- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.119.241 Fri, 03 May 2024, 13:16:32

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA

Vol. 100, N. 11, Novembre 2009
Pagg. 521-524

Informazioni: dalle riviste

Obesità e rischio di diverticolite e di sanguinamento da diverticoli

L'obesità è un riconosciuto fattore di malattia e molte patologie digestive sono associate all'obesità, come cirrosi, litiasi biliare, reflusso gastroesofageo e carcinomi dell'esofago, del colon e del pancreas (**Overweight, obesity and health risk. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Arch Intern Med 2000; 160: 898**). Negli anni più recenti è stata osservata una prevalenza di obesità nei pazienti con malattia diverticolare, specialmente uomini di età inferiore ai 40 anni (**Rosemar A, Angeras A, Rosengren A. Body mass index and diverticular disease: a year follow-up study in men. Dis Colon Rectum 2008; 51: 450**).

Un ampio studio clinico prospettivo su 47.228 uomini di età compresa tra 40 e 75 anni, seguìti per 18 anni, è stato recentemente condotto per valutare la correlazione tra indice di massa corporea (BMI: "body mass index"), circonferenza addominale alla cintola e rapporto tra questa e la circonferenza all'anca (WHR: "waist-hip ratio") e incidenza di diverticolite e sanguinamento da diverticoli (**Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, et al. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. Gastroenterology 2009; 136: 115**).

È stato osservato che il BMI è indipendentemente associato con il rischio di diverticolite e di sanguinamento da diverticoli e che una associazione positiva esiste tra sovrappeso, circonferenza addominale e WHR, indicando che il grasso corporeo è un fattore di complicanze diverticolari. Gli autori sottolineano che, al momento attuale, non sono chiaramente definiti i meccanismi biologici mediante i quali l'obesità accresce il rischio di complicanze diverticolari. È noto, tuttavia, che il tessuto adiposo secerne citochine implicate nei processi infiammatori locali e generalizzati (**Shoelson SE, Herrero L, Naaz A. Obesity, inflammation and insulin resitance. Gastroenterology 2007; 132: 2169**), e pertanto l'obesità può favorire o precipitare un'infiammazione diverticolare. Inoltre è stato segnalato che la flora microbica intestinale dell'obeso differisce da quella dell'individuo normale, inducendo a ritenere che alterazioni della microflora intestinale possano esplicare un ruolo nello sviluppo di diverticoli in soggetti obesi (**Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, et al. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. Nature 2006; 444: 1022**). Altri meccanismi con i quali l'obesità può contribuire alla comparsa di sanguinamento diverticolare sono le alterazioni dell'integrità vascolare osservate in obesi.

Gli autori hanno osservato che il WHR è associato significativamente alle complicanze diverticolari e che questo rapporto costituisce un indicatore della situazione del grasso viscerale più valido del BMI, qualora si tenga presente che il grasso viscerale è metabolicamente più attivo del grasso sottocutaneo; del resto, come sottolineano gli autori, il BMI non consente di differenziare il grasso della massa grassa da quello della massa magra.

Concludendo, gli autori ritengono che l'obesità e, in particolare, l'obesità centrale, si associa ad aumentato rischio di diverticolite e di sanguinamento diverticolare e rimarcano che questo rischio è più evidente per quest'ultima complicanza nella malattia diverticolare.

A cura di Giuliano Rossi.

Sugli effetti del fumo passivo sulla funzione polmonare

Negli ultimi anni un accresciuto interesse è stato attratto sui dannosi effetti del fumo di tabacco cosiddetto "passivo" ("secondhand smoke" [SHS], secondo la terminologia in lingua inglese). È stato infatti calcolato che, ad esempio, oltre 126 milioni di americani e 130 milioni di cinesi adulti non fumatori sono quotidianamente esposti a SHS, oltre a circa 700 milioni di bambini e 50 milioni di donne in periodo di gravidanza. È da rilevare che è stato affermato che soltanto l'esposizione *cronica* a SHS rappresenta un rischio e che non vi sono basi scientifiche per sostenere che una breve e transitoria esposizione a SHS comporti un significativo rischio per la salute nei non fumatori. Questa opinione è, almeno in parte, dovuta al fatto che gli studi sugli effetti del SHS sono stati prevalentemente basati su studi longitudinali mentre poche ricerche sono state condotte per valutare sperimentalmente gli effetti acuti e a breve termine dell'SHS e per chiarire i meccanismi patogenetici di questi effetti (**van der Vaart H, Postma DS, Timens W, et al. Acute effects of cigarette smoking on inflammation in healthy intermittent smokers. Respir Res 2005; 6: 22**).

Recenti ricerche hanno indicato che molte condizioni pneumologiche croniche sono spesso conseguenza di processi di lunga durata che possono essere iniziati da brevi esposizioni a SHS; è stato infatti osservato che, subito dopo l'inizio di tale esposizione, si verifica una rapida e intensa sovraregolazione della produzione di fattori di crescita e di procollageno di tipo 1 nelle piccole vie aeree (**Churg A, Tai H, Coulthard T, et al. Cigarette smoke drives small air way remodelling by induction of grow factors in the airwall. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 1327**). Inoltre è noto che l'inalazione di fumo di tabacco determina chemioreflessi polmonari acuti polmonari acuti, caratterizzati da apnea, bradicardia e ipotensione dovute ad attivazione delle fibre polmonari C (**Widdicombe J, Lee LY. Airway reflexes, autonomic function and cardiovascular responses. Environ Health Perspect 2001; 109: 579**). Queste osservazioni hanno trovato conferma in studi sperimentali che hanno indicato che anche brevi esposizioni a SHS possono causare alterazioni di vari meccanismi fisiologici cardiovascolari (endocrini e immunologici) e determinare aumento delle citochine proinfiammatorie che può causare una riacutizzazione di broncopneumopatie croniche e infatti l'SHS è frequentemente associato ad aumento della frequenza di queste condizioni. Tuttavia il preciso effetto dell'SHS sull'apparato respiratorio e sulla produzione di citochine è ancora oggetto di discussione.

Recentemente è stato condotto uno studio incrociato randomizzato per valutare la funzione polmonare e la risposta delle citochine prima e a 0,1 e 3 ore dopo 1 ora di moderata esposizione a SHS (**Flouris AD, Metsios GS, Carillo AE, et al. Acute and short-term effects of secondhand smoke on lung function and cytokine production. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179: 1029**).

Sono stati esaminati 16 adulti (8 donne) non fumatori, misurando cotinina sierica e urinaria, funzione polmonare, citochine IL-4, IL-5 e IL-6, fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-α) e interferone gamma (IFN-γ).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.119.241 Fri, 03 May 2024, 13:16:32

È stato osservato che 1 ora di moderata esposizione a SHS produce un "significativo" decremento della funzione polmonare, valutata mediante misura di capacità vitale forzata [FVC], volume espiratorio massimo al primo secondo [VEMS o FEV_1], rapporto VEMS/FVC, picco di flusso espiratorio [PEF] e massimo flusso espiratorio [MEF]; è stato notato inoltre un marcato aumento della maggioranza delle citochine misurate. Gli autori rimarcano inoltre, che mentre gli effetti indotti dall'SHS sulla funzione polmonare sono in gran parte receduti entro 60 min, la concentrazione delle citochine è persistita elevata per almeno 3 ore dall'esposizione a SHS.

Gli autori hanno rilevato che le modificazioni prodotte dall'SHS su VEMS e rapporto VEMS/FVC sono state simili a quelle che si osservano nei fumatori, anche se con lievi differenze nel rapporto VEMS/FVC (0,74 vs 0,70), mente le modificazioni dell'MEF a 75%, 50% e 25% hanno presentato una curva MEF-volume convessa rispetto al volume con incremento nella fase tardiva dell'espirazione; gli autori sottolineano che questi aspetti sono caratteristici di malattie ostruttive, come fibrosi cistica, asma bronchiale e bronchiolite dei bambini (**Zach MS. The physiology of forced expiration. Paediatr Respir Rev 2000; 1: 36**) e confermerebbero le osservazioni di associazione tra SHS acuto e bronchite cronica.

Secondo gli autori il meccanismo patogenetico della limitazione del flusso aereo da loro osservata dopo esposizione a SHS (all'ora 0) potrebbe essere in relazione all'irritazione prodotta dal fumo sulle vie aeree, come rilevato da altri autori che hanno segnalato che il fumo di sigaretta dà luogo a irregolarità delle dinamica respiratoria, riflesso della tosse e broncocostrizione attraverso l'attivazione delle vie afferenti vagali. Si sottolinea inoltre che recenti studi hanno indicato che l'SHS causa un rapido incremento della produzione di fattori di crescita nella parete delle piccole vie aeree attraverso un meccanismo ossidativo (Churg et al, *loc cit*). Gli autori ritengono, in proposito, che l'iniziale risposta al fumo di tabacco possa riflettere una diretta induzione di fattori di crescita che determina il rimodellamento delle vie aeree. Gli autori ritengono inoltre che una rilevante parte nella patogenesi della limitazione del flusso aereo causata dall'SHS sia costituita dalla fibrosi e dall'ispessimento delle pareti delle vie aeree, in particolare nel compartimento subepiteliale delle piccole vie aeree, sebbene rimanga ancora da determinare il preciso effetto del rimodellamento sull'ostruzione delle vie aeree (Churg et al, *loc cit*).

Per quanto riguarda l'aumento di marcatori dell'infiammazione indotto dall'SHS gli autori hanno rilevato l'aumento di IL-5, IL-6 e INF-γ dopo esposizione a SHS è apparso correlato al marcato decremento di VEMS e di VEMS/FVC, confermando l'associazione tra marcatori dell'infiammazione e VEMS e sottolineando che queste alterazioni sono associate ad elevato rischio di mortalità cardiovascolare nei non fumatori. Inoltre il rilievo di persistenza di elevati livelli di citochine per almeno 3 ore dopo l'esposizione a SHS indicherebbe l'esistenza di un'infiammazione cronica di lieve intensità nei soggetti esposti a SHS e ciò appare evidente soprattutto nei riguardi dell'aumento di IFN-γ che è correlato alle broncopneumopatie ostruttive e all'asma bronchiale.

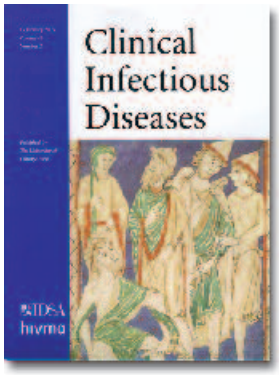
Gli autori concludono le loro osservazioni riferendo che il fautori del fumo di tabacco ritengono che la sua abolizione non sia necessaria perché, in quelle poche regioni dove il fumo è stato posto sotto controllo non si è determinato una riduzione dei suo danni. Secondo gli autori si tratta di un "illusione" che si accompagna al "mito dannoso" secondo cui non vi sono basi scientifiche che dimostrino che una "breve, acuta e transitoria" esposizione a fumo passivo rappresenti un pericolo per i non fumatori. Ovviamente gli autori dissentono da questi punti di vista, facendo rilevare che, oltre a precedenti ricerche che hanno segnalato gli effetti acuti dell'SHS, il loro studio ha indicato che le alterazioni della funzione polmonare e l'aumento delle citochine infiammatorie, da loro segnalati, non sono stati osservati dopo intensa e prolungata esposizione a SHS, ma dopo breve esposizione che essi ritengono riproduca quella che può verificarsi nei bar e nei ristoranti.

Batteriuria asintomatica associata a cateterismo

Da alcuni anni è stato notato un aumento dell'incidenza delle infezioni urinarie associate a cateterismo (IUAC), che traggono origine dall'ingresso di batteri nelle vie urinarie attraverso il catetere; la formazione di biofilm sul catetere prolunga la presenza di batteri nelle vie urinarie (vedi questa Rivista, vol. 94, pag. 537, dicembre 2003). Nelle persone che hanno un catetere urinario la frequenza di batteriuria varia da circa il 3 a 10% al giorno. Tuttavia, nella maggioranza dei casi, non compaiono sintomi e sono rare le complicanze, anche se la presenza di IUAC indica generalmente un'infezione subclinica non riconosciuta.

È sorta una certa confusione nella definizione di IUAC, in quanto in molti studi sulla prevenzione di queste infezioni, sia sintomatiche che asintomatiche, il rilievo di batteriuria è considerato come marcatore di IUAC e indice del futuro decorso. Pertanto è stata avvertita la necessità di distinguere queste infezioni in sintomatiche e asintomatiche e l'Infectious Diseases Society of America ritiene che il trattamento antibiotico di una batteriuria asintomatica non possa essere utile nei soggetti adulti e consiglia il trattamento soltanto per le donne in gravidanza e per i pazienti che debbono avere procedure urologiche (**Nicolle L, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis 2005; 40: 643**). Questa distinzione è stata ritenuta necessaria perché il trattamento antibiotico di una batteriuria asintomatica può facilitare l'emergenza di una flora antibiotico-resistente e non eradica i biofilm (**Nicolle L. Catheter-related urinary tract infection. Drugs Aging 2005; 22: 627**).

L'esperienza clinica, indicante che in molti casi di IUAC il trattamento antibiotico è inappropriato perché si tratta di una batteriuria asintomatica associata a cateterismo (BAAC), ha indotto a studiare l'estensione del problema che deriva dal non distinguere tra IUAC e BAAC (**Cope M, Cevallos ME, Cadle RM, et al. Inappropriate treatment of catheter-associated asymptomatic bacteriuria in a tertiary care hospital. Clin Infect Dis 2009; 48: 1182**).



Gli autori definiscono IUAC la presenza di almeno uno dei seguenti segni e sintomi, in assenza di altre cause: temperatura ≥37,8 °C, minzione imperiosa, disuria, dolorabilità sovrapubica, pollachiuria, alterazione dello stato mentale, ipotensione, in paziente che all'urinocoltura presenta $\geq 10^4$ unità formanti colonie per mL (cfu, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "colony forming units").

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.119.241 Fri, 03 May 2024, 13:16:32

È stata definita BAAC una condizione caratterizzata da positività dell'urinocoltura (≥10^4 cfu/mL) in assenza di sintomi o segni propri di una IUAC, a meno che questi siano dovuti ad altra causa. Gli autori dichiarano di avere scelto il valore limite dei 10^4 cfu/mL invece di quello di 10^5 cfu/mL usato in altri studi ritenendo che questo più basso valore limite sia più utile per riconoscere quanti più casi di batteriuria possibile.

Nel corso dei 3 mesi di studio sono stati osservati 280 pazienti con batteriuria associata a cateterismo. Ciò nonostante, circa un terzo di questi soggetti sono stati trattati, secondo gli autori inappropriatamente, con antibiotici; in altri termini 169 episodi di batteriuria sono stati trattati come IUAC, ma 53 (il 31%) erano in realtà BAAC. Gli autori hanno rilevato che i pazienti più anziani, quelli con presenza di batteri gram-negativi e con più alto numero di leucociti nelle urine sono stati quelli che sono stati inappropriamente trattati con antibiotici per una BAAC. A questo proposito gli autori ritengono che in tali casi la decisione di trattare con antibiotici una BAAC sia stata determinata dall'impressione che il medico curante si è fatta delle condizioni del paziente o da quanto sia ritenuta pericolosa una batteriuria. Comunque, sia nella loro casistica che in altri studi (Nicolle et al, *loc cit*), questi inappropriati trattamenti non hanno dato beneficio con l'eradicazione della batteriuria. A questo riguardo gli autori riferiscono che nel loro studio sono stati osservati tre casi di colite da *Clostridium difficile* conseguenti alla terapia antibiotica e in due di questi l'antibiotico era lo stesso usato per la BAAC.

Gli autori sottolineano che molti episodi, da loro classificati come IUAC sulla base della presenza di febbre, sono stati in seguito riconosciuti come dovuti ad altre infezioni, ad esempio polmonite, e pertanto vanno considerati BAAC. È inoltre probabile che alcuni casi di batteriuria considerati BAAC, siano stati in seguito diagnosticati come IUAC. Inoltre in questo studio è stata rilevata una scarsa aderenza alle misure consigliate per incoraggiare a non trattare la batteriuria asintomatica.

Nel concludere, gli autori ritengono che, per proporre linee guida che comportino il non trattamento della batteriuria asintomatica, siano necessari studi intesi a valutare una strategia di interventi che siano adeguati alle reali condizioni dei pazienti, migliorando nel contempo la qualità dell'assistenza.

Contraccolpo acido dopo sospensione della terapia con inibitori della pompa protonica

Negli ultimi anni si è verificato un notevole e progressivo aumento dell'uso di farmaci inibitori della pompa protonica (PPI, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "proton-pump inhibitors") prescritti principalmente, anche secondo criteri empirici, per sintomi dispeptici. Come è noto il trattamento continuo con PPI è indicato nelle forme gravi della malattia da reflusso gastroesofageo o nella profilassi di pazienti che debbono continuare un trattamento con farmaci antinfiammatori non steroidei. Tuttavia recenti studi hanno indicato che fino al 33% dei pazienti che iniziano un trattamento con PPI lo proseguono in assenza di evidenti indicazioni e inoltre che spesso è difficile per il medico curante ottenere una riduzione o una sospensione. Una causa frequente di ripresa di questa terapia è la ricorrenza di sintomi attribuibili a ipersecrezione acida gastrica che si verifica dopo la sospensione dei PPI. In proposito, in alcuni studi è stato osservato che una terapia con PPI prolungata per più di 8 settimane determina una accresciuta capacità di secernere acido gastrico dopo la sospensione del farmaco, soprattutto nei soggetti *Helicobacter pylori*-negativi (**Hunfeld NG, Geus WP, Kuipers EJ. Systematic review: rebound acid hypersecretion after therapy with proton-pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2007; 25: 39**). Questa ipersecrezione acida di contraccolpo, definita come aumento della secrezione acida gastrica a livelli superiori a quelli precedenti il trattamento, si osserva entro 2 settimane dopo la sospensione del trattamento e potrebbe, in via teorica, provocare sintomi ad essa correlati, come pirosi, rigurgito acido o dispepsia, che potrebbero indurre a riprendere la terapia. Si ritiene che questo fenomeno sia dovuto al notevole aumento del pH gastrico causato dal blocco determinato dai PPI, che stimola la secrezione compensatoria di gastrina, la quale a sua volta induce una condizione ipersecretoria di acido gastrico o anche un'ipertrofia delle cellule enterocromaffino-simili, indicata dall'aumento del livello di cromogranina A (CgA) cui consegue un'aumentata stimolazione della secrezione di acido gastrico che si verifica in occasione della sospensione della terapia con PPI (**Laine L, Ahnen D, Mc Clain C, et al. Review article: potential gastrointestinal effects of long-term acid suppression with proton pump inhibitors. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 651**).

Uno studio clinico randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo è stato condotto su 120 soggetti sani volontari al fine di determinare la rilevanza clinica del fenomeno di ipersecrezione acida di contraccolpo e per stabilire se un trattamento a lungo termine con PPI venga a creare una situazione che renda necessaria la continuazione del trattamento, con le conseguenze che ne possono derivare (**Reimer C, Søndergaard B, Hilsted L, et al. Proton-pump inhibitor therapy induces acid-related symptoms in healthy volunteers after withdrawal of therapy. Gastroenterology 2009; 137: 80**). I soggetti studiati sono stati randomizzati a placebo per 12 settimane oppure a 8 settimane di esomeprazolo (40 mg/die) seguite da 4 settimane con placebo; i controlli sono stati eseguiti definendo clinicamente rilevanti sintomi correlati all'acido la pirosi, il rigurgito acido o la dispepsia. Quali indici indiretti della soppressione acida gastrica sono stati misurati i livelli sierici di gastrina e di CgA alle settimane 0, 4, 8 e 12.

Gli autori riferiscono che i risultati ottenuti indicano e confermano l'ipotesi che il fenomeno di contraccolpo ha una significativa rilevanza clinica. Infatti il trattamento per 8 settimane con un PPI provoca una sintomatologia correlata all'acidità gastrica, quale pirosi, rigurgito acido e dispepsia, una volta sospeso il trattamento; questa sintomatologia ha determinato un "moderato" disturbo nei soggetti esaminati che, nella maggioranza dei casi, è comparso nelle prime 2 settimane successive alla sospensione della terapia. Gli autori sottolineano che questi sintomi sono comparsi in oltre il 40% dei casi in soggetti che non hanno mai sofferto di pirosi, rigurgito acido e dispepsia e ciò ha una notevole importanza clinica e anche economica. Gli autori riconoscono di non essere sicuri che i sintomi osservati in conseguenza del fenomeno del contraccolpo acido si manifestino con uguale intensità nei pazienti trattati con PPI per disturbi dispeptici, ma ritengono che il fenomeno di contraccolpo possa essere più intenso nei pazienti con malattia da reflusso acido o altre condizioni correlate all'acido gastrico.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.142.119.241 Fri, 03 May 2024, 13:16:32

Gli autori riconoscono inoltre che le differenze tra i due gruppi nella sintomatologia osservata è modesta; pur tuttavia ritengono che l'epoca di insorgenza dei sintomi e la tecnica a doppio cieco, compresa la sospensione a doppio cieco della terapia, abbiano effettivamente indicato l'importanza clinica del fenomeno di contraccolpo acido e che valga la pena estendere queste indagini a una più vasta popolazione. Per il momento gli autori ritengono che, nei pazienti trattati per lungo tempo con PPI, dovrebbe essere attuata una progressiva riduzione dei dosaggi, sebbene non sia nota la durata del fenomeno di contraccolpo.

Nel commentare questi risultati, McColl e Gillen (**McColl KEL, Gillen D. Evidence that proton-pump inhibitor therapy induces the symptoms it is used to treat. Gastroenterology 2009; 137: 20**) ritengono che essi siano da tener presenti nella prescrizione di PPI, prendendo in considerazione alcuni importanti aspetti del problema.

1) È necessario restringere l'uso dei PPI a quei pazienti che possono effettivamente trarne beneficio. Va inoltre sottolineato, a questo proposito, che vi sono scarse dimostrazione che questa terapia sia utile in caso di "disturbi" epigastrici che non sono attribuibili a una ulcera peptica.

2) Nella eventualità che si desideri usare una terapia con PPI come indice diagnostico di una sintomatologia possibilmente correlata all'acido gastrico, questa dovrebbe durare non più di 1 o al massimo 2 settimane. Secondo gli autori, questo problema della durata della terapia, come anche dell'importanza delle dosi, sulla patogenesi del fenomeno del contraccolpo, merita ulteriori studi controllati.

3) È necessario attuare la sospensione della terapia con PPI in maniera graduale; con progressiva riduzione delle dosi, come indicato da Reimer et al (*loc cit*).

Gli autori stimano utile in queste situazioni ricorrere all'uso di farmaci più deboli, come antiacidi o alginati e al controllo delle abitudini di vita; in proposito si ricorda che anche gli antagonisti dei recettori H2 possono provocare un fenomeno di contraccolpo, sebbene di minore durata di quello indotto dai PPI.

4) Tenendo presenti gli attuali sviluppi delle conoscenze sugli effetti collaterali dei PPI, è doveroso informarne i pazienti.