

Dalla letteratura

La nuova mappa della salute globale

Il *Global Burden of Disease Study 2023*, pubblicato sul *Lancet* nel mese di ottobre¹ e presentato al World Health Summit di Berlino, offre il quadro più aggiornato e completo sullo stato di salute mondiale. Il lavoro, coordinato dall'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) dell'Università di Washington con oltre 16.500 ricercatori coinvolti, analizza 375 malattie, 88 fattori di rischio e i dati di 204 Paesi dal 1990 al 2023. Il risultato è una fotografia dettagliata delle trasformazioni sanitarie degli ultimi decenni, accelerata e in parte distorta dall'impatto della pandemia.

Dal 1950 la speranza di vita globale è aumentata di oltre vent'anni, attestandosi nel 2023 a 76,3 anni per le donne e 71,5 per gli uomini, tornando ai livelli pre-Covid. L'età media al decesso è salita nel mondo da 46,8 a 63,4 anni tra il 1990 e il 2023. I progressi più rilevanti riguardano la mortalità infantile, drasticamente ridotta grazie alle campagne vaccinali, al miglioramento nutrizionale e a sistemi sanitari più forti, con l'Asia orientale in testa.

Tuttavia persistono forti disparità: l'aspettativa di vita supera gli 83 anni nei Paesi ad alto reddito, mentre scende a circa 62 nell'Africa subsahariana, dove la mortalità delle giovani donne è risultata superiore alle stime precedenti a causa di complicanze legate alla maternità, incidenti e violenze.

Nel 2021 il Covid-19 è diventato la prima causa di morte standardizzata per età, facendo precipitare la speranza di vita globale. Ma l'effetto, pur devastante, è stato transitorio: nel 2023 il virus è sceso alla ventesima causa di morte, mentre cardiopatia ischemica e ictus sono tornati ai primi posti.

Il GBD 2023 conferma una transizione globale dalle malattie infettive alle patologie croniche. I tassi standardizzati per età di alcune delle più grandi minacce storiche per l'umanità sono infatti drasticamente diminuiti, con le malattie diarroiche in testa (riduzione del 49,1%) seguite da Hiv/Aids (riduzione del 42,9%) e tubercolosi (riduzione del 42,2%).

Parallelamente, crescono il peso di diabete, malattie cardiovascolari e disturbi mentali. Ansia e depressione sono tra le condizioni a più rapido incremento, soprattutto tra donne e giovani: i casi globali hanno registrato un'impennata durante e dopo la pandemia.

Una delle tendenze più allarmanti riguarda l'aumento dei decessi tra i 15 e i 39 anni in alcune regioni del mondo. In Nord America, suicidi, overdose e consumo di alcol hanno spinto verso l'alto la mortalità giovanile. In Europa orientale, tra il 2011 e il 2023 i decessi tra i 15-19enni sono aumentati del 54%, trainati da Hiv, autolesionismo e violenza. Anche i conflitti hanno contribuito ad aumentare i tassi di mortalità legata a terrorismo e violen-

ze tra i giovani, accentuando anche le differenze di genere. A proposito della Palestina, gli autori scrivono: «La Palestina ha registrato il tasso di mortalità più alto al mondo e la probabilità di morire prima dei 70 anni per conflitti e terrorismo. Questi risultati sono in linea con il numero di vittime recentemente riportato nella Striscia di Gaza e con una perdita stimata di 30 anni di aspettativa di vita nei primi 12 mesi di guerra, una stima conservativa che quasi dimezza l'aspettativa di vita prebellica». Dopo la Palestina, il peso di terrorismo e conflitti è maggiore in Ucraina e Sud Sudan.

Quasi metà del carico globale di malattia deriva da fattori evitabili: ipertensione, inquinamento da particolato, fumo, iperglicemia, obesità e colesterolo elevato sono tra i principali. Mentre calano i rischi legati all'ambiente e ai comportamenti storici (inquinamento dell'aria interna da combustibili solidi per cucinare/riscaldare, acqua non potabile e scarsa igiene, fumo di tabacco in diminuzione in molti Paesi, malnutrizione infantile), aumentano quelli metabolici: obesità e diabete rappresentano le sfide più complesse per i sistemi sanitari del futuro.

Il GBD 2023 invita a un ripensamento delle priorità globali: se la lotta alle malattie infettive resta un successo storico, ora la maggiore urgenza riguarda la prevenzione delle cronicità, la salute mentale e la protezione degli adolescenti e giovani adulti. Il report sottolinea l'importanza di sistemi sanitari resilienti e di politiche multisettoriali, capaci di agire sui determinanti sociali della salute. In un pianeta che invecchia ma rimane profondamente diseguale, la mappa del GBD 2023 rappresenta uno strumento essenziale per orientare decisioni e investimenti, guidando i Paesi verso un futuro più sano e più equo.

Bibliografia

1. GBD 2023 Causes of Death Collaborators. Global burden of 292 causes of death in 204 countries and territories and 660 subnational locations, 1990-2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *Lancet* 2025; 406: 1811-72.



Foto di Amir Arabshahi.

Mara Losi
in collaborazione con careonline.it

Caffè e fibrillazione atriale: il trial DECAF mostra una riduzione delle recidive dopo cardioversione

La gestione della fibrillazione atriale rimane uno dei nodi più complessi della pratica cardiologica contemporanea, sia per la crescente prevalenza della condizione sia per la difficoltà di intervenire sui fattori che ne favoriscono la recidiva. Tra questi, il consumo di caffè occupa da tempo una posizione ambigua, sospeso tra percezioni cliniche consolidate, suggerimenti prudenziali e un corpus di evidenze non sempre convergenti. In questo contesto, la recente pubblicazione sul *JAMA* del trial DECAF (Does Eliminating Coffee Avoid Fibrillation) offre un contributo particolarmente atteso e, per molti aspetti, sorprendente, ponendosi come uno dei primi tentativi randomizzati di valutare l'impatto del caffè caffeinato sulla recidiva di fibrillazione atriale dopo cardioversione¹.

Il trial interviene in un dibattito clinico segnato da convinzioni radicate più che da evidenze strutturate. Per decenni, il consumo di caffè è stato considerato un possibile fattore proaritmico, spesso su base aneddotica o derivato da studi osservazionali eterogenei. Questo studio randomizzato offre quindi un raro tentativo di valutare in modo prospettico e controllato l'effetto della caffeina sulla recidiva di fibrillazione atriale dopo cardioversione elettrica.

Il disegno è pragmatico e multicentrico, con 200 adulti già bevitori abituali di caffè, arruolati in tre Paesi e randomizzati, solo dopo cardioversione efficace, a consumo quotidiana-



Foto di Hasan Tayyar Besik.

no di caffè caffeinato o ad astinenza completa da caffè e altre fonti di caffeina. L'end point primario, la recidiva clinicamente documentata di fibrillazione atriale o flutter atriale a 6 mesi, è stato valutato tramite registrazioni ECG standard, dispositivi indossabili e dati da device impiantabili. La scelta di un'intenzione di trattamento ampia e non vincolata da protocolli di monitoraggio rigidi risponde a un'impostazione real-world ma introduce inevitabile variabilità nel metodo di rilevazione.

Il risultato principale è netto: 47% di recidive nel gruppo consumo rispetto al 64% nel gruppo astinenza, con un hazard ratio di 0,61 e significatività statistica piena. Il trial quantifica an-

che il livello di esposizione, elemento centrale per l'interpretazione clinica: nel gruppo assegnato al consumo, l'apporto corrispondeva mediamente a una tazza al giorno, pari a circa sette tazze a settimana, senza variazioni significative rispetto alle abitudini di partenza. L'effetto emerso rimane coerente nelle analisi di sensibilità, suggerendo che l'associazione non sia attribuibile a differenze di base tra i gruppi. La separazione progressiva delle curve, con un divario crescente nel tempo, rende meno plausibile un ruolo dominante del rimbalzo da sospensione della caffeina e orienta verso un possibile effetto protettivo del consumo abituale.

Il risultato si inserisce in un contesto in cui diversi studi osservazionali hanno suggerito un'associazione neutrale o favorevole tra consumo di caffè e rischio di fibrillazione atriale^{2,3}. In parallelo, trial controllati come CRAVE non hanno mostrato effetti destabilizzanti sull'attività ectopica atriale⁴. Il contributo di DECAF, pur con dimensioni modeste, è quindi rilevante perché supera almeno in parte i limiti delle analisi non randomizzate e sottrae il tema all'ambito delle credenze tradizionali.

Le possibili spiegazioni fisiopatologiche restano ipotetiche. L'azione antagonista della caffeina sui recettori dell'adenosina potrebbe modulare la refrattarietà atriale, mentre l'effetto antinfiammatorio del caffè e l'incremento dell'attività fisica osservato in studi precedenti potrebbero aggiungere componenti comportamentali o biologiche alla protezione. La natura complessa del "pacchetto caffè", che



Foto di Lawrence Sawyer.



Foto di Salah Darwish.

non si riduce alla sola caffeina, rende comunque difficile isolare un meccanismo unico.

L'interpretazione dei risultati richiede attenzione ai limiti. Lo studio non era in cieco e l'esposizione era autoriferita, con il rischio di misclassificazione, soprattutto nel braccio astinenza. L'assenza di un protocollo uniforme di monitoraggio permette una lettura naturalistica, ma introduce un potenziale bias di detection. Le dimensioni campionarie, analoghe a molti trial su fattori comportamentali, non consentono conclusioni definitive su sottogruppi o eventi avversi meno comuni. Inoltre, la partecipazione selettiva limita la generalizzabilità: una quota consistente di potenziali candidati ha rifiutato, spesso per convinzioni personali sul ruolo del caffè nella propria aritmia.

Nel complesso, tuttavia, DECAF fornisce un contributo significativo al dibattito sul tema. In pazienti con fibrillazione atriale persistente dopo cardioversione, il consumo moderato di caffè caffeinato non appare dannoso e, anzi, potrebbe associarsi a una riduzione della recidiva aritmica. In assenza di segnali di sicurezza sfavorevoli e alla luce delle linee guida che promuovono un approccio centrato sulla gestione dei fattori di rischio, il trial suggerisce che la raccomandazione tradizionale di evitare il caffè dovrebbe essere riconsiderata. Restano aperte alcune questioni, fra cui il possibile effetto in forme parossistiche, l'impatto su un monitoraggio più serrato e la riproducibilità in coorti più ampie e diversificate.

Sulla base delle evidenze disponibili, il consumo moderato di caffè può essere considerato compatibile con la gestione della fibrillazione atriale in molti pazienti, con la consapevolezza che il giudizio clinico individuale rimane essenziale e che ulteriori studi potranno definire meglio la portata e la stabilità dell'effetto osservato.

Bibliografia

1. Wong CX, Cheung CC, Montenegro G, et al. Caffeinated Coffee Consumption or Abstinence to Reduce Atrial Fibrillation: The DECAF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2025; e2521056.
2. Kim EJ, Hoffmann TJ, Nah G, et al. Coffee consumption and incident tachyarrhythmias: reported behavior, mendelian randomization, and their interactions. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 1185-93.

3. Larsson SC, Drca N, Jensen-Urstad M, Wolk A. Coffee consumption is not associated with increased risk of atrial fibrillation: results from two prospective cohorts and a meta-analysis. *BMC Med* 2015; 13: 207.
4. Marcus GM, Rosenthal DG, Nah G, et al. Acute effects of coffee consumption on health among ambulatory adults. *N Engl J Med* 2023; 388: 1092-100.

Fabio Ambrosino
in collaborazione con cardioinfo.it

Semaglutide orale non rallenta la progressione dell'Alzheimer negli studi di fase 3 EVOKE ed EVOKE+

I risultati degli studi di fase 3 EVOKE ed EVOKE+ indicano che l'agonista del recettore del glucagon-like peptide-1 (GLP-1) semaglutide, in formulazione orale, non è superiore al placebo nel rallentare la progressione della malattia di Alzheimer in fase precoce. Nonostante segnali favorevoli su diversi biomarcatori correlati all'Alzheimer, il trattamento non ha prodotto un beneficio clinicamente significativo sulla progressione di malattia.

EVOKE ed EVOKE+ sono due studi randomizzati, doppio cieco, controllati con placebo, condotti in parallelo su un totale di 3.808 adulti di età compresa tra 55 e 85 anni, arruolati in quasi 40 Paesi. I partecipanti presentavano un quadro di mild cognitive impairment o di lieve demenza dovuti ad Alzheimer, con conferma della patologia amiloide attraverso PET o



Foto di Annas Arfnahri.

analisi del liquor. I pazienti sono stati assegnati a semaglutide orale una volta al giorno oppure a placebo, in aggiunta alla terapia standard, e seguiti per 104 settimane; era previsto un ulteriore anno di estensione, che verrà ora interrotto alla luce dei risultati di efficacia.

L'endpoint primario di entrambi gli studi era la variazione del punteggio alla Clinical Dementia Rating - Sum of Boxes (CDR-SB) dal basale a 104 settimane. La CDR-SB è una scala composita, con punteggio massimo di 18, che integra la valutazione di memoria, orientamento, giudizio, attività comunitarie, cura della casa e cura personale, ed è ampiamente utilizzata nei trial sull'Alzheimer per quantificare la progressione clinica. Nei comunicati rilasciati dall'azienda, il trattamento con semaglutide non ha mostrato una riduzione statisticamente significativa della progressione di malattia rispetto al placebo, né in EVOKE né in EVOKE+.

Un elemento di interesse emerso dai dati topline riguarda i biomarcatori: in entrambi gli studi semaglutide ha determinato un miglioramento di diversi marcatori legati alla patologia di Alzheimer, ma tale effetto biologico non si è tradotto in un beneficio clinico misurabile sugli esiti cognitivi e funzionali. I dettagli sui singoli biomarcatori e sull'entità delle variazioni saranno presentati al congresso Clinical Trials on Alzheimer's Disease (CTAD) di dicembre 2025 e successivamente all'AD/PD 2026, quando saranno disponibili le analisi complete.

Dal punto di vista della sicurezza, semaglutide ha mostrato un profilo generalmente favorevole e in linea con quanto già noto dalle indicazioni per diabete e obesità, senza nuovi segnali di rischio rilevanti nella popolazione con Alzheimer precoce. Questo aspetto conferma la possibilità di impiego del farmaco nei suoi attuali ambiti di indicazione, ma non supporta, allo stato attuale, un'estensione dell'uso alla malattia di Alzheimer sintomatica.

Il razionale per testare un agonista GLP-1 nell'Alzheimer derivava da un corpus crescente di dati preclinici e osservazionali. I GLP-1 agonisti modulano il metabolismo glucidico e il peso corporeo, ma esercitano anche effetti anti-infiammatori e vascolari e migliorano la sensibilità insulinica, fattori ritenuti rilevanti nella fisiopatologia dell'Alzheimer. Studi basati su dati real-world e su grandi coorti di pazienti con diabete di tipo 2 avevano suggerito un rischio ridotto di diagno-

si di Alzheimer nei soggetti trattati con semaglutide e con altri GLP-1 RA rispetto ad altre classi ipoglicemicizzanti, inclusi insuline e inibitori SGLT2.

Le dichiarazioni delle organizzazioni scientifiche coinvolte sottolineano che il mancato raggiungimento dell'endpoint primario non chiude la strada ai GLP-1 agonisti nella ricerca sull'Alzheimer, ma ridimensiona le aspettative su un loro impiego in monoterapia nella fase sintomatica precoce. La presenza di segnali positivi sui biomarcatori viene interpretata da alcuni esperti come un possibile punto di partenza per future strategie di combinazione, che affianchino ai trattamenti anti-amiloide farmaci mirati ad altri pathway patogenetici, inclusi quelli metabolici e infiammatori. In attesa dei dati completi di EVOKE ed EVOKE+, la lettura dei risultati si inserisce quindi in un contesto più ampio di sviluppo di terapie multidimensionali, in cui l'efficacia clinica dovrà essere dimostrata con endpoint rigorosi e clinicamente significativi.

in collaborazione con neuroinfo.it

Publish or perish: il sistema della ricerca sotto accusa

Una nuova indagine promossa da Cambridge University Press¹ riporta l'attenzione su un tema che attraversa da anni il mondo accademico e dell'editoria scientifica: la necessità di superare il paradigma del *publish or perish*, che continua a premiare la quantità delle pubblicazioni più che la qualità della ricerca. Se ne parla molto e, a parole, sembra che siano tutti d'accordo. Finalmente sembra che qualcosa si muova.

Dai risultati della survey promossa dalla casa editrice universitaria inglese - che ha coinvolto oltre 3.000 ricercatori, editori, finanziatori e bibliotecari di 120 Paesi - emerge che solo un terzo degli intervistati ritiene efficace l'attuale sistema di riconoscimento accademico, mentre il 64% denuncia la scarsa valorizzazione di contributi "invisibili" come il mentoring, la valutazione tra pari o la condivisione dei dati. Per i responsabili dello studio della Cambridge University Press, questi risultati mettono in evidenza una crisi strutturale del sistema delle pubblicazioni scientifiche e la necessità di "rendere meno stringente il legame tra carriera e numero di articoli pubblicati", adottando metriche più ampie e attente alla qualità per valutare il lavoro dei ricercatori.

La survey, che si inserisce nel dibattito internazionale sull'open access, mostra anche una percezione ambivalente della scienza aperta. Se due terzi degli intervistati considerano positiva la transizione verso l'accesso libero alle fonti di conoscenza (segnatamente alle riviste scientifiche) e l'86% auspica un futuro in cui la maggior parte degli articoli sia liberamente consultabile, quasi la metà segnala un aumento dei rischi: più pressione sul sistema di peer review, calo del rigore editoriale, crescita delle pratiche fraudolente e delle disuguaglianze tra istituzioni ricche e quelle dotate di finanziamenti più esigui. Le dinamiche che legano questi aspetti dello scientific publishing evidenziano un problema "di sistema", come messo in evidenza in un libro - "Sul pubblicare in medicina" - che ha recentemente affrontato in modo sistematico questi argomenti.

Come ha commentato Ginny Barbour, co-chair della Declaration on Research Assessment (DORA), «questo report mette in luce quanto siano interconnessi open access, qualità della ricerca, sistemi di valutazione ed equità. La riforma della valutazione non è più un'idea di nicchia, ma una necessità per il futuro della comunicazione scientifica».

L'appello della Cambridge University Press si inserisce così in un movimento più ampio - che include la stessa DORA e la Coalition for Advancing Research Assessment - volta a ridefinire i meccanismi di incentivo e riconoscimento nel mondo della ricerca. Un processo che tocca non solo le istituzioni accademiche, ma anche gli editori, i direttori delle riviste accademiche, gli enti finanziatori e i decisori pubblici, chiamati a promuovere una cultura della qualità, della trasparenza e della responsabilità nella produzione scientifica.

Perché la scienza del futuro non potrà misurarsi solo in numeri di articoli, ma nella capacità di generare conoscenza credibile, condivisa e accessibile.

Bibliografia

1. Publishing futures. Working together to deliver radical change in academic publishing. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2025.
2. De Fiore L. Sul pubblicare in medicina. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2024.

David Frati
in collaborazione con careonline.it