di riparazione del DNA che promuovono la crescita cellulare e quelli che inibiscono la stessa.<sup>38,39</sup> Ci possono essere anche interazioni tra tumori specifici con condizioni specifiche di comorbidità. Per esempio, alcuni studi<sup>40,41</sup> hanno dimostrato che, fra i pazienti in dialisi renale per la malattia renale terminale, la possibilità della diagnosi di tumori del sistema digerente avviene più precocemente, mentre il cancro della prostata è di solito diagnosticato successivamente. Questo è possibile perché, nel gruppo di pazienti dializzati c'è una maggiore incidenza di sanguinamento o di anemia e pertanto un maggior ricorso ad esami endoscopici rispetto alla popolazione generale. Al contrario, gli stessi autori<sup>40,41</sup> hanno affermato che i pazienti in dialisi paradossalmente, sottovalutano qualsiasi sintomo urinario, con conseguente diagnosi successiva di eventuali malattie maligne.

### Impatto delle comorbidità sul tempo di diagnosi delle neoplasie

Come precedentemente osservato circa l'interazione fra le comorbidità ed il cancro, la presenza di una o più comorbidità esercita un doppio ruolo, positivo o negativo, sulla possibilità di diagnosi del tumore e può limitare le possibilità diagnostiche in vari casi di tumori, in particolare in quelle ove è necessario l'uso di procedure invasive. In effetti, la presenza di comorbidità può comportare un maggiore accesso ai servizi sanitari con conseguente maggiore opportunità di screening e diagnosi precoce di tumori; viceversa, la presenza di diverse condizioni di fragilità, può far sì che il professionista o il paziente si disinteressi dello stato salute, con conseguente aumento del numero di diagnosi tardive o di ritardo diagnostico. In altri casi, la presenza di una o più comorbidità sbarrano la strada al paziente per effettuare una diagnosi esauriente e completa per la impossibilità ad eseguire esami diagnostici di alto livello o ad alto grado di invasività.<sup>42-44</sup> Questi due meccanismi, così come detto, non offrono una semplice spiegazione per chiarire il rap-

porto tra il tempo di diagnosi di cancro ed il tipo comorbilità, e numerosi studi in diverse popolazioni, segnalano che, il raggiungimento di una corretta e tempestiva diagnosi di cancro dipende dal contesto sociale, dall'organizzazione locale del servizio di sistema sanitario, dalla distanza geografica dei principali centri diagnostici che segnalano un ampio spettro di dati in confronto alla popolazione oncologica senza comorbilità.<sup>45,46</sup> Riassumendo i dati disponibili in letteratura, si segnala che un possibile effetto della comorbilità sulla diagnosi di cancro dipende dall'interazione fra i vari fattori che includono quelli relativi al tipo di cancro, il tipo e la severità di comorbilità e la efficienza nell'organizzazione del sistema sanitario.

### Tipi e severità di comorbilità

Secondo la letteratura, i pazienti con una o più comorbilità richiedono visite mediche più frequenti e quindi hanno maggiori opportunità di sottoporsi a screening o di accedere precocemente, già dai primi sintomi, ad indagini di screening per il cancro.<sup>47-49</sup> Tuttavia, nella vita reale, è stato osservato un rapporto inverso fra comorbilità e sintomi con conseguente sottovalutazione delle prime manifestazioni di eventuale patologia neoplastica, poiché la gestione della comorbilità può comportare la totale attenzione del personale addetto a tali cure, limitando così la possibilità di una facile diagnosi di cancro. Questo è probabile che sia particolarmente vero per quelli con condizioni instabili e/o pericolose per la vita.<sup>50-52</sup> Oltre a ciò, ci possono essere interazioni biologiche fra le circostanze specifiche del comorbilità e cancro che possono interessare la fase della diagnosi. Per esempio, gli effetti pato-fisiologici del diabete mellito che provocano un rischio aumentato di cancro possono anche essere associati con i cancri più rapidamente evolutivi, e che possono comportare difficoltà per una diagnosi precoce. Siddiqui *et al.*<sup>53</sup> hanno trovato che i pazienti con diabete di tipo II incontrollato tendevano ad avere forme più avanzate di cancro coloretale diagnosticato in età più giovane rispetto a quelli con diabete ben controllato pur avendo caratteristiche socio-demografiche simili e uguale numero di visite ambulatoriali.

### L'impatto della organizzazione del servizio sanitario

L'organizzazione dei servizi sanitari può avere un impatto sul modo in cui la comorbilità influenza lo stadio della diagnosi dei tumori, in particolare nel contesto dei tumori sottoposti a screening di massa. I tumori che sono efficacemente diagnosticati durante proce-

dure di screening sono più suscettibili alla diagnosi precoce rispetto ad altri tumori, un effetto che risulta più spiccato nel contesto di uno screening capillare.<sup>47,54</sup> I pazienti con comorbilità accedono con più regolarità ai servizi sanitari e quindi possono essere maggiormente sottoposti a screening, in particolare quando i tassi di partecipazione allo screening sono legati a massiccio finanziamento da parte del servizio sanitario o perché costituiscono indicatori di qualità del sistema sanitario stesso.<sup>55</sup> Se questi studi hanno dimostrato che i tassi di screening tra i pazienti con comorbilità nel contesto di tali metodiche sono simili a quelli senza comorbilità, altri studi<sup>56,57</sup> non hanno dimostrato questo sinergismo positivo, considerando la presenza di comorbilità un ostacolo per raggiungere una corretta diagnosi di cancro. Altri autori hanno stigmatizzato l'eccessivo uso di strumenti diagnostici di screening, spesso effettuati in modo improprio in pazienti con comorbilità grave e limitata speranza di vita.<sup>57-59</sup>

### Impatto della comorbilità sulla scelta del trattamento delle neoplasie

I pazienti con comorbilità hanno meno probabilità di ricevere un trattamento curativo per una neoplasia rispetto a coloro che affetti da cancro senza comorbilità.<sup>10,60-68</sup> Prendendo il cancro coloretale come esempio, numerosi studi hanno scoperto che la possibilità di attuare a pieno i protocolli chemioterapici in questi malati, è inferiore tra i pazienti con comorbilità indipendentemente dall'età.<sup>69-73</sup> Il rapporto tra numero e tipo di comorbilità e trattamento chirurgico è meno chiaro, con alcuni studi che non segnalano alcuna associazione, e altri che mostrano una relazione inversa tra aumento comorbilità e diminuzione probabilità di chirurgia o qualità ridotta di cure chirurgiche per quelli con comorbilità.<sup>71,74,75</sup> Anche se la maggior parte degli studi segnalano che i paziente oncologici con comorbilità ricevono meno trattamento rispetto ai paziente oncologici senza condizioni morbose associate, alcuni studi hanno segnalato a volte la presenza di in over treatment in pazienti oncologici con comorbilità.<sup>76</sup> Gli studi basati sull'evidenza cliniche dimostrano la necessità di basare le decisioni nei pazienti oncologici in base al numero ed al tipo di comorbilità.<sup>77-79</sup> Nel contesto dei team multidisciplinari, in cui vengono prese molte decisioni di trattamento del cancro, c'è una resistenza nell'iniziare la chemioterapia nei malati di cancro con comorbilità.<sup>80</sup> Numerosi sono i fattori che possono spiegare l'effetto negativo delle comorbilità rispetto ad un buon esito del trattamento, cominciando da un aumento della tossicità e degli effetti collaterali legati ai chemioterapici. Sembra chiaro inoltre che secondo la maggior parte dei clinici in gruppi di paziente con comorbilità, i trattamenti siano meno efficaci in questi gruppi, e che la ridotta aspettativa di vita di questi pazienti sia sufficiente fattore per giu-

stificare talvolta la desistenza a usare agenti tossici potenzialmente dannosi per l'organismo.<sup>70,71,81-83</sup> È inoltre possibile che questi pazienti siano loro stessi a rifiutare il trattamento, mentre sembra chiaro che i malati di cancro con comorbidità di solito hanno meno probabilità di ricevere un trattamento curativo.<sup>82-84</sup> Tutto ciò si spiega con la mancanza di evidenze significative derivanti dai trials randomizzati e controllati (RCTs) che spesso escludono i pazienti più anziani e/o quelli con comorbidità, il che ci fa capire come la maggior parte degli schemi terapeutici non è direttamente applicabile a questi pazienti malati di cancro.<sup>85,86</sup>

### Impatto delle comorbidità sull'outcome del trattamento delle neoplasie

La misura in cui la comorbidità può incidere sul buon esito dei trattamenti dipende dal tipo ed alla severità di tali condizioni e dal trattamento specifico che si vuole attuare. Ad esempio, difficilmente i pazienti con grave malattia cronica delle vie respiratorie tollererebbero una pneumonectomia per il cancro al polmone, ma potrebbero tollerare un trattamento che non pregiudica la loro già precaria funzione respiratoria; come anche i pazienti con danno renale severo difficilmente tollererebbero uno schema chemioterapico condotto con farmaci nefrotossici ma potrebbero giovare di altri farmaci chemioterapici. Numerosi autori hanno segnalato che, in generale, la comorbidità non aumenta la frequenza o la severità delle complicazioni legate al trattamento.<sup>87-94</sup> Al contrario, altri studi hanno riferito tassi più elevati di complicanze tra i malati di cancro con comorbidità.<sup>10,17,62,95-98</sup> compresi anche i pazienti trattati solo con intervento chirurgico per rimozione curativa di una neoplasia.<sup>95-98</sup> Gli studi che valutano l'impatto della comorbidità con il trattamento delle neoplasie hanno mostrato una migliore sopravvivenza nei pazienti bene assistiti con condizioni cliniche in equilibrio, rispetto a quelli che non lo sono.<sup>70,76,99-101</sup> L'interpretazione di tutti questi risultati, però è complicata sempre dal fatto che la maggior parte degli studi clinici sul cancro escludono i pazienti con comorbidità significativa, il che rende difficile la valutazione della reale efficacia e della tossicità al trattamento confrontando i risultati ottenuti nei malati di cancro con e senza comorbidità.<sup>86</sup> Utilizzando punteggi di propensione prima di iniziare un trattamento, si è osservato che pazienti con comorbidità importanti hanno la possibilità di essere trattati e quindi avere risultati migliori rispetto ai pazienti ritenuti più sani.<sup>76,86,100,101</sup> L'uso dei punteggi di propensione potrebbe rivelarsi utile perché prevede la possibilità di determinare la probabilità di successo che ha un individuo sottoposto ad un trattamento indipendentemente dal fatto che esso abbia effettivamente ricevuto il trattamento.<sup>102</sup> Pazienti con punteggi

di propensione simili possono essere trattati e non per una neoplasia e quindi essere confrontati in relazione ai risultati terapeutici ottenuti, a seconda se o non hanno effettivamente ricevuto il trattamento. Bradley e colleghi hanno studiato pazienti affetti da carcinoma prostatico anziani con e senza comorbidità, dividendo il loro campione in uomini con carcinoma prostatico ad alto rischio, rischio intermedio e a basso rischio e calcolando i punteggi di propensione per determinare la probabilità di ricevere un trattamento. Essi hanno trovato che, sia gli uomini con il rischio intermedio e sia quelli affetti da cancro alla prostata ad alto rischio, che sono stati curati hanno avuto una sopravvivenza sostanzialmente migliore rispetto a quelli che non sono stati trattati, senza differenze riguardo allo stato di comorbidità.<sup>76</sup> Similmente, è stata fatta una esperienza sui pazienti anziani con cancro coloretale ove è stato osservato che applicando i punteggi di propensione, si riscontra una minore possibilità di trattamento nei pazienti con comorbidità, ma riscontrando un vantaggio nella sopravvivenza in quelli con comorbidità che sono stati trattati con intenti curativi rispetto a coloro che non lo erano stati.<sup>86</sup> Questi risultati suggeriscono che alcuni pazienti con comorbidità possano beneficiare di un trattamento potenzialmente curativo. Un altro fattore importante è valutare l'impatto del trattamento del cancro con l'interazione con altri farmaci. I pazienti con comorbidità hanno sicuramente un carico farmacologico maggiore che può interagire con gli agenti chemioterapici, potenzialmente portando ad una maggiore tossicità e riduzione dell'efficacia di un regime terapeutico.<sup>103-105</sup> I pochi studi che sono stati fatti suggeriscono che circa un terzo dei pazienti con cancro trattati sono esposti a potenziali interazioni<sup>106,107</sup> e circa uno su dieci ricoveri non pianificati di malati di cancro sono legati a reazioni avverse ai farmaci, e ovviamente le politerapie sono associate ad un aumentato rischio di tossicità di agenti chemioterapici rispetto a terapia condotte con uno o pochi farmaci.<sup>108, 109</sup> In sintesi, mentre vi è la prova che alcuni malati di cancro con comorbidità possono essere a rischio aumentato di complicanze post-terapeutiche, d'altro canto questo dato non rappresenta un evento costante. La misura in cui i trattamenti sono tollerati dipenderà, naturalmente, da diversi fattori interagenti e complessi, tra cui il trattamento del cancro e il numero, il tipo e la gravità delle comorbidità specifiche coinvolte. Tuttavia, ciò che è chiaro è che c'è una sostanziale incongruenza nelle decisioni di trattamento basate sulla comorbidità e sulla mancanza di consenso su ciò che dovrebbe essere fatto. È possibile che la mancanza di differenze dimostrabili nella tollerabilità e nella efficacia del trattamento in pazienti con e senza comorbidità, suggerisce che le raccomandazioni al trattamento disponibili in letteratura riguardanti questi gruppi non

possono essere sempre giustificabili con le reali condizioni cliniche degli stessi.

### Impatto sulla sopravvivenza

La comorbidità è stata sempre considerata di impatto negativo sulla sopravvivenza del cancro.<sup>2,5,10</sup> L'impatto della comorbidità tende ad aumentare con la crescente gravità delle condizioni cliniche, anche se non necessariamente in modo lineare.<sup>82,76,110</sup> Livelli molto elevati di comorbidità sono associati spesso con il rischio considerevolmente più elevato di morte rispetto a nessuna comorbidità. L'impatto della comorbidità sulla sopravvivenza cancro-specifica è meno costante e variabile, a seconda della prognosi del cancro, la fase, l'effetto del trattamento e la severità della comorbidità.<sup>1,5</sup> L'impatto (relativo) della comorbidità tende ad essere maggiore per i tumori con una prognosi migliore<sup>1,111-114</sup> mentre chi è affetto da una neoplasia associata ad un alto tasso di mortalità sarà più probabile che muoia dello stesso cancro, indipendentemente da altre malattie concomitanti rispetto ai pazienti che hanno una prognosi meno grave. Per esempio, Piccirillo *et al.* hanno scoperto che, l'impatto della comorbidità è maggiore per il cancro diagnosticato in fase precoce rispetto al cancro avanzato.<sup>112</sup> Ci sono diverse ragioni per cui la comorbidità ha un impatto sulla sopravvivenza. La più ovvia è l'impatto diretto e indipendente della malattia concomitante sulla mortalità non tumorale. La sopravvivenza cancro-specifica inoltre a volte può essere ridotta fra quelli con comorbidità. Una spiegazione possibile di questo è legata al fatto che taluni pazienti neoplastici che muoiono delle circostanze collegate alle comorbidità sono categorizzati erroneamente come morire del loro cancro.<sup>115</sup> Come descritto in precedenza, vi è la prova che i pazienti neoplastici con comorbidità ricevono un trattamento meno efficace rispetto a quelli senza, e questo ha forte impatto sulla loro probabilità di sopravvivenza. I pazienti con comorbidità possono anche accusare livelli più elevati di tossicità da trattamenti, impattando negativamente sulla loro sopravvivenza specifica del cancro.<sup>10</sup> Un altro meccanismo di interazione fra comorbidità e sopravvivenza è attraverso un effetto diretto della prima sulla progressione del cancro. Meyerhardt *et al.*<sup>87</sup> hanno studiato la prognosi dei pazienti con e senza diabete all'interno di un RCT per la terapia adiuvante per il cancro del colon in cui i protocolli di trattamento sono stati rigorosamente standardizzati, scoprendo che i pazienti affetti da diabete avevano un aumentato rischio di recidiva. Piccirillo *et al.* hanno scoperto che la probabilità di sviluppare una recidiva di cancro aumenta proporzionalmente con un crescente livello di comorbidità.<sup>113</sup> In opposizione, Kiderlan ha trovato che, fra i pazienti del cancro di seno, quelli con il diabete hanno in tasso di recidiva più

basso legato all'effetto favorevole del metformina nel contrastare la crescita neoplastica.<sup>116</sup>

### Impatto sulla qualità della vita

Studi non oncologici hanno da sempre associato la comorbidità con una qualità di vita più scadente.<sup>117-120</sup> Pochi sono gli studi che indagano l'argomento nei malati di cancro. In un gruppo di pazienti con carcinoma polmonare, Gronberg *et al.*<sup>88</sup> hanno scoperto che tutti i pazienti avevano una scarsa qualità di vita e che questo non dipendeva dallo stato di comorbidità. Studi sui pazienti con carcinoma della prostata in fase precoce hanno suggerito che la comorbidità determina una qualità di vita più bassa durante il periodo di trattamento comune però a tutti i pazienti affetti dalla stessa neoplasia pur privi di altre patologie.<sup>121,122</sup> Tuttavia, più elevati livelli di malattia sono correlati a maggiori esigenze di mezzi in campo sanitario, maggior probabilità di inabilità, aumento dei costi di cura, più alto impegno finanziario e quindi un maggiore svantaggio socioeconomico.<sup>123-125</sup>

### Impatto dei trattamenti contro il cancro sulle comorbidità

Oltre all'impatto delle comorbidità sul risultato delle cure per il cancro, vale la pena notare che il cancro stesso o, più specificamente, il trattamento può influenzare i risultati legati al trattamento delle comorbidità. Le terapie oncologiche possono aumentare il rischio di malattie cardiovascolari, metaboliche, muscolo-scheletriche e altre e possono peggiorare le comorbidità preesistenti. Ad esempio, i cambiamenti metabolici associati al trattamento ormonale per il cancro possono portare al peggioramento del controllo diabetico e un maggiore rischio di complicanze correlate al diabete.<sup>126</sup> Molti chemioterapici sono imputati nello sviluppo di insufficienza cardiaca.<sup>127</sup> La terapia di deprivazione degli androgeni per il cancro alla prostata è associata a un maggiore rischio di problemi cardiovascolari e al peggioramento di una malattia cardiaca preesistente.<sup>128,129</sup> Inoltre, è noto che il trattamento ormonale per il tumore della mammella e il cancro alla prostata può portare o aggravare uno stato di osteoporosi.<sup>130,131</sup> Oltre che questi effetti diretti, è probabile che, nel corso del trattamento del cancro, ci può essere una mancanza di attenzione alla gestione cronica di malattia sia da parte dei pazienti che da parte dei clinici, che, a sua volta, può avere un impatto negativo sui risultati globali delle cure. Poco si sa di quanto il cancro ed il suo trattamento impattano sui risultati del trattamento delle comorbidità, in parte perché i pazienti con comorbidità significative sono di solito esclusi da studi clinici e in parte perché la maggior parte dei dati per i malati di cancro sono concentrati sulla valutazione di ri-

sultati cancro-specifici piuttosto che alla valutazione dei risultati correlati ad altre condizioni.

### Future direzioni

La moltitudine di sfide connesse alla coesistenza di comorbidità e cancro richiedono un approccio multidisciplinare per affrontarli con soluzioni che vadano dalla pratica clinica alla ricerca. Di seguito, sono riportate un elenco di strategie chiave che offrono una speranza di progresso in questo campo.

#### Migliorare il processo decisionale nel trattamento del cancro nei pazienti comorbidità

Abbiamo visto come i RCTs frequentemente escludono i pazienti più anziani e/o quelli con comorbidità. Si raccomanda che i ricercatori valutino gli interventi e le tecnologie nelle popolazioni a rischio riflettendo maggiormente la distribuzione per età e per profilo di rischio per la salute dei pazienti affetti da cancro. Si suggeriscono interventi sulle case farmaceutiche per promuovere studi clinici di trattamenti contro il cancro in pazienti anziani o pazienti con comorbidità.<sup>6</sup> Allo stesso modo, gli organismi di finanziamento della ricerca potrebbero richiedere studi riguardanti il trattamento del cancro da svolgere all'interno delle popolazioni particolari.

#### Migliorare la misurazione della comorbidità tra i malati di cancro

Per comprendere meglio l'influenza della comorbidità sull'efficacia nella cura del cancro, la prima deve essere misurata con maggiore precisione. In primo luogo è necessario il riconoscimento della comorbidità come variabile importante da considerare come determinante del successo di diagnosi e terapia del cancro. In secondo luogo, è richiesta una considerazione attenta circa il modo migliore per misurare come le comorbidità impattano sui risultati globali di cura dei pazienti oncologici. Alcune linee guida già sono presenti in letteratura e dovrebbero aiutare ad intraprendere provvedimenti in questa direzione.<sup>132,133</sup> L'impatto delle comorbidità nella cura del cancro e nei risultati dovrebbe essere esaminato sia dal punto di vista delle persone affette da cancro (come impatto della comorbidità sulla sopravvivenza, invalidità e costi individuali di cura) e dal punto di vista del sistema sanitario (come il costo complessivo della cura e uso dell'assistenza sanitaria).

#### Migliorare l'integrazione e il coordinamento delle cure

La cattiva gestione dei pazienti con problemi multipli di salute può causare una frammentazione nelle

cure. Il coordinamento delle cure è stato precedentemente identificato come fondamentale sia per la somministrazione efficace di cure oncologiche e di cure efficaci per coloro che hanno condizioni croniche multiple.<sup>134,135</sup> È essenziale garantire che il coordinamento e l'integrazione delle cure si estendano oltre il dominio del cancro e includere tutte le altre esigenze dei pazienti. Ci sono molti approcci che possono essere utili per migliorare il coordinamento delle cure per i malati di cancro all'interno e al di fuori dei servizi di cura del cancro, tra cui la crescente collaborazione con i servizi di assistenza primaria, più efficacemente utilizzando la tecnologia dell'informazione sanitaria per facilitare il coordinamento, la condivisione e promozione di piani di intervento.<sup>6,135,136</sup> È probabile che l'utilità di ogni modello dipenderà dal contesto e dall'impostazione, ed in futuro più sforzi saranno necessari per valutare quali sono i modelli più utili e convenienti nell'impostazione della cura del cancro. L'uso delle valutazioni geriatriche complete in oncologia geriatrica fornisce un esempio eccellente di cura d'integrata. Le valutazioni geriatriche complete forniscono i dati sullo stato funzionale paziente, sulla comorbidità, sulla politerapia, sull'esistenza delle sindromi geriatriche, sullo stato nutrizionale, sul supporto sociale e sullo stato psicologico. Un gran numero di studi dimostrano che incorporare tale valutazione alla cura delle persone anziane con il cancro può essere utile per prevedere le complicazioni di cura, la stima della mortalità o della sopravvivenza, e aiutare nel processo decisionale al trattamento delle persone anziane.<sup>137-145</sup> Sono necessari più sforzi per valutare se tali interventi di ampia portata sono favorevoli in generale (anche per i pazienti non geriatrici con comorbidità) e se sono redditizi in termini di ottimizzazione delle risorse.<sup>146</sup>

#### Prevenire l'insorgenza di nuove comorbidità e limitare le esacerbazioni delle condizioni esistenti

Nuove comorbidità possono emergere durante o dopo il trattamento del cancro ed il trattamento del cancro, e quest'ultimo può esacerbare le circostanze di fondo. Finora, la maggior parte della ricerca si è concentrata sulla gestione delle condizioni di comorbidità tra i sopravvissuti al cancro, considerando che c'è ben poco circa l'impatto di un'attenta gestione della comorbidità e della politerapia nella fase di trattamento attivo del paziente oncologico.<sup>146,147</sup> Inoltre, la ricerca ha dimostrato che la politerapia e le reazioni avverse ai farmaci sono importanti cause di ospedalizzazione non pianificata e tassi di tossicità più elevati.<sup>106-109</sup> Eppure, gli studi che sono stati condotti fino ad oggi sono di piccole dimensioni e sono insufficienti per quanto riguarda la conoscenza della frequenza, della severità e dell'effetto delle interazioni fra farmaci durante il trattamento oncologico. Inoltre sarebbe utile capire se un intervento per ridurre la politerapia

fra i malati di cancro che ricevono chemioterapia può migliorare la sopravvivenza di tali pazienti.<sup>148-152</sup>

### Sviluppare strumenti migliori per i clinici

Ci sono da sempre risorse limitate a disposizione dei clinici per la gestione dei problemi multipli di sanità che riguardano i pazienti con comorbidità o per fornire le informazioni prognostiche esatte riguardo ai risultati di interazione di cancro e le condizioni coesistenti. Alcuni aiuti decisionali sono stati sviluppati nel contesto dell'oncologia geriatrica, includendo l'impatto dell'insieme delle malattie croniche sulla sopravvivenza o l'aspettativa di vita, risultando utili nella valutazione delle decisioni di trattamento per le persone con comorbidità.<sup>153,154</sup>

### Facilitare la formazione clinica in senso olistico

Oggi giorno, la maggior parte dei programmi di formazione del medico si concentrano sullo sviluppo di specialisti, piuttosto che focalizzare gli obiettivi di apprendimento di conoscenze e competenze in senso generalistico o olistico. La conoscenza specialistica è richiesta chiaramente nella gestione del cancro. Tuttavia, gli attuali modelli di cura per il cancro, richiedono nuove abilità per gli erogatori di cure sanitarie e sono necessari ancora ulteriori sforzi per sviluppare abilità e capacità sia fra i professionisti nella cura del cancro così come fra i professionisti che non si occupano direttamente di oncologia. Le abilità includono la comprensione del rischio, della prevalenza e della gestione delle comorbidità nel cancro ma anche delle abilità di raggiungimento dell'integrazione delle cure e della comunicazione fra i vari professionisti che si occupano della salute del paziente oncologico.<sup>155</sup>

### Costruire collaborazioni di ricerca

Molte delle strategie proposte sono attualmente in fase iniziale di sviluppo e non sono ancora pronte per essere adattate alla attività clinica routinaria. La ricerca è necessaria nel campo dell'epidemiologia delle comorbidità nel cancro, dei loro meccanismi e dei modelli di cura e della esecuzione di queste ultime. Per accelerare realmente il lavoro di ricerca in questo settore, è essenziale che si costruiscano forti collaborazioni di ricerca sia nel campo della medicina che in campo multidisciplinare trasversale da attuare con discipline tra cui epidemiologia, biologia, medicina del cancro, salute della popolazione e ricerca sul miglioramento dei servizi sanitari.

### Conclusioni

Con una popolazione predisposta sempre più all'invecchiamento e un numero crescente di pazienti

con diagnosi di cancro, la gestione delle comorbidità assume un ruolo crescente nei servizi sanitari moderni. Per affrontare questa sfida crescente, abbiamo bisogno di andare oltre l'attuale modello che considera la patologia neoplastica come singola condizioni morbosa ma occorre considerare il cancro inserito nella complessità delle problematiche della persone e rapportarla a condizioni mediche complesse. Affrontare con più decisione il problema della comorbidità nel cancro è una sfida centrale se vogliamo scongiurare una crisi nei modelli di diagnosi e cura dei pazienti oncologici.

### Bibliografia

1. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer* 2014;120:1290-314.
2. Extermann M. Measurement and impact of comorbidity in older cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;35:181-200.
3. Extermann M. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer* 2000;36:453-71.
4. Satariano WA, Silliman RA. Comorbidity: implications for research and practice in geriatric oncology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;48:239-48.
5. Sogaard M, Thomsen R, Bossen K, et al. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol* 2013;5:3-29.
6. Institute of Medicine. Delivering High-Quality Cancer Care: Charting a New Course for a System in Crisis. Washington, DC: The National Academies Press; 2013.
7. Feinstein A. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis* 1970;23:455-69.
8. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-63.
9. Ness KK, Krull KR, Jones KE, et al. Physiologic frailty as a sign of accelerated aging among adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 2013;31:4496-503.
10. Lee L, Cheung WY, Atkinson E, Krzyzanowska MK. Impact of comorbidity on chemotherapy use and outcomes in solid tumors: a systematic review. *J Clin Oncol* 2011;29:106-17.
11. Newschaffer CJ, Bush TL, Penberthy LT. Comorbidity measurement in elderly female breast cancer patients with administrative and medical records data. *J Clin Epidemiol* 1997;50:725-33.
12. Kieszak SM, Flanders WD, Kosinski AS, et al. A comparison of the Charlson comorbidity index derived from medical record data and administrative billing data. *J Clin Epidemiol* 1999;52:137-42.
13. Malenka DJ, McLerran D, Roos N, et al. Using administrative data to describe casemix: a comparison with the medical record. *J Clin Epidemiol* 1994;47:1027-32.
14. Romano PS, Roos LL, Jollis JG. Further evidence concerning the use of a clinical comorbidity index with

- ICD-9-CM administrative data. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1085-90.
15. Sarfati D, Hill S, Purdie G, et al. How well does routine hospitalisation data capture information on comorbidity in New Zealand? *N Z Med J* 2010;123:50-61.
  16. van Doorn C, Bogardus ST, Williams CS, et al. Risk adjustment for older hospitalized persons: a comparison of two methods of data collection for the Charlson index. *J Clin Epidemiol* 2001;54:694-701.
  17. Sarfati D, Tan L, Blakely T, Pearce N. Comorbidity among patients with colon cancer in New Zealand. *N Z Med J* 2011;124:76-88.
  18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC Health Disparities and Inequalities Report - United States. *MMWR* 2013;62:1-187.
  19. Valery PC, Coory M, Stirling J, Green AC. Cancer diagnosis, treatment, and survival in indigenous and non-indigenous Australians: a matched cohort study. *Lancet* 2006;367:1842-8.
  20. Schrijvers CT, Coebergh JW, van der Heijden LH, Mackenbach JP. Socioeconomic variation in cancer survival in the southeastern Netherlands, 1980-1989. *Cancer* 1995;75:2946-53.
  21. Louwman WJ, Aarts MJ, Houterman S, et al. A 50% higher prevalence of life-shortening chronic conditions among cancer patients with low socioeconomic status. *Br J Cancer* 2010;103:1742-8.
  22. Schrijvers CT, Coebergh JW, van der Heijden LH, Mackenbach JP. Socioeconomic variation in cancer survival in the southeastern Netherlands, 1980-1989. *Cancer* 1995;75:2946-53.
  23. Hill S, Sarfati D, Blakely T, et al. Survival disparities in Indigenous and non-Indigenous New Zealanders with colon cancer: the role of patient comorbidity, treatment and health service factors. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:117-23.
  24. Sheppard AJ, Chiarelli AM, Marrett LD, et al. Stage at diagnosis and comorbidity influence breast cancer survival in First Nations women in Ontario, Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:2160-7.
  25. Martin JH, Coory MD, Valery PC, Green AC. Association of diabetes with survival among cohorts of indigenous and non-indigenous Australians with cancer. *Cancer Causes Control* 2009;20:355-60.
  26. Putt M, Long JA, Montagnet C, et al. Racial differences in the impact of comorbidities on survival among elderly men with prostate cancer. *Med Care Res Rev* 2009;66:409-35.
  27. Allard JE, Maxwell GL. Race disparities between black and white women in the incidence, treatment, and prognosis of endometrial cancer. *Cancer Control* 2009;16:53-6.
  28. Braithwaite D, Tammemagi CM, Moore DH, et al. Hypertension is an independent predictor of survival disparity between African-American and white breast cancer patients. *Int J Cancer* 2009;124:1213-9.
  29. Holmes L Jr, Chan W, Jiang Z, et al. Impact of androgen deprivation therapy on racial/ethnic disparities in the survival of older men treated for locoregional prostate cancer. *Cancer Control* 2009;16:176-85.
  30. Yang R, Cheung MC, Byrne MM, et al. Do racial or socioeconomic disparities exist in lung cancer treatment? *Cancer* 2010;116:2437-47.
  31. Cook LS, Nelson HE, Cockburn M, et al. Comorbidities and endometrial cancer survival in Hispanics and non-Hispanic whites. *Cancer Causes Control* 2013;24:61-9.
  32. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010;33:1674-85.
  33. Tabares-Seisdedos R, Dumont N, Baudot A, et al. No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases. *Lancet Oncol* 2011;12:604-8.
  34. Renehan A, Smith U, Kirkman MS. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity. *Lancet* 2010;375:2201-2.
  35. Onitilo A, Engel J, Glurich I, et al. Diabetes and cancer II: role of diabetes medications and influence of shared risk factors. *Cancer Causes Control* 2012;23:991-1008.
  36. Din FVN, Theodoratou E, Farrington SM, et al. Effect of aspirin and NSAIDs on risk and survival from colorectal cancer. *Gut* 2010;59:1670-9.
  37. Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603-13.
  38. Roe CM, Fitzpatrick AL, Xiong C, et al. Cancer linked to Alzheimer disease but not vascular dementia. *Neurology* 2010;74:106-12.
  39. West AB, Dawson VL, Dawson TM. To die or grow: Parkinson's disease and cancer. *Trends Neurosci* 2005;28:348-52.
  40. Walter LC, Bertenthal D, Lindquist K, Konety BR. PSA screening among elderly men with limited life expectancies. *JAMA* 2006;296:2336-42.
  41. Taneja S, Mandayam S, Kayani ZZ, et al. Comparison of stage at diagnosis of cancer in patients who are on dialysis versus the general population. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1008-13.
  42. Fleming ST, Pursley HG, Newman B, et al. Comorbidity as a predictor of stage of illness for patients with breast cancer. *Med Care* 2005;43:132-40.
  43. Terret C, Castel-Kremer E, Albrand G, Droz JP. Effects of comorbidity on screening and early diagnosis of cancer in elderly people. *Lancet Oncol* 2009;10:80-7.
  44. Corkum M, Urquhart R, Kendell C, et al. Impact of comorbidity and healthcare utilization on colorectal cancer stage at diagnosis: literature review. *Cancer Causes Control* 2012;23:213-20.
  45. Satariano WA, Ragland DR. The effect of comorbidity on 3-year survival of women with primary breast cancer. *Ann Intern Med* 1994;120:104-10.
  46. Vaeth PA, Satariano WA, Ragland DR. Limiting comorbid conditions and breast cancer stage at diagnosis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M593-600.
  47. Gross CP, Andersen MS, Krumholz HM, et al. Relation between Medicare screening reimbursement and stage at diagnosis for older patients with colon cancer. *JAMA* 2006;296:2815-22.
  48. Reid BC, Warren JL, Rozier G. Comorbidity and early diagnosis of head and neck cancer in a Medicare population. *Am J Prev Med* 2004;27:373-8.
  49. Walter LC, Lindquist K, Nugent S, et al. Impact of age and comorbidity on colorectal cancer screening among older veterans. *Ann Intern Med* 2009;150:465-73.

50. Fleming ST, McDavid K, Pearce K, Pavlov D. Comorbidities and the risk of late-stage prostate cancer. *Sci World J* 2006;6:2460-70.
51. Yasmeeen S, Chlebowski RT, Xing G, et al. Severity of comorbid conditions and early-stage breast cancer therapy: linked SEER-Medicare data from 1993 to 2005. *Cancer Med* 2013;2:526-36.
52. Gurney J, Sarfati D, Stanley J. The impact of patient comorbidity on cancer stage at diagnosis. *Br J Cancer* 2015;113:1375-80.
53. Siddiqui AA, Spechler SJ, Huerta S, et al. Elevated HbA1c is an independent predictor of aggressive clinical behavior in patients with colorectal cancer: a case-control study. *Dig Dis Sci* 2008;53:2486-94.
54. Zafar SY, Abernethy AP, Abbott DH, et al. Comorbidity, age, race and stage at diagnosis in colorectal cancer: a retrospective, parallel analysis of two health systems [serial online]. *BMC Cancer* 2008;8:345.
55. Fisher DA, Judd L, Sanford NS. Inappropriate colorectal cancer screening: findings and implications. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2526-30.
56. McBean AM, Yu X. The underuse of screening services among elderly women with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1466-72.
57. Kiefe CI, Funkhouser E, Fouad MN, May DS. Chronic disease as a barrier to breast and cervical cancer screening. *J Gen Intern Med* 1998;13:357-65.
58. Gross CP, McAvay GJ, Krumholz HM, et al. The effect of age and chronic illness on life expectancy after a diagnosis of colorectal cancer: implications for screening. *Ann Intern Med* 2006;145:646-53.
59. Schonberg MA, McCarthy EP, Davis RB, et al. Breast cancer screening in women aged 80 and older: results from a national survey. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1688-95.
60. Koppie TM, Serio AM, Vickers AJ, et al. Age-adjusted Charlson comorbidity score is associated with treatment decisions and clinical outcomes for patients undergoing radical cystectomy for bladder cancer. *Cancer* 2008;112:2384-92.
61. Blanco JA, Toste IS, Alvarez RF, et al. Age, comorbidity, treatment decision and prognosis in lung cancer. *Age Ageing* 2008;37:715-8.
62. Etzioni DA, El-Khoueiry AB, Beart RW. Rates and predictors of chemotherapy use for stage III colon cancer. *Cancer* 2008;113:3279-89.
63. Hall WH, Jani AB, Ryu JK, Narayan S, Vijayakumar S. The impact of age and comorbidity on survival outcomes and treatment patterns in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8:22-30.
64. Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Lemmens VE, et al. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:231-40.
65. van der Aa MA, Siesling S, Kruitwagen RF, et al. Comorbidity and age affect treatment policy for cervical cancer: a population-based study in the south of The Netherlands, 1995-2004. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:493-8.
66. Land LH, Dalton SO, Jensen MB, Ewertz M. Influence of comorbidity on the effect of adjuvant treatment and age in patients with early-stage breast cancer. *Br J Cancer* 2012;107:1901-7.
67. Rodrigues G, Sanatani M. Age and comorbidity considerations related to radiotherapy and chemotherapy administration. *Semin Radiat Oncol* 2012;22:277-83.
68. Sarfati D, Gurney J, Stanley J, Koea J. A retrospective cohort study of patients with stomach and liver cancers: the impact of comorbidity and ethnicity on cancer care and outcomes [serial online]. *BMC Cancer* 2014;14:821.
69. Cronin DP, Harlan LC, Potosky AL, et al. Patterns of care for adjuvant therapy in a random population-based sample of patients diagnosed with colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2308-18.
70. Gross CP, McAvay GJ, Guo Z, Tinetti ME. The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer* 2007;109:2410-9.
71. Lemmens VE, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD, et al. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2005;92:615-23.
72. Sarfati D, Hill S, Blakely T, et al. The effect of comorbidity on the use of adjuvant chemotherapy and survival from colon cancer: a retrospective cohort study [serial online]. *BMC Cancer* 2009;9:116.
73. Khrizman P, Niland JC, ter Veer A, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy use in patients with stage II/III rectal cancer treated with neoadjuvant therapy: a National Comprehensive Cancer Network analysis. *J Clin Oncol* 2013;31:30-8.
74. Iversen LH, Norgaard M, Jacobsen J, et al. The impact of comorbidity on survival of Danish colorectal cancer patients from 1995 to 2006 - a population-based cohort study. *Dis Colon Rectum* 2009;52:71-8.
75. Zhang W, Ayanian JZ, Zaslavsky AM. Patient characteristics and hospital quality for colorectal cancer surgery. *Int J Qual Health Care* 2007;19:11-20.
76. Bradley CJ, Dahman B, Anscher M. Prostate cancer treatment and survival: evidence for men with prevalent comorbid conditions. *Med Care* 2014;52:482-9.
77. Keating NL, Landrum MB, Klabunde CN, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: do physicians agree about the importance of patient age and comorbidity? *J Clin Oncol* 2008;26:2532-7.
78. Krzyzanowska MK, Regan MM, Powell M, et al. Impact of patient age and comorbidity on surgeon versus oncologist preferences for adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer. *J Am Coll Surg* 2009;208:202-9.
79. Ring A. The influences of age and co-morbidities on treatment decisions for patients with HER2-positive early breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;76:127-32.
80. Stairmand J, Signal L, Sarfati D, et al. Consideration of comorbidity in treatment decision-making in multidisciplinary cancer team meetings: a systematic review. *Ann Oncol* 2015;26:1325-32.
81. Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:850-7.
82. Kutner JS, Vu KO, Prindiville SA, Byers TE. Patient age and cancer treatment decisions. Patient and physician views. *Cancer Pract* 2000;8:114-9.
83. Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1580-4.
84. El Shayeb M, Scarfe A, Yasui Y, Winget M. Reasons

- physicians do not recommend and patients refuse adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: a population based chart review [serial online]. *BMC Res Notes* 2012;5:269.
85. Fortin M, Dionne J, Pinho G, et al. Randomized controlled trials: do they have external validity for patients with multiple comorbidities? *Ann Fam Med* 2006;4:104-8.
  86. Lewis JH, Kilgore ML, Goldman DP, et al. Participation of patients 65 years of age or older in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2003;21:1383-9.
  87. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Impact of diabetes mellitus on outcomes in patients with colon cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:433-40.
  88. Gronberg BH, Sundstrom S, Kaasa S, et al. Influence of comorbidity on survival, toxicity and health-related quality of life in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving platinum-doublet chemotherapy. *Eur J Cancer* 2010;46:2225-34.
  89. Lemmens VE, Janssen-Heijnen ML, Houterman S, et al. Which comorbid conditions predict complications after surgery for colorectal cancer? *World J Surg* 2007;31:192-9.
  90. Peters TT, van der Laan BF, Plaat BE, et al. The impact of comorbidity on treatment-related side effects in older patients with laryngeal cancer. *Oral Oncol* 2011;47:56-61.
  91. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet*. 2011;377:1749-1759.
  92. LoConte NK, Smith M, Alberti D, et al. Amongst eligible patients, age and comorbidity do not predict for dose-limiting toxicity from phase I chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:775-80.
  93. Yusuf SW. Chemotherapy for older patients with colorectal cancer [letter]. *Lancet* 2011;378:765; author reply 765-766.
  94. Vickers MM, Powell ED, Asmis TR, et al. Comorbidity, age and overall survival in patients with advanced pancreatic cancer - results from NCIC CTG PA.3: a phase III trial of gemcitabine plus erlotinib or placebo. *Eur J Cancer* 2012;48:1434-42.
  95. Rieker RJ, Hammer E, Eisele R, et al. The impact of comorbidity on the overall survival and the cause of death in patients after colorectal cancer resection. *Langenbecks Arch Surg* 2002;387:72-6.
  96. Dehal A, Abbas A, Johna S. Comorbidity and outcomes after surgery among women with breast cancer: analysis of nationwide in-patient sample database. *Breast Cancer Res Treat* 2013;139:469-76.
  97. van Gestel YR, Lemmens VE, de Hingh IH, et al. Influence of comorbidity and age on 1-, 2-, and 3-month postoperative mortality rates in gastrointestinal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2013;20:371-80.
  98. Tomaszewski JJ, Uzzo RG, Kutikov A, et al. Assessing the burden of complications after surgery for clinically localized kidney cancer by age and comorbidity status. *Urology* 2014;83:843-9.
  99. Jehn CF, Boning L, Kroning H, et al. Influence of comorbidity, age and performance status on treatment efficacy and safety of cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:1269-75.
  100. Abdollah F, Sun M, Schmitges J, et al. Survival benefit of radical prostatectomy in patients with localized prostate cancer: estimations of the number needed to treat according to tumor and patient characteristics. *J Urol* 2012;188:73-83.
  101. Earle CC, Tsai JS, Gelber RD, et al. Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:1064-70.
  102. Rosenbaum P, Rubin D. Reducing bias in observational studies using subclassification on the propensity score. *J Am Stat Assoc* 1984;79:516-24.
  103. Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol* 2009;20:1907-12.
  104. Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004;5:489-96.
  105. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55:117-42.
  106. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, et al. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:592-600.
  107. Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *J Pain Symptom Manage* 2008;35:535-43.
  108. Miranda V, Fede A, Nobuo M, et al. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage* 2011;42:342-53.
  109. Sasaki T, Fujita K, Sunakawa Y, et al. Concomitant polypharmacy is associated with irinotecan-related adverse drug reactions in patients with cancer. *Int J Clin Oncol* 2013;18:735-42.
  110. Boulos DL, Groome PA, Brundage MD, et al. Predictive validity of five comorbidity indices in prostate carcinoma patients treated with curative intent. *Cancer* 2006;106:1804-14.
  111. Kendal WS. Dying with cancer: the influence of age, comorbidity, and cancer site. *Cancer* 2008;112:1354-62.
  112. Piccirillo JF, Costas I, Claybour P, et al. The measurement of comorbidity by cancer registries. *J Registry Manage* 2003;30:8-14.
  113. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, et al. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004;291:2441-7.
  114. Read WL, Tierney RM, Page NC, et al. Differential prognostic impact of comorbidity. *J Clin Oncol* 2004;22:3099-103.
  115. Sarfati D, Blakely T, Pearce N. Measuring cancer survival in populations: relative survival versus cancer specific survival. *Int J Epidemiol* 2010;39:598-610.
  116. Kiderlen M, de Glas NA, Bastiaannet E, et al. Diabetes in relation to breast cancer relapse and all-cause mortality in elderly breast cancer patients: a FOCUS study analysis. *Ann Oncol* 2013;24:3011-6.
  117. Fortin M, Bravo G, Hudon C, et al. Relationship between multimorbidity and health-related quality of life of patients in primary care. *Qual Life Res* 2006;15:83-91.
  118. Fortin M, Lapointe L, Hudon C, et al. Multimorbidity and quality of life in primary care: a systematic review

- [serial online]. *Health Qual Life Outcomes* 2004;2:51.
119. Mukherjee B, Ou H, Wang F, Erickson S. A new comorbidity index: the health-related quality of life comorbidity index. *J Clin Epidemiol* 2011;64:309-19.
  120. McDaid O, Hanly MJ, Richardson K, et al. The effect of multiple chronic conditions on self-rated health, disability and quality of life among the older populations of Northern Ireland and the Republic of Ireland: a comparison of two nationally representative cross-sectional surveys [serial online]. *BMJ Open* 2013;3:e002571.
  121. Daskivich TJ, van de Poll-Franse LV, Kwan L, et al. From bad to worse: comorbidity severity and quality of life after treatment for early-stage prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:320-7.
  122. Litwin MS, Greenfield S, Elkin EP, et al. Assessment of prognosis with the total illness burden index for prostate cancer: aiding clinicians in treatment choice. *Cancer* 2007;109:1777-83.
  123. Osthus AA, Aarstad AK, Olofsson J, Aarstad HJ. Comorbidity is an independent predictor of health-related quality of life in a longitudinal cohort of head and neck cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2013;270:1721-8.
  124. Schubert-Fritschle G, Schlesinger-Raab A, Hein R, et al. Quality of life and comorbidity in localized malignant melanoma: results of a German population-based cohort study. *Int J Dermatol* 2013;52:693-704.
  125. Schafer I, Hansen H, Schon G, et al. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the Multicare Cohort Study [serial online]. *BMC Health Services Res* 2012;12:89.
  126. Haugnes HS, Aass N, Fossa SD, et al. Components of the metabolic syndrome in long-term survivors of testicular cancer. *Ann Oncol*. 2007;18:241-8.
  127. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [serial online]. *BMC Cancer* 2010;10:337.
  128. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991-4008.
  129. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study [serial online]. *Breast Cancer Res* 2011;13:R64.
  130. Lustberg MB, Reinbolt RE, Shapiro CL. Bone health in adult cancer survivorship. *J Clin Oncol* 2012;30:3665-74.
  131. Wickham R. Osteoporosis related to disease or therapy in patients with cancer. *Clin J Oncol Nurs* 2011;15:E90-E104.
  132. Sarfati D. Review of methods to measure comorbidity in cancer populations: no gold standard exists. *J Clin Epidemiol* 2012;65:924-33.
  133. Hall SF. A user's guide to selecting a comorbidity index for clinical research. *J Clin Epidemiol* 2006;59:849-55.
  134. Walsh J, Harrison JD, Young JM, et al. What are the current barriers to effective cancer care coordination? A qualitative study [serial online]. *BMC Health Serv Res* 2010;10:132.
  135. US Department of Health and Human Services. Multiple Chronic Conditions-A Strategic Framework: Optimum Health and Quality of Life for Individuals with Multiple Chronic Conditions. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2010.
  136. Institute of Medicine. Living Well With Chronic Illness: A Call for Public Health Action. Washington, DC: The National Academies Press; 2012.
  137. Caillet P, Canoui-Poitrine F, Vouriot J, et al. Comprehensive geriatric assessment in the decision-making process in elderly patients with cancer: ELCAPA study. *J Clin Oncol* 2011;29:3636-42.
  139. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:1824-31.
  140. Freyer G, Geay JF, Touzet S, et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol* 2005;16:1795-800.
  141. Girre V, Falcou MC, Gisselbrecht M, et al. Does a geriatric oncology consultation modify the cancer treatment plan for elderly patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008;63:724-30.
  142. Puts MT, Hardt J, Monette J, et al. Use of geriatric assessment for older adults in the oncology setting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012;104:1133-63.
  143. Puts MT, Santos B, Hardt J, et al. An update on a systematic review of the use of geriatric assessment for older adults in oncology. *Ann Oncol* 2014;25:307-15.
  144. Ramjaun A, Nassif MO, Krotneva S, et al. Improved targeting of cancer care for older patients: a systematic review of the utility of comprehensive geriatric assessment. *J Geriatr Oncol* 2013;4:271-81.
  145. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-603.
  146. McCorkle R, Ercolano E, Lazenby M, et al. Self-management: enabling and empowering patients living with cancer as a chronic illness. *CA Cancer J Clin* 2011;61:50-62.
  147. Snyder CF, Frick KD, Herbert RJ, et al. Quality of care for comorbid conditions during the transition to survivorship: differences between cancer survivors and noncancer controls. *J Clin Oncol* 2013;31:1140-8.
  148. Earle CC, Neville BA. Under use of necessary care among cancer survivors. *Cancer* 2004;101:1712-9.
  149. Popa MA, Wallace KJ, Brunello A, et al. Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2014;5:307-14.
  150. van Leeuwen RW, Brundel DH, Neef C, et al. Prevalence of potential drug-drug interactions in cancer patients treated with oral anticancer drugs. *Br J Cancer* 2013;108:1071-8.
  151. van Leeuwen RW, Swart EL, Boven E, Boom FA, Schuitenmaker MG, Hugtenburg JG. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol* 2011;22:2334-41.
  152. Girre V, Arkoub H, Puts MT, et al. Potential drug interactions in elderly cancer patients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;78:220-6.

153. Feuer EJ, Lee M, Mariotto AB, et al. The Cancer Survival Query System: making survival estimates from the Surveillance, Epidemiology, and End Results program more timely and relevant for recently diagnosed patients. *Cancer* 2012;118:5652-62.
154. Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T, et al. Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a US population-based cohort of men with prostate cancer. *Ann Intern Med* 2013;158:709-17.
155. US Department of Health and Human Services. Multiple Chronic Conditions: A Framework for Education and Training. Washington DC: US Department of Health and Human Services; 2015.

Non-commercial use only

## Multimorbilità, *clustering diseases* e politerapia: criteri di appropriatezza prescrittiva

Alessandro Nobili,<sup>1</sup> François Crosset,<sup>2</sup> Alessandra Marengoni,<sup>2</sup> Pier Mannuccio Mannucci<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio di Valutazione della Qualità delle Cure e dei Servizi per l'Anziano, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano; <sup>2</sup>Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia; <sup>3</sup>Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

### Introduzione

La presa in carico e la cura dei pazienti anziani con malattie croniche multiple costituisce e costituirà nei prossimi anni una delle maggiori sfide per i sistemi sanitari di tutto il mondo. Di qui la necessità di comprendere ed analizzare in maniera appropriata le tipologie e le caratteristiche di questi pazienti, per poter identificare i setting, le popolazioni a maggior rischio, i loro bisogni ed essere poi in grado di individuare, pianificare, organizzare ed erogare le cure e l'assistenza (non solo sanitaria) opportune. La mancanza di consenso nella definizione di multimorbilità e politerapia comporta difficoltà nel definirne la prevalenza nelle diverse popolazioni.

Lo studio dei *clustering diseases* è stato applicato la prima volta all'inizio degli anni 2000 in uno studio in cui venivano analizzati i principali insiemi di due o più malattie che si associavano tra loro con una significatività statistica maggiore rispetto a quella che ci si sarebbe attesi a seguito di una loro associazione causale. L'applicazione di questo approccio allo studio della multimorbilità ha posto le basi per un nuovo modello interpretativo della complessità clinica di questi pazienti e ha permesso anche di valutare il rapporto

che i diversi *cluster* hanno con la politerapia. Uno studio condotto con i dati del Registro REPOSI ha evidenziato che il *cluster* costituito da diabete mellito, cardiopatia ischemica e malattia cardiovascolare è quello maggiormente associato all'esposizione a una politerapia. Infine, la possibilità di definire dei *cluster* prevalenti di malattie nelle diverse popolazioni geriatriche potrebbe costituire la base razionale sia per disegnare studi clinici specifici per valutare il beneficio-rischio delle terapie farmacologiche utilizzate in questi soggetti, sia per impostare le linee guida più vicine alla real practice.

### Un caso emblematico

Recentemente la rivista *JAMA Internal Medicine* ha pubblicato nella sezione *Teachable Moment* un caso<sup>1</sup> che aiuta ad introdurre nel contesto della *real practice* i concetti di multimorbilità, politerapia e appropriatezza che saranno trattati in maniera più sistematica in questo articolo.

*La Signora Maria di 83 anni viene portata in pronto soccorso per la comparsa di vertigini e palpitazioni. Ha una storia pregressa di fibrillazione atriale e insufficienza cardiaca. Questo è il suo terzo ricovero negli ultimi 6 mesi in seguito ad uno scarso controllo della fibrillazione atriale. Dall'anamnesi risulta una scarsa aderenza alle terapie che avrebbe dovuto assumere. Viene quindi ripristinata la terapia antiaritmica che faceva a casa (metoprololo 50 mg/die e diltiazem 180 mg/die) con rapido recupero della normale frequenza cardiaca. Viene quindi dimessa il giorno dopo. Due giorni dopo essere tornata a casa, viene di nuovo portata in pronto soccorso per un nuovo episodio di perdita di coscienza dovuto a bradicardia e ipotensione dopo aver assunto per errore un sovradosaggio di metoprololo. Viene quindi ricoverata in terapia intensiva dove viene sottoposta a monitoraggio cardiaco e, ripristinato il ritmo cardiaco normale, viene trasferita nel reparto di medicina. Dall'anamnesi farmacologica risulta che la signora è in trattamento con 11 farmaci diversi: metoprololo, dil-*

Corrispondente: Alessandro Nobili, Laboratorio di Valutazione della Qualità delle Cure e dei Servizi per l'Anziano, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, via Mario Negri 2, 20156 Milano, Italia.  
Tel.: +39.02.39014512 - Fax: +39.02.39001916.  
E-mail: alessandro.nobili@marionegri.it

Ringraziamenti: a tutti i ricercatori che nel corso di questi anni hanno partecipato allo Studio REPOSI (REgistro POLiterapie SIMI, Società Italiana di Medicina Interna).

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

©Copyright: the Author(s), 2019

Licensee PAGEPress, Italy

QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2019; 7(8):141-154

*tiazem, apixaban, digossina, lisinopril, furosemide, ibandronato, atorvastatina, loratadina, ranitidina e un complesso vitaminico. Al momento della dimissione, Maria, esprime ai medici tutta la sua angoscia e preoccupazione per come farà a gestire tutte le terapie in atto, dicendo chiaramente che, vivendo da sola, spesso fa confusione e ha difficoltà ad assumerle correttamente nel corso della giornata. Chiede quindi, d'accordo con i famigliari, che le venga semplificato il regime terapeutico, lasciando solo le medicine che migliorano la sua qualità di vita e permettono di evitare i ripetuti ricoveri in ospedale.*

Questo caso mette in evidenza situazioni e problematiche molto comuni nella pratica clinica dei reparti di medicina interna, dove la gestione di pazienti anziani con polipatologia e politerapia è ormai una regola.<sup>2</sup> Nello specifico emergono i seguenti problemi: la co-multi-morbilità, la politerapia, la scarsa aderenza e gli errori nell'assunzione dei farmaci, i ricoveri ripetuti, la condizione di solitudine tipica di molti anziani e la conseguente necessità di semplificare regimi terapeutici complessi in accordo con il paziente, la famiglia o il caregiver e la necessità di individuare le priorità di cura in relazione alle aspettative del malato. Altri aspetti critici che emergono da questo caso, riguardano i limiti intrinseci delle linee guida (la maggior parte delle terapie prescritte alla signora Maria rispecchiavano infatti le raccomandazioni delle linee guida per le singole patologie), la frammentazione delle cure tra diversi specialisti d'organo, la mancanza di comunicazione tra i diversi nodi della rete assistenziale e in particolare con il medico di medicina generale, infine, ma non ultima, la necessità di strumenti di facile accesso e utilizzo per la valutazione dell'appropriatezza prescrittiva e la razionalizzazione delle terapie.

In questo articolo vedremo di capire come queste problematiche possano essere affrontate nella pratica clinica quotidiana.

## Comorbilità, multimorbilità e *clustering diseases*: facciamo chiarezza

La presa in carico e la cura dei pazienti anziani con malattie croniche multiple costituisce e costituirà nei prossimi anni una delle maggiori sfide per i sistemi sanitari di tutto il mondo. Di qui la necessità di comprendere ed analizzare in maniera appropriata le tipologie e le caratteristiche di questi pazienti, per poter identificare i setting, le popolazioni a maggior rischio, i loro bisogni ed essere poi in grado di individuare, pianificare, organizzare ed erogare le cure e l'assistenza (non solo sanitaria) opportune.

Ma andiamo con ordine. Cosa intendiamo per comorbilità, multimorbilità e *clustering diseases*? In Tabella 1 sono riportate le definizioni di questi tre termini<sup>3</sup> spesso utilizzati erroneamente anche in letteratura in maniera intercambiabile. Negli ultimi 30-40 anni, la riduzione della mortalità e l'aumentata aspettativa di vita<sup>4</sup> conseguenti al miglioramento delle condizioni generali di vita, ad una migliore e più diffusa qualità ed efficacia delle cure e della prevenzione, hanno portato ad un incremento sostanziale del numero di persone che nel corso della loro esistenza tendono ad accumulare, in maniera non ancora ben definita, più patologie croniche, spesso non direttamente legate (multimorbilità) o dipendenti una dall'altra (comorbilità).

A partire dagli anni '80 in alcuni studi<sup>5</sup> è stato introdotto il termine multimorbilità, ma nonostante siano ormai passati quasi 40 anni, non è stata ancora trovata una definizione univoca, anche se quella più accettata in letteratura è quella che tiene conto solo della presenza di almeno due patologie croniche.<sup>6</sup> La mancanza di consenso comporta anche una difficoltà nel definirne la prevalenza nelle diverse popolazioni, dove si hanno stime che variano dal 20% al 30%. Per quanto attiene alla popolazione anziana (soggetti di età  $\geq 65$  anni), la prevalenza di multimorbilità è maggiore, con stime che

**Tabella 1. Definizioni.**

### Comorbilità

Il termine comorbilità è stato introdotto nel 1970 e si riferisce alla presenza simultanea di una malattia aggiuntiva oltre a quella *indice*. Questa definizione comporta l'orientamento dell'interesse principale verso una condizione morbosa indice e verso i possibili effetti di altri disturbi sulla prognosi del disturbo indice.<sup>3</sup>

### Multimorbilità

Con il termine multimorbilità, invece, ci si riferisce alla coesistenza di almeno due patologie nello stesso individuo; l'interesse si sta spostando verso una definizione che tenga conto della co-occorrenza in uno stesso individuo di almeno due patologie croniche, in cui per patologia cronica si intende una condizione clinica classificata come cronica, se è permanente, se è causata da alterazioni patologiche non-reversibili, o richiede riabilitazione o un lungo periodo di cura. Questa definizione tende a spostare l'attenzione da una data condizione patologica indice (*disease-oriented*) al paziente che soffre di patologie multiple (*patient-oriented*).<sup>3</sup>

### Clusters di malattie

È un approccio statistico che ha come obiettivo di intercettare e descrivere i principali gruppi di due o più patologie che si associano tra loro con una significatività statistica maggiore a quella che si otterrebbe dalla loro associazione casuale.<sup>10</sup>

variano tra il 55% e il 98%.<sup>7</sup> Il fenomeno dell'incremento della multimorbilità si sta verificando negli ultimi decenni anche tra le popolazioni dei paesi a basso e medio reddito, dove la prevalenza sulla popolazione generale è stimata intorno al 22% e raggiunge il 60% negli anziani ultrasettantenni.<sup>8,9</sup> Tra i fattori di rischio di multimorbilità, oltre all'età e allo stato socio-economico, sono stati identificati anche il sesso femminile e il basso livello di scolarità.

Quindi, se la comorbilità si caratterizza per la presenza di una malattia indice, da cui derivano-dipendono più o meno direttamente altre patologie ad essa correlate, nel caso della multimorbilità non è ancora stato chiarito quale o quali siano i determinanti che consentano di prevedere come, malattie caratterizzate da specifici fattori di rischio ambientali e/o genetici si associno e si influenzino in un dato soggetto, con una o più patologie anch'esse differenti per fattori eziologici e fisiopatologici, dando luogo ad infinite e imprevedibili combinazioni fenotipiche. Un approccio a questo complesso enigma è rappresentato dalla valutazione e descrizione dei clusters o patterns di malattia (*clustering diseases*).

### I *clustering diseases*

Questo approccio è stato applicato la prima volta all'inizio degli anni 2000 in un lavoro<sup>10</sup> in cui venivano analizzati i principali insiemi di due o più malattie che si associavano tra loro con una significatività statistica maggiore rispetto a quella che ci si sarebbe attesi a seguito di una loro associazione causale. L'applicazione di questo approccio allo studio della multimorbilità ha posto le basi per un nuovo modello interpretativo della complessità clinica di questi pazienti. Infatti, l'identificazione di malattie senza apparenti legami biologici all'interno di uno stesso *cluster* è il primo passo per cercare di ipotizzare nuove correlazioni e spiegazioni fisiopatologiche che ne definiscano l'associazione e per valutarne l'eventuale nesso di causalità attraverso nuove ipotesi di ricerca.<sup>11</sup> Per ottenere queste informazioni possono essere utilizzate diverse metodologie statistiche tra cui le tecniche di *cluster* analisi, l'analisi fattoriale, l'*observed-to-expected ratio* e l'analisi delle corrispondenze multiple.<sup>12</sup> Tra queste quella più utilizzata è la *cluster* analisi.

Ma una volta identificato uno o più *clustering diseases*, come si può spiegare la loro associazione? Una prima ipotesi è che l'associazione sia del tutto casuale e che il suo riscontro sia dovuto semplicemente all'elevata prevalenza delle singole patologie. Una seconda ipotesi potrebbe invece essere quella che le malattie contenute in un *cluster* condividano fattori di rischio ambientali e/o genetici e meccanismi fisiopatologici comuni, come per esempio nel caso dell'associazione tra malattie cardiache e malattie polmonari in cui l'infiammazione cronica è un meccanismo fisiopatologico co-

mune. Un altro fattore comune nello studio dei *clustering diseases* è la loro estrema variabilità che dipende dall'età, dal sesso, dal setting di studio, dalle condizioni socio-economiche e dalla sede geografica delle popolazioni di pazienti in cui vengono condotte le analisi.<sup>12-14</sup> Infine, uno dei principali interessi clinici dello studio dei cluster di malattia è la valutazione dell'impatto dei diversi cluster sui principali esiti clinici come mortalità, ospedalizzazioni, disabilità, ridotta qualità di vita. Questo consente infatti di individuare particolari gruppi di pazienti a rischio di eventi avversi che andranno quindi monitorati con maggiore attenzione.<sup>12</sup>

Nel Registro REPOSI,<sup>2</sup> attraverso la *cluster* analisi, in una coorte di 1332 pazienti anziani (65 anni o più) ospedalizzati sono stati identificati 8 *clustering diseases*: cirrosi e cancro, insufficienza renale cronica e anemia, ipertensione e dislipidemia, malattie gastriche e malattie intestinali, demenza e artrite, ansia e patologie tiroidee, diabete mellito, malattie cardiovascolari e cardiopatia ischemica, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e iperplasia prostatica.<sup>15</sup> Nello stesso lavoro, i *cluster* insufficienza renale cronica e anemia, scompenso cardiaco e BPCO e scompenso cardiaco e insufficienza renale cronica sono risultati associati ad un aumentato rischio di mortalità intraospedaliera. L'impatto sulla mortalità è stato inoltre studiato in un recente articolo in cui il *cluster* di malattie cardiovascolari è risultato quello associato ad un maggior rischio di mortalità.<sup>16</sup> Un altro studio australiano ha invece dimostrato l'associazione tra *cluster* di malattie cardiovascolari e declino delle abilità funzionali nello svolgimento delle comuni attività della vita quotidiana (ADL), mentre un *cluster* di malattie neuropsichiatriche è risultato associato ad un declino delle abilità strumentali (IADL).<sup>17</sup>

Una recente revisione sistematica che ha analizzato 14 studi sui patterns di multimorbilità, su un totale di 97 patterns composti da due o più malattie ha identificato tre gruppi di patterns, che nonostante la differente metodologia di analisi utilizzata, dimostravano rilevanti similarità. Il primo gruppo comprendeva la combinazione di malattie cardiovascolari e metaboliche, il secondo problemi di salute mentale e il terzo patologie muscoloscheletriche.<sup>12</sup>

L'analisi dei *clustering diseases* ha permesso anche di valutare il rapporto che i diversi *cluster* hanno con la politerapia.<sup>18</sup> Uno studio condotto sempre con i dati del Registro REPOSI ha evidenziato che il *cluster* costituito da diabete mellito, cardiopatia ischemica e malattia cardiovascolare è quello maggiormente associato all'esposizione a una politerapia. Altri studi hanno poi permesso di analizzare altre popolazioni confermando ed ampliando i risultati dello studio REPOSI.<sup>19-21</sup>

La possibilità di definire dei *cluster* prevalenti di malattie nelle diverse popolazioni geriatriche potrebbe

costituire la base razionale sia per disegnare studi clinici specifici per valutare il beneficio-rischio delle terapie farmacologiche utilizzate in questi soggetti, sia per impostare le linee guida più vicina alla real practice.

### La politerapia e i rischi associati

Negli anziani con multimorbilità, il risultato della frammentazione delle cure e di un approccio ancora eccessivamente orientato alle singole malattie (*disease-oriented*) e non al paziente (*patient-oriented*) porta inevitabilmente all'esposizione di questi pazienti a politerapie. Quindi, di fronte a una popolazione che diventerà sempre più anziana (transizione epidemiologica), il tradizionale approccio del medico e dei diversi sistemi sanitari, orientato principalmente alla cura delle singole malattie, non sarà più sostenibile e le stesse linee guida su cui si fonda la *evidence-based medicine* (EBM), ancor troppo orientate alle singole patologie, non potranno essere direttamente trasferibili e applicabili alla cura di questi malati complessi. È quindi necessario creare le condizioni culturali ed organizzative per un passaggio dall'attenzione e cura delle singole malattie alla presa in carico e cura del malato nel suo complesso, in funzione dei suoi bisogni e di priorità di cure condivise con lo stesso paziente, i familiari, l'eventuale caregiver e il contesto socio-culturale e abitativo in cui vive.<sup>22</sup>

Ma torniamo al problema della politerapia. Sebbene sia facilmente intuibile cosa significhi la parola politerapia, ovvero l'uso da parte di un singolo paziente di più farmaci contemporaneamente, ad oggi non esiste una definizione che abbia ottenuto un consenso univoco, sebbene il cut-off di 5 o più farmaci sia quello maggiormente utilizzato in letteratura, soprattutto negli studi di farmaco epidemiologia. In alcuni studi si utilizza una ulteriore suddivisione per distinguere la politerapia semplice (indicata come l'assunzione di un numero di farmaci compreso tra 5 e 9) dalla politerapia eccessiva ovvero l'assunzione di 10 o più farmaci contemporaneamente.

Numerosi sono gli studi che in letteratura hanno valutato in diversi contesti e popolazioni la prevalenza della politerapia nei pazienti anziani. Prenderemo ad esempio i dati dell'ultimo rapporto OsMED sull'uso dei farmaci in Italia relativi al 2017 ([http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_Os\\_Med\\_2017\\_AIFA-acc.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_Os_Med_2017_AIFA-acc.pdf)).<sup>23</sup> Utilizzando il numero medio di sostanze prescritte per soggetto come proxy di politerapia, in entrambi i sessi ed in tutte le fasce di età analizzate si registra, complessivamente, l'assunzione di un numero medio di 9,7 principi attivi diversi per paziente, con una differenza tra le varie fasce d'età che va da 7,7 nella fascia di età 65-69 a 11,8 nei soggetti con età pari o superiore agli 85 anni. Inoltre, la distribuzione dei pazienti per numero di sostanze diverse ha evidenziato come oltre il 64% degli anziani

ha ricevuto nel corso del 2017 la prescrizione di almeno 5 sostanze e che addirittura il 21,6% dei soggetti di età pari a o superiore ai 65 anni assume almeno 10 principi attivi diversi, suggerendo quindi un frequente ricorso alla politerapia.

Alcuni studi hanno poi monitorato i trend prescrittivi della politerapia, evidenziando un incremento nel corso degli anni analizzati.<sup>24</sup> Uno studio realizzato nell'ambito del progetto EPIFARM-Anziani in Regione Lombardia ha analizzato i profili prescrittivi negli anziani (età compresa tra 65 e 94 anni) e le variazioni nell'arco del decennio 2000-2010 evidenziando che, nel 2010 l'82% degli anziani aveva ricevuto la prescrizione di almeno un farmaco rispetto al 73,8% registrato nell'anno 2000, mentre il 28,5% aveva ricevuto prescrizioni per almeno 5 farmaci cronici, rispetto al 14,9% nel 2000.<sup>25</sup> Invece, per quanto concerne il setting della medicina interna, i dati del Registro REPOSI hanno evidenziato una prevalenza d'uso della politerapia (5 o più farmaci) all'ingresso in reparto del 52% che saliva al 67% alla dimissione. Queste prevalenze sono cresciute nel corso dei 10 anni di cui sono disponibili i dati del registro, passando all'ingresso in reparto dal 52% nel 2008 al 63% nel 2016, mentre alla dimissione si passava dal 67% nel 2008 al 73% nel 2016.<sup>2</sup>

Ma quali sono i rischi associati ad un utilizzo così elevato di farmaci? I dati della letteratura documentano chiaramente come la politerapia nel soggetto anziano possa costituire di per sé un importante fattore di rischio (Tabella 2) per sviluppare reazioni avverse (ADR) e interazioni tra farmaci, per la prescrizione di farmaci inappropriati, per gli errori terapeutici e la scarsa aderenza alle terapie da parte dei pazienti, per la comparsa di sindromi geriatriche (delirium, cadute, incontinenza, disturbi alimentari, deterioramento cognitivo e disabilità) e non ultimo per un aumento dei costi assistenziali.<sup>26</sup>

È abbastanza intuitivo che all'aumentare del numero di farmaci assunti, aumenti sia il rischio di interazioni farmacologiche sia di reazioni avverse a farmaci. L'assunzione di 5 o più farmaci comporta un aumento del 50% del rischio di interazioni tra farmaci e tale rischio arriva all'80% quando si assumono 10 o più farmaci. Le ADR secondarie a politerapia sarebbero responsabili del 5-10% dei ricoveri ospedalieri, percentuale che aumenta negli anziani unitamente ad una maggiore gravità clinica delle stesse. Inoltre, nell'anziano data la presentazione atipica di numerose condizioni morbose, le ADR possono essere difficili da diagnosticare e possono essere scambiate come sintomo di una nuova patologia, innescando così il fenomeno della cascata prescrittiva,<sup>27</sup> che induce la prescrizione di nuovi farmaci per il trattamento del nuovo sintomo o patologia e non alla sospensione-sostituzione del farmaco che ha provocato la reazione avversa (Figura 1).

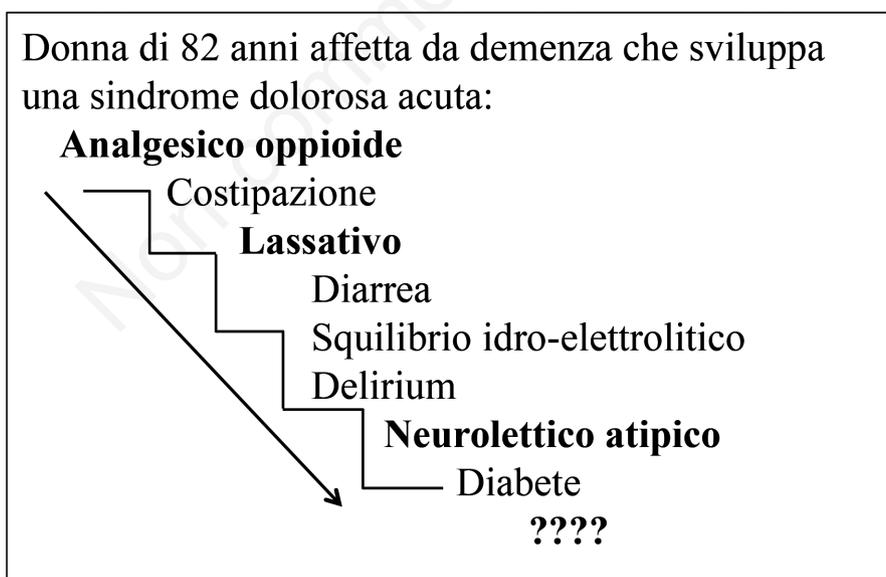
La politerapia aumenta anche il rischio di scarsa aderenza terapeutica, soprattutto in caso di trattamenti farmacologici a lungo termine. Sempre secondo i dati OsMED, il 40% degli anziani non assume farmaci come indicato: istruzioni incomplete, dimenticanza, difficoltà materiali legate a disabilità fisiche o funzionali, disturbi del linguaggio condizionano la scarsa aderenza negli anziani. In particolare, è emersa una scarsa aderenza all'uso di antidepressivi, antipertensivi, antidiabetici orali e farmaci per il trattamento del-

l'osteoporosi. La bassa aderenza a queste terapie aumentava all'aumentare dell'età con la più alta prevalenza nei soggetti di 85 o più anni dove in alcuni casi arrivava al 70% dei casi.<sup>28</sup>

Oltre ai problemi farmaco-correlati, la politerapia nel paziente anziano è stata associata ad un aumentato rischio di perdita dell'autonomia funzionale, deficit cognitivo, fragilità, ospedalizzazione e mortalità.<sup>24</sup> Una revisione sistematica che ha incluso 47 articoli, ha evidenziato un rischio di mortalità di circa il 10%

**Tabella 2. Principali rischi associati alla politerapia.**

- Aumentato rischio di interazioni tra farmaci e di reazioni avverse a farmaci
- Esposizione a farmaci potenzialmente inappropriati
- Mancata prescrizione di farmaci potenzialmente utili
- Scarsa aderenza terapeutica
- Deterioramento funzionale e cognitivo
- Aumentato rischio di sindromi geriatriche (stato confusionale acuto, cadute, incontinenza urinaria, disturbi del comportamento, disturbi alimentari, fragilità)
- Aumentato rischio di ospedalizzazione, istituzionalizzazione e mortalità
- Aumento dei costi assistenziali



*Esempio di cascata prescrittiva: una donna di 82 anni affetta da demenza manifesta una sindrome dolorosa acuta, che viene trattata con un analgesico oppioide. Dopo qualche giorno la signora lamenta stipsi. Il medico invece di modificare la terapia analgesica prescrive un lassativo che con il passare dei giorni provoca una diarrea, con perdita di liquidi e elettroliti che determinano uno stato confusionale acuto (delirium) per il quale viene quindi prescritto un neurolettico atipico, che assunto cronicamente slatentizza un diabete mellito di tipo 2. E la storia potrebbe continuare.*

**Figura 1. Un tipico caso di cascata prescrittiva.**

per ogni farmaco aggiunto e un rischio del 30% negli anziani esposti a 5 o più farmaci.<sup>29</sup> In questa analisi viene spesso valutato e discusso un aspetto metodologico rilevante, ovvero il fatto che la stessa politerapia è il più delle volte una conseguenza più o meno della multimorbilità. Questo fattore è stato definito come *fattore di confondimento per indicazione*, e viene corretto-aggiustato in tutte le analisi, utilizzando indici specifici di comorbilità o multimorbilità, in modo da poter misurare correttamente l'effetto negativo della politerapia oltre ai problemi di salute già presenti e per i quali le terapie farmacologiche che portano alla politerapia sono state prescritte. In ogni caso, la forte correlazione che emerge nella maggior parte degli studi tra numero di farmaci ed esiti negativi, non può essere esclusivamente associata allo stato di salute (multimorbilità) di un paziente, ma può costituire di per sé un fattore di rischio e come tale deve essere preso in considerazione nella valutazione globale di un paziente anziano.<sup>29</sup> Infatti come ben documentato in un articolo di Garfinkel & Mangin del 2010 *negli anziani la stessa politerapia dovrebbe essere percepita come una malattia, con conseguenze e complicazioni spesso più gravi delle stesse malattie per cui i diversi farmaci sono stati prescritti*.<sup>30</sup>

### Principali effetti dell'invecchiamento sui parametri di farmacocinetica e farmacodinamica

Un altro aspetto che non deve essere trascurato quando si prescrivono farmaci ai pazienti anziani, è quello degli effetti dell'invecchiamento sui meccanismi di farmacocinetica e farmacodinamica (Tabella 3). Questi dipendono da numerosi fattori, tra cui la composizione della massa corporea, lo stato di salute dei diversi organi e l'attività dei sistemi enzimatici.<sup>31-32</sup> Alcuni processi come l'assorbimento intestinale, la distribuzione o il legame alle proteine plasmatiche risultano solo scarsamente alterati, mentre altri come l'eliminazione renale risentono maggiormente dell'invecchiamento e possono comportare modificazioni importanti nella eliminazione di un farmaco. È stato calcolato che dopo i 30 anni, si verifica un calo della filtrazione glomerulare di circa 8 mL/min per decade, per cui, una persona di età superiore ai 70 anni potrebbe avere una riduzione della funzionalità renale del 40-50%. L'effetto dell'età su altri parametri, come ad esempio il metabolismo epatico, è piuttosto variabile e non è ancora stato pienamente compreso e definito. Infatti, se da un lato l'attività degli enzimi CYP sembra sia preservata con

**Tabella 3. Politerapia appropriata e politerapia problematica.**

Organi e funzioni	Principali modificazioni nell'anziano	Conseguenze cliniche rilevanti
Apparato gastrointestinale; assorbimento	Riduzione della superficie di assorbimento, aumento del tempo di svuotamento dello stomaco Aumento del pH gastrico Riduzione (40-50%) del flusso splancnico Alterazioni della motilità gastrointestinale e dell'efficienza di trasporto delle sostanze dall'intestino al sangue	I farmaci d'uso più comune non subiscono modificazioni rilevanti dell'assorbimento
Distribuzione	Riduzione della massa magra Riduzione dei liquidi organici Riduzione dell'albumina sierica Aumento dei grassi Alterazione del legame alle proteine	Lo scompenso cardiaco, la disidratazione, l'edema o l'ascite, l'insufficienza epatica, la malnutrizione possono alterare la biodisponibilità dei farmaci
Fegato; metabolismo	Riduzione (20-30%) del volume epatico Riduzione (20-50%) del flusso sanguigno epatico Riduzione dell'attività enzimatica (soprattutto della fase 1 del metabolismo) e degli enzimi inducibili	Non vi sono modificazioni importanti della funzionalità epatica. La capacità del fegato di inattivazione dei farmaci più comuni può essere alterata in modo significativo probabilmente solo in presenza di una concomitante patologia (per es. cirrosi epatica) ma non negli anziani epatici
Rene; escrezione	Riduzione (10-20%) del volume renale Riduzione (1-2%) del flusso sanguigno renale Riduzione della filtrazione glomerulare (GFR) (0,75-1,05 mL/min/anno dall'età di 20 anni in poi) Riduzione della funzione del tubulo renale in proporzione alla riduzione del GFR Riduzione (40-50%) della funzionalità renale	La ridotta eliminazione renale dei farmaci escreti come tali per via renale è clinicamente importante per quelli il cui accumulo comporta rischi di tossicità
Sensibilità recettoriale	Alterazione del numero di recettori Alterazione dell'affinità recettoriale Alterazione della funzione di secondo messaggero Alterazione della risposta cellulare	Aumentata sensibilità agli effetti desiderati o indesiderati dei farmaci attivi sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare

l'avanzare degli anni nei soggetti in buona salute, dall'altro vi sono evidenze di una tendenza a ridursi nei pazienti fragili. Inoltre, sebbene la clearance epatica di alcuni farmaci mediata da alcuni isoenzimi CYP sia risultata ridotta di circa il 20% con l'avanzare dell'età, l'effetto della variabilità genetica sul metabolismo epatico sembra sia molto più importante rispetto agli effetti dell'invecchiamento. Nel contesto clinico gli effetti dell'invecchiamento sui parametri farmacocinetici devono tenere in considerazione lo stato di salute degli organi, come ad esempio la possibile compromissione della funzionalità epatica e renale o la possibile fragilità del soggetto, che possono amplificare notevolmente qualunque effetto prodotto dall'età sulla cinetica di un farmaco. Infine con l'aumentare dell'età si osserva, in genere, un aumento della sensibilità ai farmaci, parallelamente ad una riduzione dei processi di compensazione omeostatici.<sup>31-33</sup>

### Cosa si intende per appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano

Al di là del o dei cut-off utilizzati, quando si parla di politerapia è importante considerare un'altra distinzione, ovvero la politerapia appropriata e la politerapia problematica o inappropriata (Tabella 4). Dovremmo quindi chiederci cosa si intende per appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano, a fronte di una letteratura che negli ultimi decenni ha messo chiaramente in evidenza un'aumentata prevalenza di prescrizioni di farmaci considerati potenzialmente inappropriati (PIM) nell'anziano, con stime che in Italia variano dal 2,2% al 35,6% a seconda del setting popolazione anziana studiata.<sup>34-38</sup>

Un farmaco viene considerato potenzialmente inappropriato quando il rischio di sviluppare eventi avversi supera il beneficio atteso, soprattutto se è disponibile un'evidenza scientifica a supporto di un'al-

ternativa di trattamento più sicura e/o efficace per la stessa condizione-indicazione clinica.<sup>38-40</sup> In questa definizione vanno inclusi anche: i) l'utilizzo inadeguato del farmaco, sia per durata che dosaggio, sia in eccesso che in difetto, o per un'eccessiva frequenza nelle assunzioni; ii) la somministrazione contemporanea di più farmaci che interagiscono fra loro (interazione farmaco-farmaco) e/o con le patologie di cui il paziente è affetto (interazione farmaco-malattia); iii) il sottoutilizzo di un farmaco sulla base dell'età del paziente o del fatto che sta già assumendo troppi farmaci, senza però aver fatto una revisione delle terapie e averne valutato la pertinenza sulla base dello stato clinico, cognitivo e funzionale.

Secondo quanto riportato in letteratura,<sup>37,38-40</sup> la prescrizione farmacologica inappropriata nei soggetti anziani può essere ricondotta a tre principali categorie: i) *farmaci da evitare sempre*, ovvero farmaci che, pur avendo indicazioni nel paziente anziano, devono essere utilizzati sotto uno stretto monitoraggio da parte del medico, in quanto potrebbero essere utilizzati in modo inappropriato o a un dosaggio eccessivo; ii) *farmaci da evitare in specifiche circostanze*, ovvero farmaci di documentata efficacia, ma che non dovrebbero essere usati come trattamento di prima scelta, perché possono avere un rapporto beneficio-rischio e/o costo-beneficio sfavorevole; iii) *farmaci da evitare salvo uno stretto monitoraggio del paziente* da parte del medico, ovvero farmaci che sulla base delle evidenze disponibili sono inefficaci o espongono i pazienti anziani a rischi non necessari, soprattutto perché esistono farmaci di pari efficacia ma più sicuri sul piano degli effetti indesiderati.

### I limiti delle linee guida

Come già accennato, l'approccio del medico al paziente con multimorbilità e politerapia non può essere quello tradizionale centrato sulla singola malattia, ma

**Tabella 4. Politerapia appropriata e politerapia problematica.**

#### Politerapia appropriata

È la prescrizione a un paziente complesso o con patologie multiple in circostanze in cui l'esposizione a più farmaci è stata ottimizzata e i farmaci sono prescritti secondo le migliori evidenze. L'intento generale di questa co-prescrizione dovrebbe essere quello di mantenere una buona qualità della vita, migliorare la longevità e minimizzare il rischio di eventi avversi da farmaci.

#### Politerapia problematica o inappropriata

Si riferisce a quelle situazioni in cui ad uno stesso paziente sono prescritti più farmaci in modo inappropriato (in assenza di evidenze scientifiche di efficacia), o quando il beneficio previsto del farmaco non viene raggiunto, oppure quando i rischi superano i benefici o ancora quando sussistono una o più delle seguenti condizioni:

- la combinazione di farmaci è pericolosa a causa di interazioni farmacologiche,
- la richiesta complessiva di assunzione di farmaci (*pill burden*) è inaccettabile per il paziente,
- questa richiesta compromette l'aderenza del paziente alle terapie (ridurre il *pill burden* ai soli farmaci essenziale è probabilmente più vantaggioso),
- alcuni farmaci vengono prescritti per trattare gli effetti avversi di altri farmaci quando sono disponibili soluzioni alternative che potrebbero ridurre il numero di medicine prescritte.

deve includere sistematicamente una valutazione globale del paziente, che vada al di là degli aspetti particolari di ogni singola patologia, prendendo in considerazione lo stato cognitivo e funzionale e le condizioni socio-economiche, tutti fattori che assieme alla multimorbilità e alla politerapia aiutano a definire il suo stato di fragilità.

La valutazione multidimensionale del paziente anziano (*Comprehensive Geriatric Assessment - CGA*), attraverso l'impiego standardizzato di strumenti validati che analizzano le principali aree critiche (salute fisica, stato funzionale, stato cognitivo, umore e comportamento, condizione economica, situazione socio-ambientale), può aiutare il medico nella valutazione e identificazione dei principali domini compromessi e nella definizione delle priorità di cura del paziente. La valutazione multidimensionale si è dimostrata efficace nel ridurre la mortalità, le re-ospedalizzazioni e nel migliorare le funzioni fisiche e cognitive in diversi setting assistenziali.<sup>41-43</sup> Ora, perché questo nuovo paradigma di valutazione diventi uno strumento abituale della normale pratica clinica di tutti i medici che sono coinvolti nella cura dei pazienti anziani con multimorbilità e politerapia, sarebbe necessario anche rivedere il paradigma della tradizionale EBM da cui poi derivano le linee guida<sup>44</sup> ancor oggi centrate sulle singole malattie, che vengono impropriamente utilizzate dai medici per le scelte terapeutiche anche in pazienti affetti da polipatologie croniche e politerapie. Uno studio molto interessante ed esplicativo<sup>45</sup> ha chiaramente dimostrato come, basandosi acriticamente sulle indicazioni-raccomandazioni provenienti dalle linee guida, per impostare un piano di trattamento in un ipotetico paziente affetto da cinque patologie croniche molto comuni (ipertensione arteriosa, diabete mellito, BPCO, osteoporosi e osteoartrite) si possa incappare in elevati rischi di errori terapeutici, scarsa aderenza alle terapie, eventi avversi da farmaci e interazioni farmacologiche. Un altro studio<sup>46</sup> ha evidenziato le potenziali conseguenze in termini di interazioni tra farmaci quando vengono applicate le linee guida del NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) per il trattamento di pazienti con multimorbilità. Infatti, nel caso per esempio del trattamento dell'insufficienza cardiaca, l'associazione con altre 11 linee guida per altrettante malattie croniche, evidenzia il rischio di determinare 111 potenziali interazioni farmacologiche, di cui ben 21 riguardano farmaci raccomandati come prima linea terapeutica.

Uno dei principali limiti delle attuali linee guida è che la maggior parte dei trial farmacologici su cui sono costruite, presentano numerose limitazioni in quanto condotti tipicamente su popolazioni giovani-adulte, spesso molto selezionate e per lo più affette da una singola patologia o con limitate comorbilità. Inoltre, i pazienti reclutati assumono generalmente un nu-

mero limitato di farmaci, per lo più associati alla malattia in studio, per brevi periodi di tempo (mesi, al massimo pochi anni), che non sono certamente rappresentativi delle modalità di cura dei pazienti anziani con multimorbilità e politerapie.<sup>45-47</sup>

Nel 2016 il NICE, proprio per cercare di far fronte a tutte queste criticità, ha pubblicato le linee guida per la valutazione clinica e il trattamento dei pazienti con multimorbilità,<sup>48</sup> i cui contenuti essenziali sono stati tradotti anche in italiano dalla Fondazione GIMBE (<https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000154.pdf>). All'interno di queste linee guida sono indicati alcuni aspetti fondamentali per l'approccio e la gestione del paziente anziano con multimorbilità, in particolare quale dovrebbe essere il corretto approccio ai pazienti con multimorbilità, come identificare i pazienti che possono beneficiare di questo approccio, i criteri per definire le priorità terapeutiche del paziente, le modalità con cui valutare l'impatto delle malattie e dei relativi trattamenti, le procedure per effettuare la revisione delle terapie farmacologiche e degli altri trattamenti ed infine le modalità per pianificare per ogni paziente un piano terapeutico personalizzato.

Anche due recenti revisioni sistematiche<sup>49,50</sup> della Cochrane hanno analizzato gli interventi per migliorare l'approccio al paziente con multimorbilità e identificare le strategie più efficaci per migliorare l'uso appropriato dei farmaci e la riduzione dei problemi farmaco-correlati nei pazienti anziani. Sebbene le evidenze sull'efficacia degli interventi analizzati per l'approccio al paziente con multimorbilità siano ancora contrastanti e non siano emersi miglioramenti positivi per quanto concerne gli outcome clinici, l'uso dei servizi sanitari, l'aderenza alle terapie e i costi sanitari, gli interventi rivolti a specifici fattori di rischio (per esempio il trattamento della depressione) o gli interventi che si concentrano sulle difficoltà che le persone anziane sperimentano nello svolgimento delle attività basali della vita quotidiana, hanno dimostrato una certa efficacia.<sup>49</sup> Un'altra metanalisi ha invece analizzato, per quanto concerne la politerapia e i rischi ad essa correlati, una serie di interventi per valutarne l'impatto sui principali outcome clinici. Tra gli interventi considerati, uno consisteva nell'uso di supporti decisionali computerizzati (CDS) e 31 erano interventi complessi e multidisciplinari effettuati da operatori sanitari come medici di famiglia, farmacisti e geriatri. Dai risultati è emerso che non vi è ancora una chiara evidenza che questi interventi siano sempre in grado di migliorare l'appropriatezza prescrittiva, ridurre il numero di farmaci potenzialmente inappropriati, la percentuale di pazienti con uno o più farmaci inappropriati o la proporzione di pazienti con una o più potenziali omissioni prescrittive (casi in cui un medicinale utile non è stato prescritto) perché la qualità degli studi e delle prove è ancora molto scarsa. La

stessa incertezza emerge anche per quanto concerne l'impatto degli interventi esaminati sui ricoveri ospedalieri e sulla qualità della vita, mentre si hanno migliori evidenze relativamente alla riduzione del numero di potenziali omissioni di prescrizione.<sup>50</sup>

Alla luce delle difficoltà nell'applicazione dei risultati degli studi clinici e delle linee guida alle persone anziane, i medici dovrebbero considerare attentamente le fonti di informazioni-raccomandazioni nella gestione del paziente con multimorbilità e politerapia, per evitare da un lato il *paradosso prescrittivo* (ovvero negare a pazienti anziani ad alto rischio farmaci sicuri in grado di migliorarne la sopravvivenza o la qualità della vita) e dall'altro l'uso inappropriato di farmaci per i quali è probabile che i rischi superino i benefici. Quindi, oltre a migliorare la qualità degli studi, sarebbe opportuno fornire ai medici e agli operatori sanitari, strumenti condivisi per orientare le scelte terapeutiche in questa popolazione. Un esempio è quanto fatto da un gruppo di lavoro scozzese che ha recentemente aggiornato il documento del *National Health Service* scozzese per l'approccio al paziente con politerapia, in cui viene presentato un processo in sette fasi per la revisione strutturata e standardizzata dei farmaci a cui è esposto un paziente anziano.<sup>51</sup>

### Quali sono gli strumenti che possono aiutare il medico nel valutare l'appropriatezza prescrittiva

Per valutare il potenziale rischio correlato all'utilizzo dei farmaci inappropriati, nel corso degli anni sono stati messi a punto e validati diversi strumenti,<sup>38,52-53</sup> le cui caratteristiche principali sono riassunte in alcune review a cui si rimanda per i dettagli.<sup>53-56</sup> Questi criteri, costruiti in contesti diversi, sono basati su due tipi principali di misure: i) misure esplicite (basate su criteri predefiniti); ii) misure implicite (basate sulla valutazione del caso clinico).

Gli indicatori espliciti sono generalmente orientati al farmaco o alla malattia, possono essere applicati direttamente su grandi banche dati, anche in assenza di un giudizio clinico e/o della conoscenza delle caratteristiche cliniche del paziente e non prendono in considerazione i fattori che definiscono la qualità dell'assistenza sanitaria.<sup>37,54</sup> Viceversa gli indicatori implicite sono focalizzati sull'analisi dei pazienti piuttosto che su quella di farmaci o malattie e sono meno facilmente standardizzabili.<sup>37,54</sup> Tra i criteri espliciti, quelli più utilizzati in letteratura sono i criteri di Beers (sviluppati dall'*American Geriatric Society* nel contesto americano, la cui ultima revisione è del 2015)<sup>57</sup> e i criteri STOPP-START (STOPP: *Screening Tool of Older Person's Prescriptions* and START: *Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*, sviluppati in Irlanda e aggiornati anch'essi nel 2015).<sup>58</sup> Per quanto

concerne invece i criteri impliciti, lo strumento più utilizzato è il *Medication Appropriateness Index* - MAI,<sup>59</sup> un algoritmo che sulla base di 10 domande relative a efficacia, dosaggio, informazione del paziente, interazioni farmaco-farmaco o farmaco-malattia, duplicati terapeutici, costi e durata del trattamento, fornisce al medico un punteggio che definisce il livello di inappropriata: più alto è il punteggio maggiore sarà la probabilità che il farmaco in questione sia inappropriato. Senza entrare nei dettagli e ben consapevoli che tutti questi strumenti hanno sia vantaggi che limiti, come ben evidenziato nelle review citate in precedenza,<sup>54-56</sup> è opportuno ricordare che i criteri di Beers, così come gli altri criteri espliciti per rilevare potenziali inapproprietezze prescrittive, devono essere considerati come strumenti con lo scopo di informare-educare più che limitare la libertà prescrittiva del medico. È infatti importante tener presente che tali raccomandazioni potrebbero non essere appropriate o assumere una scarsa rilevanza in particolari condizioni, come ad esempio lo stato di fine vita. In altri casi il medico potrebbe ritenere che un farmaco presente nella lista sia l'unica alternativa ragionevole per un paziente a causa di una controindicazione o scarsa tollerabilità alle possibili alternative. Infine non deve essere dimenticato che tutti gli studi che hanno esaminato l'utilità di questi criteri avevano l'obiettivo principale di valutare la prevalenza di soggetti esposti all'uso di PIM o il tasso di riduzione a seguito di interventi formativi-educativi nei differenti setting. Attualmente mancano studi prospettici che abbiano esaminato l'efficacia di questi criteri su esiti clinici importanti, come riduzione degli effetti indesiderati, degli accessi al pronto soccorso, dei ricoveri, della disabilità e della mortalità.

Con l'obiettivo di fornire al medico, al farmacista e agli altri operatori sanitari uno strumento di facile accesso e consultazione, anche il nostro gruppo di ricerca clinica ha messo a punto uno strumento informatizzato (INTERCheck WEB), accessibile gratuitamente via web (previa registrazione al sito: <https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb/>) che permette una valutazione dei profili terapeutici a cui è esposto un paziente anziano valutando i domini riportati in Tabella 5. INTERCheck WEB è stato validato e utilizzato in diversi contesti clinici (ospedale, residenze socioassistenziali, medicina del territorio)<sup>60-63</sup> per supportare il medico nella valutazione dell'appropriatezza prescrittiva<sup>38,48</sup> e il deprescribing nel paziente anziano.<sup>64</sup> Anche se, a tutt'oggi, non esiste uno strumento perfetto, poiché ognuno di essi presenta vantaggi e limiti che riflettono il suo scopo, il paese d'origine, la frequenza di aggiornamento, i criteri utilizzati e i domini analizzati, il loro impiego con spirito critico, può rappresentare un'utile bussola per il medico nell'orientare le proprie scelte.

Un obiettivo importante nel processo di razionalizzazione e miglioramento della prescrizione dei farmaci nel paziente anziano è senza dubbio rappresentato dalla periodica revisione critica dei farmaci assunti dal paziente.<sup>38,48</sup> Questo processo di valutazione può aiutare i medici e gli operatori sanitari a riconsiderare quali farmaci sono ancora veramente necessari, quali sono quelli inappropriati o a rischio di interazioni o effetti indesiderati e quali potrebbero o sarebbe opportuno sospendere. Durante questa valutazione è inoltre possibile verificare l'aderenza del paziente e le modalità, le dosi e i tempi con cui sono assunti i diversi farmaci. Sulla base dei dati raccolti, si dovrà quindi discutere e condividere con il malato e/o il suo caregiver, le priorità cliniche, le conseguenti scelte terapeutiche e le modalità di sospensione dei farmaci inappropriati o con un rapporto di beneficio/rischio sfavorevole per il paziente. Tutte queste considerazioni sono state recentemente organizzate e sistematizzate in un position paper pubblicato dall'*International Group for Reducing Inappropriate Medication & Polypharmacy*,<sup>65</sup> a cui si rimanda anche per una implementazione nel proprio contesto di cura.

Il medico di medicina generale, il geriatra e l'internista hanno indubbiamente un ruolo chiave in questo processo di revisione e sintesi, in quanto ha a disposi-

zione tutti gli elementi per procedere con una visione orientata al paziente e non alle singole patologie, come invece succede nella maggior parte dei casi da parte degli specialisti. Per standardizzare e semplificare questa attività, potrebbe essere opportuno, oltre agli strumenti in precedenza citati, fare riferimento ad alcune semplici domande come quelle riassunte in Tabella 6. Nelle situazioni più complesse, il medico dovrebbe chiedere il supporto di altre figure professionali, come per esempio il farmacista o il farmacologo clinico, ma soprattutto aprirsi ad un approccio multidisciplinare e integrato con le diverse professionalità socio-sanitarie, in modo da praticare veramente un approccio olistico ai problemi/bisogni del paziente.

### Raccomandazioni e considerazioni conclusive

La multimorbilità e la politerapia rappresentano quindi la vera sfida del terzo millennio, che deve avere come obiettivi la razionalizzazione e il controllo dell'appropriatezza prescrittiva e lo sviluppo e l'implementazione di modelli e strategie per la gestione della complessità delle cure e della presa in carico globale degli anziani fragili e dei loro bisogni.

È quindi necessario modificare sostanzialmente l'attuale paradigma di presa in carico e cura di questi malati e abbandonare l'approccio specialistico *di-*

**Tabella 5. INTERCheck WEB domini analizzati.**

INTERCheck è stato realizzato con l'obiettivo di migliorare l'appropriatezza prescrittiva nel paziente anziano attraverso un approccio di valutazione delle terapie che tiene in considerazione diversi aspetti della farmacologia geriatrica:

- Interazioni tra farmaci (database delle interazioni realizzato ed aggiornato dall'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS).
- Farmaci potenzialmente inappropriati nell'anziano secondo differenti criteri della letteratura scientifica (Beers; START/STOPP).
- Valutazione del carico anticolinergico (Anticholinergic Cognitive Burden scale).
- Modalità di sospensione dei farmaci che necessitano riduzione graduale delle dosi.
- Dosaggio dei farmaci in soggetti con alterata funzionalità renale.
- Raccomandazioni di Choosing Wisely-Italy sulla terapia farmacologica.
- Valutazione dei benefici e dei rischi attesi dalla terapia farmacologica attraverso l'impiego degli NNT&NNH.
- Algoritmo GerontoNet Adverse Drug Reaction (ADR) Risk Score, per l'identificazione dei pazienti a maggior rischio di effetti indesiderati da farmaco.
- Algoritmo di Naranjo per la valutazione del nesso di causalità tra un farmaco ed un evento avverso.
- Algoritmo DIPS (*Drug Interaction Probability Scale*) per la valutazione del nesso di causalità evento avverso-interazione tra farmaci.

Per maggiori dettagli e per la bibliografia al riguardo collegarsi al sito: <https://clinicalweb.marionegri.it/intercheckweb/>

**Tabella 6. Dieci domande essenziali per una revisione delle terapie farmacologiche.**

1. Tutti i farmaci assunti dal paziente sono indicati ed efficaci?
2. Il paziente sta assumendo farmaci inappropriati?
3. Il paziente è sotto-trattato o ha indicazioni all'aggiunta di nuovi farmaci?
4. Ci sono farmaci che potrebbero essere interrotti?
5. Il dosaggio, la frequenza della dose e la formulazione farmaceutica sono appropriati?
6. Il paziente è a rischio di (o ha già manifestato, o sono presenti) reazioni avverse ai farmaci?
7. Il paziente è a rischio di (o ha già manifestato, o sono presenti) interazioni tra farmaci?
8. Il paziente assume correttamente tutti i farmaci prescritti?
9. È stata adeguatamente raccolta una anamnesi farmacologica completa?
10. Quanto tempo fa è stata effettuata una revisione di tutte le terapie in atto?

*sease-oriented* che mette al centro la malattia per spostarlo sul malato *patient-oriented* e sulla valutazione e gestione globale e inter- multi-disciplinare dei suoi problemi. In particolare potrebbe essere utile: i) ampliare ed estendere a tutti i medici e agli operatori sanitari le conoscenze di base della valutazione multidimensionale del soggetto anziano, con particolare attenzione alla valutazione del grado di autonomia funzionale, delle funzioni cognitive, comportamentali e del contesto socio-economico-relazionale; ii) identificare e condividere con il malato e i familiari le priorità terapeutiche e assistenziali in funzione dell'aspettativa di vita, dei target terapeutici e della qualità di vita; iii) (ri-)valutare periodicamente tutte le terapie in atto per poter identificare inappropriatezze, duplicazioni terapeutiche, farmaci inutili o a rischio di effetti indesiderati o interazioni, errori di dosaggio o di somministrazione, adeguata aderenza; iv) semplificare i regimi terapeutici troppo complessi, identificando e condividendo con il paziente e i familiari le priorità di cura in relazione agli obiettivi terapeutici, utilizzando gli strumenti ad oggi disponibili per la valutazione multidimensionale e dell'appropriatezza prescrittiva; v) assicurare la continuità e l'integrazione di cura ospedale-territorio promuovendo una collaborazione pro-attiva tra i diversi servizi socio-sanitari disponibili sul territorio e tra i diversi operatori socio-sanitari, riqualificando anche in questo ambito il ruolo del medico di cure primarie e del farmacista del territorio; vi) promuovere e stimolare la ricerca indipendente clinica ed epidemiologica, con fondi pubblici specifici e promuovendo nuovi approcci metodologici (per esempio, *n-of 1 trial*, *narrative research*, *outcome research*, trial clinici pragmatici con l'utilizzo di database amministrativi), in queste popolazioni complesse per valutare in coorti rappresentative il rapporto di beneficio-rischio dei farmaci nelle reali condizioni d'uso; vii) implementare l'utilizzo delle nuove tecnologie di telemonitoring, di telecomunicazione e di informatizzazione delle diverse procedure per il monitoraggio e la cura di questi malati sia a domicilio che in ospedale; viii) investire in formazione, già durante i corsi di laurea nelle discipline medico-farmaceutiche-assistenziali, per promuovere l'attenzione alle problematiche della multimorbilità, della politerapia e dell'appropriatezza prescrittiva nei futuri medici e operatori socio-sanitari; ix) educare e promuovere tra i malati e le loro famiglie stili di vita adeguati e la cultura dell'uso razionale dei farmaci.

In questi scenari potrebbe essere utile sperimentare in contesti particolarmente motivati nuovi modelli integrati e multidisciplinari, se non addirittura servizi specifici, per la presa in carico, la valutazione dei bisogni e dell'appropriatezza prescrittiva degli anziani con multimorbilità e politerapia, coinvolgendo nei processi decisionali il paziente e la famiglia. È quindi

arrivato il momento di mettere da parte i particolarismi di parrocchia (tipicamente italiani) e di fare squadra tra operatori e servizi con competenze diverse per migliorare l'integrazione tra i servizi già operativi sul territorio, coinvolgendo in questa azione la medicina del territorio, i Distretti, la medicina specialistica, le strutture ospedaliere e non ultimi gli ordini professionali.

## Bibliografia

1. Carroll C, Hassanin A. Polypharmacy in the Elderly- When Good Drugs Lead to Bad Outcomes: A Teachable Moment. *JAMA Intern Med* 2017;177:871.
2. Mannucci PM, Nobili A, Pasina L, REPOSI Collaborators (REPOSI is the acronym of REgistro POLiterapie SIMI, Società Italiana di Medicina Interna). Polypharmacy in older people: lessons from 10 years of experience with the REPOSI register. *Intern Emerg Med* 2018;13:1191-200.
3. Nicholson K, Makovski TT, Griffith LE, et al. Multimorbidity and comorbidity revisited: refining the concepts for international health research. *J Clin Epidemiol* 2019;105:142-6.
4. WHO. Global strategy and action plan on ageing and health. World Health Organization; 2017. Available from: <https://www.who.int/ageing/WHO-GSAP-2017.pdf?ua=1>
5. Van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multi-morbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract* 1996;2:65-70.
6. Calderón-Larrañaga A, Gimeno-Feliu LA, González-Rubio F, et al. Polypharmacy patterns: unravelling systematic associations between prescribed medications. *PLoS One* 2013;8:e84967.
7. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011;10:430-9.
8. Arokiasamy P, Uttamacharya U, Jain K, Biritwum RB, et al. The impact of multimorbidity on adult physical and mental health in low- and middle-income countries: what does the study on global ageing and adult health (SAGE) reveal? *BMC Med* 2015;13:178.
9. Wang HH, Wang JJ, Wong SY, et al. Epidemiology of multimorbidity in China and implications for the health-care system: cross-sectional survey among 162,464 community household residents in southern China. *BMC Med* 2014;12:188.
10. John R, Kerby DS, Hennessy CH. Patterns and impact of comorbidity and multimorbidity among community-resident American Indian elders. *Gerontologist* 2003;43:649-60.
11. Hu JX, Thomas CE, Brunak S. Network biology concepts in complex disease comorbidities. *Nat Rev Genet* 2016;17:615-29.
12. Prados-Torres A, Poblador-Plou B, Calderón-Larrañaga A, et al. Multimorbidity patterns in primary care: interactions among chronic diseases using factor analysis. *PLoS One* 2012;7:e32190.
13. Garin N, Koyanagi A, Chatterji S, et al. Global Multimorbidity Patterns: A Cross-Sectional, Population-Based, Multi-Country Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016;71:205-14.

14. Zemedikun DT, Gray LJ, Khunti K, et al. Patterns of Multimorbidity in Middle-Aged and Older Adults: An Analysis of the UK Biobank Data. *Mayo Clin Proc* 2018;93:857-66.
15. Marengoni A, Bonometti F, Nobili A, et al. In-hospital death and adverse clinical events in elderly patients according to disease clustering: the REPOSI study. *Rejuvenation Res* 2010;13:469-77.
16. Ibarra-Castillo C, Guisado-Clavero M, Violan-Fors C, et al. Survival in relation to multimorbidity patterns in older adults in primary care in Barcelona, Spain (2010-2014): a longitudinal study based on electronic health records. *J Epidemiol Community Health* 2018;72:185-192.
17. Jackson CA, Jones M, Tooth L, et al. Multimorbidity patterns are differentially associated with functional ability and decline in a longitudinal cohort of older women. *Age Ageing* 2015;44:810-6.
18. Nobili A, Marengoni A, Tettamanti M, et al. Association between clusters of diseases and polypharmacy in hospitalized elderly patients: results from the REPOSI study. *Eur J Intern Med* 2011;22:597-602.
19. Aoki T, Yamamoto Y, Ikenoue T, et al. Multimorbidity patterns in relation to polypharmacy and dosage frequency: a nationwide, cross-sectional study in a Japanese population. *Sci Rep* 2018;8:3806.
20. Toh MR, Teo V, Kwan YH, et al. Association between number of doses per day, number of medications and patient's non-compliance, and frequency of readmissions in a multi-ethnic Asian population. *Prev Med Rep* 2014;2:1:43-7.
21. Collerton J, Jagger C, Yadegarfar ME, et al. Deconstructing Complex Multimorbidity in the Very Old: Findings from the Newcastle 85+ Study. *Biomed Res Int* 2016;2016:8745670.
22. Nobili A, Garattini S, Mannucci PM. Multiple diseases and polypharmacy in the elderly: challenges for the internist of the third millennium. *J Comorbid* 2011;1:28-44.
23. Rapporto OsMED. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale; Anno 2017. Available from: [http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto\\_OsMed\\_2017\\_AIFA-acc.pdf](http://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2017_AIFA-acc.pdf)
24. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:1185-96.
25. Franchi C, Tettamanti M, Pasina L, et al. Changes in drug prescribing to Italian community-dwelling elderly people: the EPIFARM-Elderly Project 2000-2010. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:437-43.
26. Hilmer SN, Gnjdic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:86-98.
27. Rochon PA, Gurwitz JH. Optimising drug treatment for elderly people: the prescribing cascade. *BMJ* 1997;315:1096.
28. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AM, et al. High prevalence of poor quality drug prescribing in older individuals: a nationwide report from the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2014;69:430-7.
29. Leelakanok N, Holcombe AL, Lund BC, et al. Association between polypharmacy and death: a systematic review and meta-analysis. *J Am Pharm Assoc* 2017;57:729-38.
30. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med* 2010;170:1648-54.
31. Bressler R, Bahal JJ. Principles of drug therapy for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1564-77.
32. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:6-14.
33. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009;41:67-76.
34. Onder G, Liperoti R, Fialova D, et al. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:453-9.
35. Fialova D, Topinková E, Gambassi G, et al. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA* 2005;293:1348-58.
36. Landi F, Russo A, Liperoti R, et al. Impact of inappropriate drug use on physical performance among a frail elderly population living in the community. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:791-9.
37. Maio V, Del Canale S, Abouzaid S. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:219-29.
38. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet* 2007;370:173-84.
39. Kuijpers MA, Van Marum RJ, Egberts AC, et al. Relationship between polypharmacy and underprescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:130-3.
40. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, et al. Optimizing elderly pharmacotherapy: polypharmacy vs. undertreatment. Are these two concepts related? *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:199-207.
41. Stuck AE, Aronow HU, Steiner A, et al. A trial of annual in-home comprehensive geriatric assessments for elderly people living in the community. *N Engl J Med* 1995;333:1184-9.
42. Caplan GA, Williams AJ, Daly B, Abraham K. A randomized, controlled trial of comprehensive geriatric assessment and multidisciplinary intervention after discharge of elderly from the emergency department—the DEED II study. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:1417-23.
43. Morley JE. Rapid Geriatric Assessment: Secondary Prevention to Stop Age-Associated Disability. *Clin Geriatr Med* 2017;33:431-40.
44. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition—multimorbidity. *JAMA* 2012;307:2493-4.
45. Boyd CM, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294:716-24.
46. Guthrie B, Payne K, Alderson P, et al. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ* 2012;345:e6341.
47. Tinetti ME, Bogardus ST, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med* 2004;351:2870-4.
48. NICE guideline [NG56]. Multimorbidity: clinical assessment and management. Published date: September 2016. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>
49. Trivedi D. Cochrane Review Summary: Interventions

- for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Prim Health Care Res Dev* 2017;18:109-11.
50. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;9:CD008165.
  51. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing 3rd Edition, 2018. Scottish Government. Available from: <https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/09/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf>
  52. Kim J, Parish AL. Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nurs Clin North Am* 2017;52:457-68.
  53. Zullo AR, Gray SL, Holmes HM, Marcum ZA. Screening for Medication Appropriateness in Older Adults. *Clin Geriatr Med* 2018;34:39-54.
  54. O'Connor MN, Gallagher P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing: criteria, detection and prevention. *Drugs Aging* 2012;29:437-52.
  55. Lucchetti G, Lucchetti AL. Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Arch Gerontol Geriatr* 2017;68:55-61.
  56. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, et al. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2018;74:679-700.
  57. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227-46.
  58. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015;44:213-8.
  59. Hanlon JT, Schmader KE. The medication appropriateness index at 20: where it started, where it has been, and where it may be going. *Drugs Aging* 2013;30:893-900.
  60. Ghibelli S, Marengoni A, Djade CD, et al. Prevention of inappropriate prescribing in hospitalized older patients using a computerized prescription support system (INTERcheck®). *Drugs Aging* 2013;30:821-8.
  61. Marengoni A, Pasina L, Concoreggi C, et al. Understanding adverse drug reactions in older adults through drug-drug interactions. *Eur J Intern Med* 2014;25:843-6.
  62. Pasina L, Djade CD, Tettamanti M, et al. Prevalence of potentially inappropriate medications and risk of adverse clinical outcome in a cohort of hospitalized elderly patients: results from the REPOSI Study. *J Clin Pharm Ther* 2014;39:511-5.
  63. Pasina L, Marengoni A, Ghibelli S, et al. A Multicomponent Intervention to Optimize Psychotropic Drug Prescription in Elderly Nursing Home Residents: An Italian Multicenter, Prospective, Pilot Study. *Drugs Aging* 2016;33:143-9.
  64. Reeve E, Thompson W, Farrell B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *Eur J Intern Med* 2017;38:3-11.
  65. Mangin D, Bahat G, Golomb BA, et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): Position Statement and 10 Recommendations for Action. *Drugs Aging* 2018;35:575-87.

Non-commercial use only

## LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

### STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.  
*Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
  - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
  - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
  - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

**NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.**

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

### BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 *autori*, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
  - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
  - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
  - c. Medline List of Journal Titles ([ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J\\_Medline.txt](ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt));
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

#### Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

#### Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

#### Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

#### Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. The genetic basis of human cancer. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

### MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

#### Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento alla Dr.ssa Paola Gnerre (e-mail: [pgnerre@yahoo.it](mailto:pgnerre@yahoo.it)) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

La Dr.ssa Gnerre raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

#### Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: [paola.granata@pagepress.org](mailto:paola.granata@pagepress.org)

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

#### NOTA PER GLI AUTORI

*I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.*

*Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM ([www.italjmed.org](http://www.italjmed.org)) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.*

#### STAFF EDITORIALE

Paola Granata, Journal Manager  
[paola.granata@pagepress.org](mailto:paola.granata@pagepress.org)

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

#### PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications  
via A. Cavagna Sangiuliani 5  
27100 Pavia, Italy  
T. +39.0382.464340  
F: +39.0382.34872



[www.pagepress.org](http://www.pagepress.org)  
[info@pagepress.org](mailto:info@pagepress.org)

#### QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: novembre 2019.

Non-commercial use only