

## Controllo glicemico intensivo e complicanze diabetiche cardiovascolari

Gli studi epidemiologici degli ultimi anni hanno indicato che i pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) sono ad alto rischio di complicanze, soprattutto cardiovascolari, renali e oculari che sono associate all'entità del disturbo dell'equilibrio glicemico valutato mediante la misura della glicemia e del livello dell'emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>). È stato infatti rilevato che l'aumento dell'1% di HbA<sub>1c</sub> si associa all'aumento del 18% del rischio di eventi cardiovascolari, del 12-14% del rischio di *obitus* e del 37% del rischio di retinopatia o di insufficienza renale. Questi dati hanno indotto a ritenere che una netta riduzione del livello di HbA<sub>1c</sub> riduca l'incidenza di queste complicanze. Senonché gli studi condotti per valutare l'efficacia di un controllo glicemico intensivo non hanno dato risultati univoci; ciò nonostante, si è diffusa la tendenza a consigliare di raggiungere valori di HbA<sub>1c</sub> pressoché normali nel trattamento del DM2.

Per stabilire se una strategia di terapia intensiva con l'obiettivo di raggiungere un livello di HbA<sub>1c</sub> normale, cioè inferiore al 6%, consenta di ridurre l'incidenza delle complicanze cardiovascolari in pazienti con DM2, a confronto con una terapia mirante a ridurre l'HbA<sub>1c</sub> soltanto a valori tra 7,0 e 7,9%, è stato condotto uno studio clinico randomizzato su pazienti con DM2 assegnati a ricevere una terapia ipoglicemizzante intensiva mirante ad ottenere un livello di HbA<sub>1c</sub> del 6%, oppure una terapia standard convenzionale mirante a raggiungere un valore di HbA<sub>1c</sub> tra 7,0 e 7,9% (**The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD).**

**Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2545).** I due gruppi di pazienti esaminati sono corrispondenti per numero (5128 contro 5123 soggetti), età (62,5 anni), livello medio di HbA<sub>1c</sub> (8,1%), caratteristiche cliniche e terapeutiche.

I risultati di questo studio sono evidentemente sorprendenti, in quanto hanno indicato che in diabetici con livello medio di HbA<sub>1c</sub> di 8,1%, la strategia di terapia

intensiva mirante a raggiungere un livello di HbA<sub>1c</sub> inferiore al 6% comporta un aumentato rischio di *obitus* per tutte le cause, durante 3,5 anni di studio, a confronto con il trattamento standard convenzionale mirante a raggiungere un'HbA<sub>1c</sub> tra 7,0 e 7,9%. L'aumento relativo di mortalità nel gruppo a terapia intensiva è stato del 22%, con un aumento assoluto dell'1% durante il periodo di studio, con differenze simili nei due gruppi nella mortalità per cause cardiovascolari. Gli autori dichiarano di non essere riusciti a spiegare questa più alta mortalità nel gruppo a terapia intensiva e riferiscono che nel gruppo nel quale è stato rapidamente raggiunto un livello di HbA<sub>1c</sub> del 6,4%, questo è stato mantenuto con l'associazione del trattamento far-

macologico con quello comportamentale. Gli autori ritengono che la differenza tra i due gruppi, per quanto concerne la mortalità, può essere in rapporto alle caratteristiche delle due differenti strategie terapeutiche. Queste caratteristiche sono: 1) livello di HbA<sub>1c</sub> di 6,4% ottenuto con terapia intensiva contro 7,5% nel gruppo con terapia convenzionale, 2) diversa entità della dimensione della riduzione dell'HbA<sub>1c</sub>, 3) differente velocità di questa riduzione (1,4% con terapia intensiva contro 0,6% con quella convenzionale nei primi quattro mesi), 4) modificazioni della terapia nei due gruppi, 5) differente frequenza di episodi ipoglicemici e 6) differente incidenza di effetti collaterali dei farmaci adoperati, alcuni ad alte dosi, e con varie associazioni.

Le differenze nella mortalità tra i due gruppi sono emerse da 1 a 2 anni dopo la randomizzazione, ma viene emarcato che nel gruppo a terapia intensiva, dopo circa 3 anni, è stato notato un decremento, peraltro non significativo, dell'incidenza di infarto non mortale o di ictus non mortale o di *obitus* per cause cardiovascolari, eventi che in questo studio rappresentano punti di riferimento primari. Pertanto gli autori sono indotti a ritenere che, se esiste un beneficio a vantaggio della terapia ipoglicemizzante intensiva, questo richiede anni per manifestarsi, durante i quali può aumentare il rischio di eventi vascolari avversi e che tale problema dovrà essere risolto con futuri ampi studi controllati. A questo proposito gli autori sottolineano che nel loro studio non sono stati presi in considerazione quali vantaggi e quali rischi comportino i vari approcci al trattamento ipoglicemizzante e, in particolare, quale livello di riduzione della glicemia sia ottimale in pazienti con DM2 che hanno un HbA<sub>1c</sub> inferiore a 7,5% e quale livello di HbA<sub>1c</sub> si debba raggiungere nei pazienti che non hanno cardiovasculopatie, né presentano fattori di rischio cardiovascolare.

In linea generale gli autori ritengono che la terapia ipoglicemizzante vada adattata caso per caso, anche in rapporto alle diverse associazioni farmacologiche, al quadro clinico e all'incidenza degli episodi ipoglicemici. È per questi motivi che gli autori ritengono che l'elevata mortalità osservata nel gruppo di diabetici in terapia ipoglicemizzante intensiva richieda una conferma da ulteriori studi clinici controllati.

Uno studio clinico controllato inteso a valutare gli effetti della riduzione del livello dell'HbA<sub>1c</sub> al 6,5% o meno sull'incidenza dei più importanti eventi cardiovascolari in pazienti con DM2 è stato condotto dal gruppo ADVANCE (**The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 358: 2560).**

Sono stati studiati 5571 pazienti assegnati a ricevere terapia ipoglicemizzante intensiva e 5569 pazienti in terapia standard. L'obiettivo perseguito nel primo gruppo è stato quello di raggiungere un livello di HbA<sub>1c</sub> uguale o inferiore al 6,5% mediante trattamento con glicazide a dismissione modificata, a dosi variabili da 30 a 120 mg *pro die*, interrompendo l'uso di altre sulfoniluree; è stato peraltro concessa l'aggiunta, per consiglio del medico, di dosi crescenti di metformina, tiazolidindioni, acarbosio o insulina. Come punto di riferimento primario è stata considerata l'incidenza di un'associazione di eventi macrovascolari (*obitus* per cause cardiovascolari, infarto miocardico non mortale o ictus non mortale) e microvascolari (aggravamento di danno renale, dialisi o terapia sostitutiva renale od *obitus* per cause renali, retinopatia).



Nei 5 anni di durata dello studio si sono verificati eventi micro- e macrovascolari in 2125 partecipanti: 18,1% nel gruppo a terapia intensiva e 20,0% in quello a terapia standard; ciò corrisponderebbe ad avere evitato 1 evento su 52 soggetti in terapia intensiva; in particolare il trattamento intensivo ha determinato una riduzione significativa dell'incidenza delle complicanze microvascolari, ma non di quelle macrovascolari; inoltre non è stata osservata alcuna correlazione fra trattamento antipertensivo e trattamento ipoglicemizzante. Episodi di ipoglicemia grave si sono verificati più frequentemente nei pazienti in terapia intensiva (0,7% / anno contro 0,4% / anno).

Non sono state rilevate significative differenze tra i due gruppi per quanto concerne la mortalità per tutte le cause e quella per cause cardiovascolari. Ciò evidentemente contrasta con i risultati dello studio ACCORD (*loc cit*) nel quale, come gli autori rilevano, il livello di HbA<sub>1C</sub> da raggiungere era simile.

Nello studio ADVANCE nei pazienti del gruppo in terapia intensiva si è verificata la riduzione di un quinto dell'incidenza di nefropatia di nuova insorgenza o del suo aggravamento e una modesta, se pur significativa, riduzione della microalbuminuria. Gli autori danno particolare rilievo a questo risultato, perché le complicanze renali del diabete sono nettamente associate con il rischio di eventi gravi cardiovascolari, insufficienza renale terminale e *obitus*. Per contro non è stata osservata riduzione dell'incidenza della retinopatia o del suo aggravamento.

Come accennato in precedenza, la terapia ipoglicemizzante intensiva non ha mostrato un effetto significativo sulle complicanze macrovascolari del DM2. Tuttavia, secondo gli autori, ciò non esclude un beneficio nei confronti della differenza di risultati prevista nel confronto tra i due schemi di trattamento. Infatti, secondo precedenti studi di altri autori, una riduzione dello 0,7% di HbA<sub>1C</sub> produrrebbe una riduzione di circa un sesto delle complicanze macrovascolari del DM2 (Stettler A, Allemann S, Jüni P, et al. **Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized trials. Am Heart J 2006; 152: 27**). Inoltre, secondo gli autori, sull'incidenza delle complicanze macrovascolari diabetiche influiscono gli eventuali trattamenti con statine, antipertensivi e antiaggreganti.

A questo proposito sono citati i risultati ottenuti nello studio ADVANCE sulla riduzione dell'ipertensione arteriosa, che hanno indicato che la riduzione di 5,6 mmHg di pressione sistolica con l'uso di perindopril e indapamide ha determinato una riduzione del 9% del rischio. (Patel A, ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S, et al. **Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (The ADVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 370: 829**). Pertanto il minore livello di pressione arteriosa conseguito nei pazienti in terapia ipoglicemizzante intensiva può, secondo gli autori, spiegare in parte la riduzione del 10% del rischio cardiovascolare osservata in questo gruppo di pazienti.



**macrovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (The ADVANCE trial): a randomized controlled trial. Lancet 2007; 370: 829**). Pertanto il minore livello di pressione arteriosa conseguito nei pazienti in terapia ipoglicemizzante intensiva può, secondo gli autori, spiegare in parte la riduzione del 10% del rischio cardiovascolare osservata in questo gruppo di pazienti.

Gli autori rilevano che, come ci si attendeva, nel gruppo in terapia intensiva vi è stato un significativo aumento di episodi ipoglicemici (tre addizionali eventi gravi l'anno ogni 1000 pazienti); peraltro più della metà dei pazienti in terapia intensiva sono rimasti esenti da episodi ipoglicemici nel corso dello studio. Gli autori fanno notare, a questo proposito, che la percentuale di pazienti con almeno un episodio ipoglicemico l'anno è stata di un quarto inferiore rispetto a quella di altri noti studi, nonostante il più basso livello di HbA<sub>1C</sub> conseguito in questo gruppo.

Concludendo, gli autori affermano che una terapia ipoglicemizzante intensiva, che comporta l'uso di glicazide a dismissione modificata e di altri farmaci ipoglicemizzanti al bisogno, riduce l'HbA<sub>1C</sub> a un livello medio del 6,5%, senza un aumento della mortalità, e consente di ridurre in maniera significativa l'incidenza dei principali eventi microvascolari, essenzialmente in conseguenza della riduzione della nefropatia; non si è verificata una significativa riduzione delle complicanze macrovascolari, pur non escludendosi un modesto beneficio. Secondo gli autori ciò indica che la prevenzione delle complicanze macrovascolari del diabete richiede un approccio multifattoriale, comprendente il controllo della pressione arteriosa e dell'equilibrio lipidico.

Nel commentare i risultati di questi due studi. Dluhy et al (Dluhy RC, Mac Mahon GT. **Intensive glycem control in the ACCORD and ADVANCE trial. N Engl J Med 2008; 358: 2630**) osservano che essi indicano che il contributo della diminuzione della glicemia alla riduzione dell'incidenza delle complicanze macrovascolari è, almeno nei primi anni di trattamento, minimo e che, sebbene un migliore controllo glicemico protegga dalle complicanze microvascolari, la mancata riduzione di quelle macrovascolari significa che nella patogenesi di queste complicanze esplicano un effetto aggiuntivo fattori di rischio non glicemici, come ipertensione, iperlipidemia e condizioni di ipercoagulabilità. Gli autori osservano pertanto che i risultati di questi studi debbono essere interpretati nel contesto della complessa situazione clinica dei diabetici e che il rischio macrovascolare va affrontato controllando questi fattori.

Per quanto concerne il livello di HbA<sub>1C</sub> da raggiungere, gli autori rilevano che quello più appropriato dovrebbe rimanere il 7% e che un livello inferiore può essere raggiunto nei casi in cui si vuole affrontare il rischio di eventi macrovascolari, adottando peraltro i provvedimenti idonei a evitare eventi avversi. Secondo gli autori il trattamento del diabete deve continuare a comprendere misure di ordine generale, come alimentazione, cessazione del fumo di tabacco, attività fisica, controllo della pressione arteriosa e dell'equilibrio lipidico.

In un altro commento ai risultati degli studi ACCORD e ADVANCE, Cefalu (Cefalu WT. **Glycemic target and cardiovascular disease. N Engl J Med 2008; 358: 2633**) cerca di spiegare le differenze tra i due studi e risponde: 1) probabilmente la differente velocità di riduzione del livello di HbA<sub>1C</sub>, più elevata nello studio ACCORD rispetto allo studio ADVANCE, ha contribuito alle differenti incidenze delle complicanze cardiovascolari, 2) il trattamento farmacologico presenta alcune differenze nei due studi: nello studio ACCORD l'uso dei tiazolidindioni è stato maggiormente adottato rispetto a quello seguito nello studio ADVANCE; in quest'ultimo la terapia è stata basata sulla glicazide a dismissione modificata in oltre il 90% dei pazienti e 3) l'aumento di peso dei soggetti studiati è stato diverso nei due studi: in media 3,5 kg nei pazienti dello studio ACCORD, con un aumento di 10 kg in oltre il 27% dei casi, contro 0,7 kg nello studio ADVANCE; queste differenze potrebbero essere dovute a differenze nel trattamento nutrizionale e nell'attività fisica.

Nel concludere il commento, l'autore si domanda quali possano essere le implicazioni pratiche di questi due studi e risponde: 1) entrambi gli studi indicano che una terapia ipoglicemizzante intensiva non ha un benefico effetto sulle complicanze cardiovascolari e che un controllo glicemico meno intensivo possa essere indicato nei pazienti che hanno frequenti episodi ipoglicemici; 2) l'obiettivo di un livello di HbA<sub>1C</sub> di circa 7% può essere più appropriato in pazienti ad alto rischio, specialmente quando sono adoperati farmaci ipoglicemizzanti ad alte dosi; 3) non è possibile, in base ai risultati di questi studi, estenderli ai diabetici a basso rischio e 4) nonostante che i due studi rappresentino un notevole contributo, non è possibile dare una risposta definitiva al problema dei rapporti tra controllo glicemico e malattie cardiovascolari e, a tal fine, sono necessari ulteriori ampi studi clinici controllati.

Come c'era da attendersi, i due studi ACCORD e ADVANCE hanno destato un vivo interesse con conseguenti interventi intesi a chiarire i non pochi problemi che questi studi hanno suscitato.

Jenny-Avital ER (**Jenny-Avital ER. Intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1519**), riferendosi allo studio ACCORD (*loc cit*), si domanda se i pazienti che hanno ricevuto una terapia ipoglicemizzante intensiva non abbiano presentato una più elevata mortalità a motivo della richiesta di più classi di farmaci assunti per controllare un più alto livello di HbA<sub>1C</sub> e se la più elevata mortalità osservata nel gruppo a terapia intensiva è stata in rapporto al non aver raggiunto il livello desiderato di HbA<sub>1C</sub>: in altri termini, se la "politerapia" adottata in questo gruppo sia responsabile dell'eccesso di mortalità.

Luan e Nguyen (**Luan FL, Nguyen K. Intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1519**) osservano che il largo uso di rosigitazione nel gruppo a terapia intensiva dello studio ACCORD (*loc cit*), di cui è noto l'effetto su peso corporeo, ritenzione di liquido e rischio di insufficienza cardiaca (**Singh S, Locke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosigitazione. JAMA 2007; 295: 1189**) può aver determinato un aumento di mortalità.

Tobey TA (**Tobey TA. Intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1520**) ritiene che le differenze nei risultati ottenuti negli studi ACCORD e ADVANCE (*loc cit*) possano essere spiegate dal più elevato peso corporeo dei pazienti dello studio ACCORD (in media 93 kg contro 77-78 kg).

Parashar A. (**Parashar A. Intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1520**) ritiene che, nello studio ADVANCE, l'incidenza e la progressione della nefropatia nei soggetti diabetici esaminati possano essere state influenzate dal tipo di farmaci antipertensivi studiati e ricordano recenti studi che hanno dimostrato l'effetto nefroprotettivo di ACE-inibitori e di bloccanti il recettore per l'angiotensina (**Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, et al. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. J Am Soc Nephrol 2006; 17: Suppl 2: S153**).

Per lo studio ACCORD rispondono Byington et al (**Byington RB, et al. Intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1520**) ricordando che questo studio ha avuto lo scopo di stabilire se, facendo riferimento a un livello di HbA<sub>1C</sub> < 6%, è possibile ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, a confronto con una terapia mirante a ottenere un livello di HbA<sub>1C</sub> tra 7 e 7,9% in pazienti con diabete di tipo 2 stabilizzato.

Gli autori riconoscono che l'esame delle analisi dirette a determinare gli effetti delle varie componenti del trattamento sugli esiti (in particolare la mortalità) sono rese difficili delle modificazioni sia della terapia, sia delle stesse caratteristiche dei pazienti che possono essersi verificate dopo la randomizzazione. Allo scopo di risolvere questi problemi gli autori stanno eseguendo sistematiche indagini di prossima pubblicazione.

Per lo studio ADVANCE rispondono Patel et al (**Patel A, et al. Intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008; 359: 1521**) soffermandosi sulle differenze nei vari farmaci antipertensivi sottolineate da Parashar (*loc cit*) e rilevano che recenti studi non hanno dimostrato differenze nell'effetto dell'uso di questi farmaci in gruppi di pazienti randomizzati; citano ad esempio una recente analisi che ha indicato che: 1) gli ACE-inibitori sono efficaci nel 43,1% di pazienti in terapia intensiva e nel 42,9% di quelli in terapia convenzionale, 2) i bloccanti il recettore per l'angiotensina sono efficaci nel 5,5% di pazienti in terapia intensiva e nel 5,4% di quelli in terapia convenzionale, 3) i beta-bloccanti sono efficaci nel 24,3% in terapia intensiva contro il 24,7% in terapia convenzionale, 4) i calcio-antagonisti nel 30,6% contro il 31,0% e 5) diuretici tiazidici o tiazido-simili nel 14,4% contro il 14,2% (**Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. Arch Intern Med 2005; 165: 1410**).

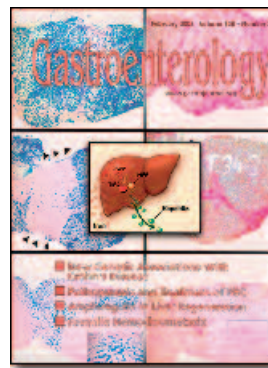
## Confronto tra le prove per la ricerca del sangue occulto nelle feci

Per lo screening del carcinoma colon-rettale (CCR) è tuttora diffusa la ricerca di sangue occulto nelle feci mediante la prova con guaiaco (G-FOBT, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "guaiac-based fecal occult blood test"), nonostante non sia specifica per il sangue umano. Un'alternativa a questa prova è la prova immunochimica per il sangue occulto nelle feci (I-FOBT): "immunochemical fecal occult blood test", che è specifica per il sangue umano, come confermato da recenti studi (**Levi Z, Rozen P, Hazazi R, et al. A quantitative immunochemical occult blood test for colorectal neoplasia. Ann Intern Med 2007; 146: 244**). Un diretto confronto tra i due metodi è stato eseguito su soggetti ad alto rischio di CCR o su pazienti con diagnosi di CCR.

Recentemente le due prove sono state confrontate con criterio random in una popolazione olandese di età compresa tra 50 e 75 anni (**van Rossum LG, van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and immunochemical fecal occult blood**

**tests for colorectal cancer in a screening population. Gastroenterology 2008; 135: 82**).

Gli autori riferiscono che questo studio ha dato risultati "interessanti", perché è stato osservato che la specificità per adenomi e carcinomi avanzati è stata significativamente inferiore con la prova I-FOBT rispetto alla G-FOBT, ma che la sensibilità è stata significativamente superiore con la prova I-FOBT.



Conseguentemente un numero 3 volte superiore di soggetti con adenoma avanzato e più di 2 volte superiore di soggetti con carcinoma sono rimasti non diagnosticati con la G-FOBT a confronto con la I-FOBT; il valore predittivo delle due prove è stato comparabile. È stato inoltre rilevato che il confronto diretto tra le due prove ha mostrato una partecipazione significativamente più alta con la I-FOBT, le cui ragioni, secondo gli autori, non sono ancora chiare e non sono state finora oggetto di studio.

Gli autori ricordano che tuttora sono motivo di discussione le modalità di screening delle lesioni colon-rettali “rilevanti” e che le prove oggi disponibili presentano specificità e sensibilità che gli autori ritengono “subottimali”. Essi ricordano inoltre che attualmente la prova ideale (il cosiddetto “gold standard”) per il CCR è la colonscopia, che peraltro è un metodo spesso disagiata per il paziente, non scevro da complicanze; inoltre la sigmoidoscopia non serve per identificare lesioni del colon destro.

Gli autori concludono affermando che il confronto diretto tra G-FOBT e I-FOBT non rivela differenze significative nel numero di coloscopie necessarie per rivelare la presenza di un CCR; tuttavia, nella loro esperienza, le percentuali di partecipazione dei soggetti e di identificazione di adenomi avanzati e di carcinomi sono state significativamente più alte con la I-FOBT a confronto con la G-FOBT; essi ritengono, infine, che la G-FOBT sottostimi in maniera significativa la prevalenza di queste lesioni rispetto alla I-FOBT.

Le attuali conoscenze sulla sequenza adenoma-carcinoma del colon che hanno evidenziato la rilevanza di specifiche alterazioni genetiche, che danno luogo alla caratteristica progressione istopatologica dalla preneoplasia alla neoplasia, hanno indotto a studiare esami diagnostici basati sulla biologia molecolare. Pertanto sono state sperimentate tecniche di identificazione e separazione del DNA che hanno condotto all'introduzione di una prova di ricerca del DNA fecale nello screening del carcinoma del colon (**Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, et al. Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal cancer screening in an average-risk population. N Engl J Med 2004; 351: 2704**).

Un confronto tra la FOBT e una prova al DNA (SDT-1, già studiata da Imperiale et al, *loc cit*) per l'identificazione di neoplasie evidenziate con i metodi di screening, è stato condotto su 4482 pazienti adulti a rischio medio di CCR. Inoltre gli autori hanno valutato un'altra prova con DNA fecale (SDT-2) che si avvale di un più ampio spettro di marcatori biologici (**Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. Ann Intern Med 2008; 149: 441**).

Gli autori hanno osservato che la prova per il DNA fecale SDT-1 non fornisce significativo vantaggio rispetto alle tradizionali prove per la ricerca di sangue occulto nelle feci per quanto riguarda lo screening del CCR. Per contro, la prova per il DNA fecale SDT-2 basata sull'identificazione dei geni *APC*, *K-ras* e vimentina metilata, ha dato una percentuale di identificazione di CCR “significativamente” più elevata rispetto alla prova SDT-1. Gli autori sottolineano che analoga più alta percentuale di identificazione la prova SDT-2 ha fornito per lo screening di adenoma, con evidente vantaggio per la prevenzione. È inoltre da segnalare che, mentre le prove FOBT identificano un numero di lesioni prossimali minore di quello delle lesioni distali, la prova SDT-2 non è apparsa influenzata dalla localizzazione delle lesioni.

Gli autori si soffermano sull'importanza di rivelare la presenza di adenomi nello screening del CCR e riferiscono in proposito che, nella loro esperienza con l'uso del-

la colonscopia come criterio standard, la prova SDT-2 ha identificato un numero di adenomi di  $\geq 1$  cm tre volte maggiore della SDT-1 e 3 volte maggiore delle FOBT. Inoltre, a confronto con la SDT-1, tutti i marcatori biologici della SDT-2 sono comparsi più precocemente nel corso della progressione da adenoma a carcinoma.

Gli autori sottolineano che risultati positivi in soggetti colonscopicamente normali sono risultati più frequenti con la prova SDT-2 che non con le prove FOBT e ritengono che ciò può spiegarsi con la più alta positività che è stata osservata in persone anziane, dovuta all'aumento, con l'età, della mutazione *K-ras* e della vimentina metilata e con l'aumento delle alterazioni del DNA con l'avanzare degli anni.

Nel concludere, gli autori, pur ritenendo che la prova SDT-2 presenti una maggiore sensibilità nell'identificazione di adenomi e CCR, osservano che non possono al momento esprimersi sulla specificità di questa prova e che la moderna tecnologia di indagine molecolare potrà evolversi consentendo un progresso in questi metodi di screening.

Nel commentare i risultati di Ahlquist et al. (*loc cit*) Chung (**Chung DC. Stool DNA testing and colon cancer prevention: another step forward. Ann Intern Med 2008; 149: 509**) riconosce che le prove del DNA fecale sono ancora imperfette; tuttavia è giustificato un ottimismo in alcuni perfezionamenti delle tecniche, come la “BEA-Ming technology” che consente di identificare le mutazioni del DNA nel 92% dei casi di CCR (**Diehl F, Schmidt K, Durkee KH, et al. Analysis of mutations in DNA isolates from plasma and stool of colorectal cancer patients. Gastroenterology 2008; 135: 489**). Inoltre, secondo l'autore, potranno avere importanza future modificazioni dei metodi di conservazione dei campioni di feci da esaminare, al fine di accrescere la stabilità del DNA.

### Gastroenterite infettiva acuta e rischio di malattie infiammatorie intestinali

La gastroenterite infettiva (GEI) è, nella maggioranza dei casi, una malattia digestiva acuta di breve durata, evolvente senza complicanze. Tuttavia, in alcuni casi gli agenti infettivi che ne sono responsabili possono causare molte condizioni patologiche secondarie, come sindrome di Guillain-Barré, sindrome di Reiter, sindrome dell'intestino irritabile (IBS, secondo l'acronimo d'uso internazionale, “irritable bowel syndrome”); negli anni più recenti è stata segnalata l'insorgenza di malattie infiammatorie intestinali (IBD: “inflammatory bowel disease”).

Recentemente è stato condotto uno studio clinico controllato per valutare il rischio di IBD in soggetti con GEI documentata (**Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, et al. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2008; 135: 781**).

Gli autori, confermando precedenti ricerche di altri autori (**Garcia-Rodriguez LA, Ruigomez A, Panes J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2006; 130: 1588**), hanno osservato che il rischio di IBD, aumenta quando si è verificato in precedenza un episodio di GEI e che tale rischio è maggiore per la malattia di Crohn (MC) che per la colite ulcerosa (CU).

Gli autori osservano che la patogenesi delle IBD comprende una complessa interazione tra fattori ambientali (come le condizioni igieniche e il fumo), predisposizione genetica, etnia, lesioni microbiche e alterata regolazione immunitaria, cosicché queste malattie possono conseguire a un'infezione intestinale che alteri la barriera intestinale, esponendo la parete intestinale all'azione della microflora e perturbando le risposte immunitarie adattative e innate.

Gli autori ritengono che la differenza nel rischio tra MC e CU associato a precedente GEI possa essere dovuta, nella MC, all'elevata quantità di defensine, prodotta dalle cellule di Paneth, che come noto esplicano un ruolo importante nella difesa dai patogeni intestinali e che pertanto possono rappresentare un fattore importante nella patogenesi. In queste condizioni un ruolo importante può essere inoltre rappresentato da varianti genetiche, alcune delle quali associate a processi di alterata autofagia che influenzano le risposte immunitarie all'azione dei patogeni.

In questa ricerca è stato anche rilevato un effetto differente sulla predisposizione al rischio di IBD dopo un episodio di GEI in rapporto alla situazione di educazione scolastica del paziente, con un effetto protettivo per la MC, ma predisponente per la CU.

Gli autori hanno inoltre rilevato che i soggetti con precedenti diagnosi di IBS sono a più alto rischio di IBD. A questo proposito gli autori ricordano che è stato sostenuto che IBS e IBD rappresentano modalità di presentazione clinica di un unico spettro fisiopatologico che può spiegare la frequente sovrapposizione del quadro clinico tra le due sindromi; inoltre, secondo questi concetti, i sintomi di IBS rappresenterebbero una condizione infiammatoria subclinica e una attivazione immunitaria che precedono la manifestazione dell'IBD (**Bercik P, Verdu EF, Collins SM. Is irritable bowel syndrome a low-grade inflammatory bowel disease? Gastroenterol Clin North Am 2005; 34: 235**).

### Uso dei broncodilatatori nella broncopneumopatia cronica ostruttiva con prevalente enfisema

Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'utilità dei farmaci broncodilatatori nella broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ma si discute se questi farmaci siano efficaci anche nei pazienti appartenenti al fenotipo con prevalente enfisema, in quanto il loro effetto potrebbe essere limitato, in queste condizioni, perché essi agiscono direttamente sulle vie aeree e meno sul processo distruttivo del parenchima polmonare che dà luogo alla perdita dell'elasticità che è alla base dell'enfisema. Peraltro, nella pratica medica, molti pazienti con BPCO e anche con enfisema traggono vantaggio dai broncodilatatori. A questo proposito, a motivo della progressiva natura dell'enfisema, recenti linee guida consigliano un trattamento graduale nei pazienti con enfisema, associando broncodilatatori di differenti classi farmacologiche (**Celli BR, Mac Nee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J 2004; 23: 932**).

I problemi legati all'uso dei broncodilatatori nella BPCO, anche in presenza di enfisema, sono stati oggetto di una revisione critica, con l'obiettivo di discutere le caratteristiche farmacologiche dei vari broncodilatatori usati nella BPCO con prevalente enfisema e le varie associazioni intese a ottimizzare il trattamento (**Diaz PT, Brun AS, Ezzie ME, et al. Optimizing bronchodilator therapy in emphysema. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 501**).

Gli autori rilevano che, sebbene i pazienti con BPCO in fase iniziale con lieve sintomatologia possano essere trattati al bisogno con broncodilatatori a breve durata d'azione, tuttavia vi è sempre più diffuso consenso a usare broncodilatatori ad azione prolungata per inalazione, come i beta<sub>2</sub>-agonisti salmeterol e formoterol e l'anticolinergico tiotropium, come terapia di prima scelta. Gli effetti benefici di questi farmaci includono il miglioramento dei sintomi respiratori e del flusso nelle vie aeree, la ri-

duzione della frequenza delle riacutizzazioni, il miglioramento della resistenza allo sforzo e della qualità di vita.

Gli autori citano recenti linee guida che consigliano l'aggiunta di uno o più broncodilatatori ad azione prolungata nelle forme "moderate" di BPCO, lasciando la scelta del farmaco alla risposta del singolo caso (**Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary: Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256**). In questi casi l'aggiunta di teofillina è relegata in terza linea in ragione del suo relativamente debole effetto broncodilatatore. Gli autori rimarcano l'importanza della scelta del farmaco caso per caso, data la nota variabilità di risposta dei pazienti.

Gli autori si soffermano sull'importanza dell'iperinflazione, caratterizzata da ridotta capacità inspiratoria e da aumento del volume residuo, che sono i due momenti determinanti della dispnea nei pazienti con BPCO con prevalente enfisema, nei quali l'uso dei broncodilatatori si è dimostrato utile nel ridurre sia l'iperinflazione a riposo sia quella dopo sforzo o dinamica.

Una particolare attenzione gli autori dedicano alle associazioni terapeutiche nei pazienti con BPCO e prevalente enfisema. Per quanto riguarda l'associazione di beta-agonisti con anticolinergici a breve durata d'azione gli autori rilevano che, sebbene risulti che tale associazione consente un miglioramento della funzione respiratoria più evidente dell'uso di una monoterapia, pur tuttavia l'emivita relativamente breve di questi farmaci non ne consiglia l'uso prolungato. Per contro, l'associazione di beta-agonisti a lunga durata d'azione con anticolinergici a breve durata d'azione ha mostrato di consentire un miglioramento della funzione polmonare più evidente della monoterapia e dell'associazione con beta-agonisti a breve durata d'azione. Infine l'associazione di beta-agonisti e anticolinergici ad azione prolungata ha determinato una riduzione del volume espiratorio massimo nel primo secondo (VEMS o FEV<sub>1</sub>: "forced expiratory volume in 1 second") maggiore che con monoterapia, unitamente a una maggiore tollerabilità. Gli autori ritengono, tuttavia, che su questo punto siano necessari ulteriori ampi studi al fine di stabilire, oltre all'efficacia di questa associazione, il suo effetto sul decorso clinico complessivo della malattia e sulla qualità di vita. Gli autori si soffermano anche sull'uso della teofillina nella BPCO con prevalente enfisema e citano i risultati di recenti studi che hanno indicato che l'aggiunta di teofillina a beta-agonisti e anticolinergici può determinare un significativo miglioramento del VEMS e della dispnea (**Cazzola M, Gabriella MM. The additive effect of theophylline on a combination of formoterol and tiotropium in stable COPD: a pilot study. Respir Med 2007; 101: 957**). Anche in questo caso gli autori ritengono necessari ulteriori studi clinici.

Nel concludere la loro rassegna, gli autori rimarcano che gli studi clinici degli ultimi anni hanno indicato che anche i pazienti con BPCO e prevalente enfisema presentano una "significativa" patologia delle piccole vie aeree e molti mostrano alla spirometria una reversibilità della broncocostrizione, giustificando l'uso di broncodilatatori anche in queste condizioni.

