- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.206.169 Mon, 29 Apr 2024, 12:09:33

Recenti Prog Med 2010; 101: 89-95

L'esame dell'aria espirata mediante "naso elettronico" nella differenziazione tra asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva

La diagnosi di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e quella di asma bronchiale (AB) si fondano sulla presenza di una sintomatologia caratteristica e su alcune misure della funzione polmonare. Però non è infrequente osservare caratteri clinici e funzionali simili in entrambe le malattie, che possono rendere difficile la diagnosi differenziale, con riflessi sul giudizio prognostico e sui criteri terapeutici.

L'infiammazione cronica delle vie aeree della BPCO e dell'AB presenta differenti profili cellulari e molecolari che consentono la differenziazione delle due condizioni. L'identificazione di questi biomarcatori è possibile non solo nel siero e nel liquido di lavaggio broncoalveolare, ma anche, non invasivamente, nell'aria espirata mediante tecniche di gas-cromatografia e spettrometria di massa. Recentemente è stata introdotta una nuova tecnica non invasiva che consente di misurare il contenuto dell'aria espirata dal naso (cosiddetto "naso elettronico"), in particolare la presenza di composti organici volatili (COV), come alcani e derivati del benzolo; l'apparecchiatura adoperata consiste in un sistema di sensori che identificano le caratteristiche specifiche stereochimiche dei COV.

Questa tecnica è stata applicata nella diagnosi differenziale tra BPCO e AB nei pazienti che presentano una sovrapposizione di sintomi tra le due malattie (**Fens N, Zwinderman AH, van der Schee MP, et al. Exhaled breath profiling enables discrimination of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 1076**).

Gli autori hanno esaminato con la tecnica del "naso elettronico" 30 pazienti con BPCO, 20 pazienti con AB. 20 soggetti normali di controllo non fumatori e 20 soggetti normali di controllo fumatori.

È stato osservato che l'esame dell'"impronta espiratoria" mediante questa tecnica può adeguatamente distinguere pazienti con BPCO da pazienti con AB e, inoltre, consente di discriminarli da fumatori asintomatici e da non fumatori di controllo; i risultati ottenuti ad un primo esame sono stati confermati in esami successivi.

Gli autori ricordano che l'"impronta espiratoria" dipende dai metodi di raccolta e prelievo dell'aria espirata e che per garantire la validità dei risultati sono state adottate procedure di filtraggio di COV, essiccamento dell'aria e di prelievo, atte a minimizzare eventuali influenze sul contenuto in COV da parte della velocità del flusso espiratorio. Rilevano, inoltre, che, nonostante i sensori dei singoli "nasi elettronici" non siano identici, tuttavia i risultati sono stati corrispondenti, così da consentire lo scambio tra le apparecchiature e ottenere uniformità di risposte, facilitando la diffusione di questa tecnica.

Nell'interpretazione di questi risultati, viene sottolineato che BPCO e AB sono malattie infiammatorie delle vie aeree con distinti profili infiammatori; è verosimile, quindi, che questi processi infiammatori producano metaboliti in parte differenti, con conseguenti differenti biomarcatori nell'aria espirata; questi ultimi sono catturati nell'"impronta espiratoria" dimostrata dal "naso elettronico", rendendo possibile la differenziazione tra le due malattie. Tuttavia gli autori sottolineano che il "naso elettronico" non può identificare i singoli COV; per ottenere ciò sono necessarie analisi specifiche mediante gas-cromatografia, spettrometria di massa e spettroscopia con risonanza magnetica nucleare oppure nuove tecniche di "naso elettronico" che consentano di individuare i singoli componenti dei COV.

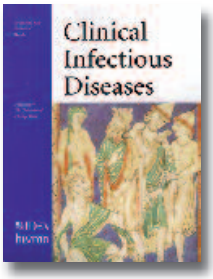
Gli autori aggiungono che le differenze nel contenuto in metaboliti nell'aria espirata osservato tra BPCO e AB sono correlate alle differenze nel processo infiammatorio delle due malattie. Infatti, l'infiammazione delle vie aeree caratteristica dell'AB è prevalentemente costituita da cellule T CD4-positive attivate, mastcellule ed eosinofili e da aumento di citochine Th2, come IL-4, IL-5 e IL 13. Per contro, nella BPCO sono aumentati neutrofili, macrofagi e cellule T CD8-positive, con incremento di mediatori infiammatori come IL-1, IL-8, leucotriene B4 e interferone gamma (IFN-γ). Le differenze nel profilo del contenuto in COV nell'aria espirata possono in parte essere di origine sistemica, oltre che polmonare e ciò sarebbe confermato dal fatto che AB e BPCO presentano anche diverse manifestazioni sistemiche, oltre che polmonari.

Gli autori hanno osservato una parziale sovrapposizione di risultati tra "impronta espiratoria" dei pazienti con BPCO e soggetti di controllo sani fumatori. Viene ricordato che il fumo di tabacco di per se stesso induce una risposta infiammatoria delle vie aeree, con accumulo di cellule infiammatorie, come neutrofili e macrofagi e che lo stress ossidativo può contribuire al profilo dell'"impronta espiratoria". Pertanto il profilo dei COV dei fumatori può essere simile a quello dei pazienti con BPCO e la sua valutazione mediante "naso elettronico" potrebbe essere utile, anche nei fumatori asintomatici, per identificare i soggetti che potranno andare incontro a BPCO. Saranno necessari ulteriori studi mediante gas-cromatografia e spettrometria di massa per esaminare i singoli componenti dell'aria espirata.

Nel concludere, gli autori si domandano quali implicazioni cliniche potranno avere i risultati ottenuti e rispondono: 1) BPCO e AB sono malattie differenti, ma con caratteristiche che possono parzialmente sovrapporsi; in queste evenienze l'esame dell'aria espirata mediante "naso elettronico" potrebbe essere un'alternativa a tecniche più complesse; 2) con la tecnica del "naso elettronico" potrebbero essere identificati

A cura di Giuliano Rossi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.206.169 Mon, 29 Apr 2024, 12:09:33



sotto-fenotipi di BPCO e di AB e valutare la loro rilevanza clinica e 3) con questa tecnica potrebbe essere valutato il rischio di sviluppare una BPCO in soggetti fumatori asintomatici.

Nel commentare questi risultati, Machado (**Machado RF. Identifying chronic obstructive pulmonary disease and asthma by exhaled breath analysis. Does the (e)nose know? Am J Respir Crit Care Med 2009; 180: 1038**) ritiene che lo studio del profilo dell'aria espirata possa essere utile nel determinare la risposta al trattamento e nella stratificazione del rischio nell'AB e nella BPCO. Pensa tuttavia che tale tecnica non sia necessaria per la differenziazione tra le due malattie, perché questa, nella maggioranza dei casi, può essere fatta con una corretta valutazione clinica congiuntamente alle tradizionali prove di funzione polmonare.

Identificazione di batteriemia da *Pseudomonas aeruginosa*

Tra le batteriemie da Gram-negativi che insorgono in pazienti ricoverati in ospedale una delle più gravi è quella da *Pseudomonas aeruginosa* che colpisce prevalentemente soggetti accolti in unità di terapia intensiva, portatori di molteplici apparecchiature invasive e/o affetti da condizioni predisponenti, come neutropenia, pneumopatie croniche o deficit immunitari.

Il trattamento delle infezioni da *P. aeruginosa* richiede l'uso di un limitato numero di antibiotici specifici per questo patogeno e pertanto è della massima importanza la decisione clinica riguardante l'etiologia dell'infezione, sia perché un ritardo della terapia antibiotica specifica può compromettere la prognosi, sia perché l'uso di antibiotici a largo spettro, ma non attivi verso *P. aeruginosa*, oltre a ritardare la diagnosi, può aggravare il decorso. È dunque importante differenziare i paziente a rischio di infezione da *P. aeruginosa* da quelli con infezione causata da altri Gram-negativi.

Nell'intento di individuare le caratteristiche cliniche dei pazienti con batteriemia da *P. aeruginosa* distinguendole da quelle dei pazienti con batteriemia da altri Gram-negativi, al fine di più efficacemente adottare una terapia specifica, sono stati studiati 4114 pazienti con batteriemia da Gram-negativi accolti in quattro centri ospedalieri (**Schechner V, Nobre V, Kaye KS, et al. Gram-negative bacteriemia upon hospital admission: when should *Pseudomonas aeruginosa* be suspected? Clin Infect Dis 2009; 48: 580**). Gli autori hanno osservato che i Gram-negativi isolati da emocolture in questo gruppo di pazienti sono stati: per il 51% *Escherichia coli*, per il 16% per *Klebsiella*, per il 4,9% *Enterobacter* spp. e *Citrobacter* spp. Inoltre, l'incidenza di batteriemia da *P. aeruginosa* è stata calcolata in 5 casi su 10.000 ricoveri ospedalieri.

Gli autori propongono un sistema di 5 variabili quali fattori indipendenti di presenza di batteriemia da *P. aeruginosa*: 1) immunodeficienza grave (comprendente trapianto di midollo e di organi solidi, neutropenia, recente chemioterapia o trattamento con corticosteroidi ad alte dosi per più di 5 giorni o con azatioprina o ciclosporina), 2) età >90 anni, 3) trattamento antibiotico durante i precedenti 30 giorni, 4) presenza di catetere venoso centrale o urinario. Tuttavia nel loro studio gli autori non hanno tenuto conto del primo di questi fattori (immunodeficienza grave), poiché è noto che in queste condizioni la terapia antibiotica anti-pseudomonale è di uso corrente.

Gli autori hanno rilevato che, nei pazienti con batteriemia e senza immunodeficienza grave, la probabilità di batteriemia da *P. aeruginosa* è stata del 2,3% se nessuno dei fattori predisponenti era presente, fino al 9% se era presente un solo fattore e oltre il 28% se erano presenti 2 o più fattori. È stato inoltre osservato che un trattamento anti-pseudomonas per tutti i pazienti con batteriemia da Gram-negativi al momento del ricovero in ospedale significherebbe trattare 20 pazienti per "coprire" un solo caso di batteriemia da *P. aeruginosa*; se, invece, è presente 1 fattore predisponente, si dovrebbero trattare 11 pazienti per coprirne uno; se sono presenti 2 o più fattori ne verrebbero trattati meno di 4 per coprirne uno. Gli autori hanno rilevato che il 96% dei soggetti con batteriemia da Gram-negativi apparteneva al gruppo a più basso rischio, con meno di 2 fattori predisponenti. E ritengono, seguendo lo schema proposto, che sia possibile valutare la probabilità di una batteriemia da *P. aeruginosa* nei soggetti con batteriemia da Gram-negativi e adottare un adeguato trattamento antibiotico specifico.

Il paradosso dell'ipertensione

Nonostante i grandi progressi compiuti negli ultimi decenni nel trattamento dell'ipertensione arteriosa, questa malattia continua a rappresentare uno dei maggiori problemi di sanità pubblica, con una prevalenza in crescente aumento e anche con crescente numero di soggetti con ipertensione non controllata malgrado i progressi della terapia: il cosiddetto "paradosso dell'ipertensione" (**Chobanian AV. The hypertension paradox. More uncontrolled diseaes despite improved therapy. N Engl J Med 2009; 361: 878**).

In una recente rassegna critica, l'autore ricorda che numerosi studi hanno dimostrato l'utilità dei farmaci antipertensivi attualmente in uso nella terapia dell'ipertensione, compresa l'ipertensione maligna, studi che, inoltre, hanno indicato che un trattamento preventivo nei soggetti con pressione diastolica compresa tra 115 e 129 mm Hg, e anche in quelli con pressione diastolica tra 90 e 114 mm Hg, consente una netta riduzione di eventi cardiovascolari e che grande importanza ha la riduzione dei valori pressori negli anziani con ipertensione sistolica isolata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.206.169 Mon, 29 Apr 2024, 12:09:33

Chobanian (*loc cit*) rileva che, nonostante questi concetti siano universalmente accettati e seguiti, dati recenti indicano che, negli Stati Uniti, molti ipertesi non sanno di esserlo, molti non ricevono alcuna terapia e moltissimi non raggiungono livelli pressori sotto 140/90 mm Hg. L'insufficiente controllo dell'ipertensione è particolarmente evidente e grave nei pazienti con nefropatie, diabete, angina stabile, sindromi coronariche acute o disfunzione ventricolare sinistra, nei quali, come noto, si consiglia di raggiungere il valore di 130/80 mm Hg o più basso. In genere, questa situazione è attribuita a una non corretta gestione complessiva della malattia ipertensiva, oltre che a differenze etniche o condizioni economiche.

L'autore discute il problema posto dal "paradosso" dell'ipertensione e dai mezzi per arrestare la crescente prevalenza della malattia. A questo proposito viene citato il 7° rapporto del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure degli Stati Uniti (vedi questa Rivista, vol. 94, ottobre 2003, pag 470) che ha riclassificato come "preipertensione" i valori di 120-130/80-89 mm Hg che rappresentano un rischio di ipertensione e che pertanto non possono essere considerati "normali". Questo rapporto ha indicato che la progressione dalla preipertensione all'ipertensione può essere relativamente rapida, come del resto confermato da vari studi che hanno segnalato che il 90% dei soggetti con pressione normale tra 55 e 65 anni sono diventati ipertesi nei successivi venti anni.

Chobanian (loc cit) sottolinea che negli Stati Uniti oltre il 30% degli adulti ha preipertensione ed è ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari e che, oltre il livello di preipertensione, l'effetto dell'aumento pressorio sul rischio cardiovascolare è progressivo e continuo, con un raddoppio del rischio per ogni aumento di 20/10 mm Hg, senza contare l'aumentata prevalenza di dislipidemia, diabete, insulinoresistenza, obesità (la cosiddetta "sindrome metabolica"). L'autore rimarca che, per ridurre la pressione e ritardare la comparsa di ipertensione, sono necessari interventi sulle abitudini di vita.

Per quanto concerne i fattori che contribuiscono alla progressione da preipertensione a ipertensione l'autore cita *in primis* i fattori genetici rappresentati da parecchi polimorfismi di singoli nucleotidi in loci associati alla pressione (**Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. Nat Genet 2009; 41: 677**). Il controllo del peso e dell'apporto di sodio sono importanti soprattutto nell'aumento della pressione correlato all'età; l'autore ricorda che negli Stati Uniti durante gli ultimi 25 anni il consumo di cloruro di sodio è cresciuto fino a 150-170 mmol al giorno, (pari a 3,5-4,0 g) di sodio, contribuendo, fra l'altro, anche all'aumento dell'obesità. L'autore non dimentica di sottolineare che, al momento attuale, non sono del tutto chiariti i problemi collegati alla sensibilità della pressione al sale di cucina e ricorda che in alcuni soggetti sono state identificate alcune mutazioni genetiche che influenzano direttamente il riassorbimento renale di sodio e che una riduzione dell'apporto alimentare di sodio ha dimostrato di ridurre i livelli pressori sia nei normotesi che negli ipertesi. Un altro fattore importante nel controllo della pressione è il rapporto tra sodio e potassio nell'alimentazione, che appare più strettamente correlato alla pressione rispetto all'apporto dei due ioni da soli.

L'autore si intrattiene infine sui rapporti tra ipertensione e obesità ricordando che la riduzione del peso può prevenire l'ipertensione o ritardarne la comparsa, ma, anche in questo caso, la prevalenza dell'obesità è in continuo aumento e in questo hanno avuto grande rilevanza le trasformazioni sociali degli ultimi 30 anni. Secondo l'autore, per il controllo dell'obesità, e quindi delle abitudini alimentari, possono essere importanti le strutture sociali, la famiglia e le industrie.

Concludendo, si rileva che, paradossalmente, il numero delle persone con ipertensione non controllata è in continuo aumento, malgrado i progressi nella terapia, e che le abitudini di vita rappresentano la causa principale di questo fenomeno.

Nel commentare questo articolo, Schwarz (**Schwarz U. The hypertension paradox. N Engl J Med 2009; 361: 2195**) riconosce che la mancata collaborazione del paziente è la principale causa di insuccesso nel controllo dell'ipertensione arteriosa e che la collaborazione del paziente dipende anche dal numero di farmaci assunti giornalmente.

In un altro commento, Shil (**Shil AB. The hypertension paradox. N Engl J Med 2009; 361: 2196**) rivolge l'attenzione soprattutto agli ipertesi anziani, nei quali l'inadeguato controllo dell'ipertensione è dovuto principalmente a inadeguato controllo dell'ipertensione sistolica. Ciò troverebbe conferma negli studi che hanno indicato che negli anziani il trattamento dell'ipertensione sistolica isolata consente una notevole riduzione dell'incidenza di *ictus*, coronaropatie e insufficienza cardiaca congestizia. Ma il raggiungimento di una diminuita pressione sistolica a spese di una eccessiva riduzione della pressione diastolica può accrescere il rischio di morbilità e di mortalità, specialmente nei soggetti con ipertensione sistolica isolata.

Spital, commentando l'articolo di Chobanian (loc cit), si sofferma sul concetto di preipertensione e sul rischio di progressione verso l'ipertensione arteriosa conclamata. L'autore ricorda, in proposito, che è stato recentemente proposto di trattare questi pazienti farmacologicamente (**Kaplan NM. Prehypertension: is it relevant for nephrologists? Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1381**), ma ritiene che, date queste caratteristiche della preipertensione, non appare giustificato chiamarla con questo nome, poichè l'evidenza epidemiologica indica che essa non è soltanto un precursore dell'ipertensione, ma molto di più.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.206.169 Mon, 29 Apr 2024, 12:09:33

Pertanto propone di eliminare il termine "preipertensione" e di sostituirlo con quello di "ipertensione di stadio 1", spostando agli stadi 2 e 3 l'ipertensione di stadio 1 e quella di stadio 2, rispettivamente. (**Spital A. The hypertension paradox. N Engl J Med 2009; 361: 2196**).

Chobanian (**Chobanian AV. The hypertension paradox. N Engl J Med 2009; 361: 2196**) risponde a Schwarz (*loc cit*), osservando che la collaborazione del paziente dipende anche dal medico, ma ciò non diminuisce l'importanza di un corretto stile di vita. Rispondendo a Spital (*loc cit*), l'autore ricorda che il termine "preipertensione" è stato oggetto di notevoli dibattiti e che, oltre a quanto si riferisce a pazienti con nefropatie, diabete o cardiopatie, non sono ancora oggi disponibili dati sui benefici effetti di una terapia farmacologica. Per il momento, ritiene appropriato classificare questi pazienti come "preipertesi", limitando il trattamento alle modificazioni delle abitudini di vita, che hanno dimostrato di consentire una riduzione dei valori pressori.

Ipotiroidismo subclinico nell'anziano

La prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico (ITS), definito come un aumento dell'ormone tireotropo ipofisario (TSH) con normale livello di tiroxina libera (FT_4), aumenta con l'evanzare degli anni, raggiungendo circa il 6% degli individui tra 70 e 79 anni e circa il 10% negli ultraottantenni (**Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 4575**). È noto che l'implicazione più importante dell'ITS è il rischio di ipotiroidismo clinicamene conclamato, progressivo deterioramento cognitivo, malattie cardiovascolari e mortalità. Tuttavia gli studi su questa condizione clinica non hanno fornito risultati concordi, in particolare nei riguardi dell'ITS degli anziani e dei soggetti che presentano modesto aumento di TSH. A queste difficoltà si aggiungono le controversie su quello che dovrebbe essere considerato il valore normale del TSH al di sopra del quale si possa parlare di ipotiroidismo; infatti, il limite massimo normale del valore di TSH è passato, negli anni più recenti, da 6,5-7,0 mIU/L a 4,1-4,5 mIU/L. Per quanto concerne il valore predittivo di morbilità e mortalità dell'ITS, gli studi su questo argomento non hanno dato risultati concordi, specialmente nei confronti con la popolazione anziana (**Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev 2008; 29: 76**).

In un recente studio si è cercato di valutare il potenziale significato e l'importanza di vari livelli di TSH, da quelli normali a quelli nei limiti dell'ITS e di esaminare le associazioni con la motilità funzionale di soggetti anziani osservati nel corso di due anni (**Simonsick EM, Newman AB, Ferrucci L, et al. Subclinical hypothyroidism and functional mobility in older adults. Arch Intern Med 2009, 169: 2011**). Gli autori sottolineano di avere scelto di esaminare la mobilità funzionale, perché è noto che questa è considerata valido indice delle condizioni generali di salute e di rischio di futuri eventi cardiovascolari negli anziani.

Gli autori hanno osservato che i soggetti in condizioni generali funzionali normali, di età intorno ai 70 anni e con valori di TSH entro i limiti ritenuti indice di ITS, non hanno presentato una attività motoria inferiore a quella dei soggetti di controllo eutiroidei, anzi sembrano presentare una motilità attiva lievemente superiore. È stato inoltre rilevato che, sebbene i soggetti rientranti nei valori di TSH indicativi di moderato ipotiroidismo subclinico, cioé 7,0-20 mIU/L, abbiano presentato più alta percentuale di difficoltà percepita durante attività motoria e controindicazione a persistere in tale attività a confronto con i soggetti con valori normali di TSH, tuttavia essi hanno dimostrato una attività motoria simile quando valutata con altri parametri. Gli autori riferiscono che l'esame della velocità dell'andatura, adoperato per una migliore distinzione dei livelli di TSH, ha indicato che la riserva funzionale si accresce con l'aumento del livello di TSH fino a 7,44 mIU/L, dopo di che comincia a diminuire; gli autori sottolineano che perfino nelle persone con livelli di TSH fino a 10 mIU/L la velocità dell'andatura è risultata significativamente superiore a quella di soggetti con TSH tra 0,45 e 1,44 mIU/L. Anche se questi risultati indicano che gli adulti più anziani con ITS mostrano una funzionalità motoria simile, se non migliore, dei soggetti eutiroidei, tuttavia non è noto se i soggetti con ITS che iniziano un trattamento presentino un miglioramento o una diminuzione della motilità. Al riguardo è stato osservato che la diminuzione della velocità dell'andatura non ha mostrato differenze significative tra i soggetti trattati e quelli non trattati. Rimane tuttora non chiarito se livelli di TSH lievemente elevati contribuiscano direttamente al conseguimento di un miglioramento della mobilità oppure siano in rapporto a un andamento positivo che promuove una migliore condizione di salute.

Recenti studi epidemiologici hanno mostrato che l'aumento del TSH con l'età potrebbe rappresentare una risposta adattativa all'accumulo di anticorpi antitiroide, quale frequentemente si osserva con l'avanzare dell'età: esso rivelerebbe una capacità di risposta ipofisaria e quindi buone condizioni di salute.

Concludendo, in soggetti anziani sulla settantina che si trovano in buone condizioni generali, livelli di TSH di poco aumentati non sembrano indicare una situazione di rischio, come indicato da vari parametri della motilità funzionale.

Nonostante i consigli dell'Istituto di Medicina degli Stati Uniti, contrari alla misura di routine del TSH e, conseguentemente, al trattamento dell'ITS (**Van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA, et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function and mortality in elderly men. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 6403**),

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.206.169 Mon, 29 Apr 2024, 12:09:33

permangono controversie sull'inizio di una terapia negli anziani con questa condizione. Gli autori ritengono, in proposito, che i risultati da loro ottenuti indichino che aumenti da lievi a moderati del livello di TSH, con un livello normaledi FT_4, non rappresentino un rischio negli adulti anziani e che siano necessari ulteriori studi clinici controllati al fine di una migliore conoscenza del significato dell'aumento del livello di TSH negli anziani.

Nel commentare questi risultati, Klubo-Gwiezdzinska e Wartofsky (**Klubo-Gwiezdzinska J, Wartofsky L. Thyrotropin blood levels, subclinical hypothyroidism and the elderly patient. Arch Intern Med 2009; 169: 1949**) rilevano che negli studi sull'ITS hanno rilevanza le controversie su quello che deve essere considerato il valore limite superiore normale del TSH, al di sopra del quale si può parlare di ipotiroidismo; come noto, negli anni più recenti, questo limite è sceso da 6,5-7,0 mIU/L a 4,1-4,5 mIU/L in molti laboratori. In proposito gli autori ritengono che tale valore limite dovrebbe essere ancora minore, qualora si correggano i valori ottenuti nelle popolazioni di riferimento per varie condizioni tiroidee occulte, gozzo, anticorpi antitiroidei, storia famigliare e malattie tiroidee; gli autori ritengono che, così facendo, il valore medio di TSH sierico varia da 1,2 a 1,5 mIU/L con limite superiore, al 97,5% percentile, di 2,5mIU/L (**Wartofsky L, Dickey RA. Evidence for a narrower thyrotropin reference range is compelling. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 5483**).

Klubo-Gwiezdzinska e Wartofsky (*loc cit*) rilevano che nello studio di Simonsick et al (*loc cit*) la mancanza della misura di FT_4 potrebbe fare sottostimare la presenza di un ipotiroidismo conclamato; inoltre, l'aver limitato l'esame dei soggetti soltanto alla motilità funzionale degli anziani potrebbe non valutare alcune conseguenze, "anche più rischiose", di una lieve insufficienza tiroidea nel corso dell'indagine, come indicato in recenti studi sul rischio di tutte le cause di mortalità nelle condizioni di ipotiroidismo. Al riguardo gli autori ricordano che, a prescindere dal rischio di mortalità, un motivo razionale di effettuare uno screening dell'ITS risiede nel potenziale rischio cardiovascolare (**Biondi B. Cardiovascular effects of mild hypothyroidism. Thyroid 2007; 17: 625**) ed accennano al controverso problema della terapia dell'ITS e cioè se questo deve essere trattato oppur no con levotiroxina e quale valore di TSH deve essere considerato come bersaglio in corso di trattamento. Si ricordano gli studi che hanno documentato benefici effetti della levotiroxina sulla morbilità e sulla mortalità cardiovascolare, nonché sui vari fattori di rischio, come lipidemia, pressione arteriosa, adiposità, funzione endoteliale e spessore dell'intima e della media vascolare. Ma vengono anche citati gli studi che indicherebbero che la levotiroxina non promuove una prolungata sopravvivenza, né una ridotta morbilità cardiovascolare e neppure un miglioramento della qualità della vita, concludendo che lo studio di Simonsick et al (*loc cit*) conferma l'assenza di beneficio dalla terapia con levotiroxina. Ciò peraltro significa che la mancanza di una definitiva dimostrazione dell'utilità del trattamento dell'ITS non equivale alla dimostrazione di assenza di beneficio.

È stato osservato che la prevalenza dell'ipotiroidismo subclinico è dello 0,4% nei soggetti di età inferiore a 65 anni e del 3% in quelli di età superiore a 65 anni (**Ceresini G, Lauretani F, Maggio M, et al. Thyroid function abnormalties and cognitive impairment in elderly people: results of the Invecchiare in Chianti Study. J Am Geriatr Soc 2009; 57: 89**).

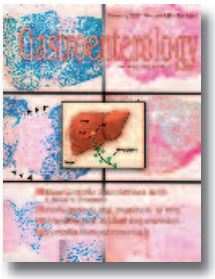
Gli autori non hanno potuto confermare la tendenza all'ipotiroidismo subclinico segnalata con l'aumento dell'età da Surks et al (*loc cit*) e anzi hanno osservato, inaspettatamente, che il livello di TSH è stato lievemente, ma significativamente, più basso negli individui anziani. Ciò può essere spiegato, secondo gli autori, da differenze locali nell'apporto di iodio. Oltre alla diminuzione del TSH con l'aumento dell'età, in questo studio sono stati rilevati anche una lieve riduzione di FT3 e un aumento lieve, ma significativo, di FT4. Questa divergenza tra livello di FT3 e di FT4 potrebbe essere dovuta a una diminuzione con l'età dell'attività della 5' deiodinasi epatica, cui consegue una diminuzione della degradazione periferica di T4. Gli autori ritengono comunque che al di là del valore speculativo di queste osservazioni, è importante rilevare che tali modificazioni ormonali sono lievi e, probabilmente, non clinicamente rilevanti.

Sui rapporti tra diabete mellito di tipo 2 e carcinoma pancreatico

Recenti studi epidemiologici e clinici hanno indicato che il diabete mellito di tipo 2 (DM2) può associarsi ad adenocarcinoma duttale pancreatico (ADP) che, come noto, comporta una sopravvivenza media a 5 anni inferiore al 5%. Questa associazione è complessa; infatti il DM2 può manifestarsi come conseguenza di un ADP e, d'altro canto, il DM2 può esplicare un ruolo rilevante nello sviluppo del tumore (**Pannala R, Leimess JB, Bamlet WR, et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. Gastroenterology 2008; 134: 981**).

Vari meccanismi patogenetici sono stati ipotizzati per spiegare questa associazione. È stato ipotizzato che l'insulinoresistenza presente nel DM2, comportando inizialmente iperglicemia e iperinsulinemia, può favorire l'insorgenza di un ADP. Inoltre l'insulina, attraverso i suoi effetti mitogeni e di ormone promotore dell'accrescimento, può sovraregolare la biodisponibilità di fattore di crescita I insulino-simile, distaccandolo dalle proteine. È stato inoltre osservato che il tessuto esocrino pancreatico può essere esposto a concentrazioni di insulina più elevate rispetto a quelle nel sangue circolante in condizioni di iperinsulinemia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.206.169 Mon, 29 Apr 2024, 12:09:33



Collegato al problema dei rapporti tra DM2 e ADP è quello del ruolo che in questo rapporto possono avere i farmaci antidiabetici, ma vi sono ancora incertezze. Alcuni farmaci determinano un aumento dell'insulinemia, come l'insulina, gli analoghi insulinici e gli insulino-secretagoghi, sulfaniluree e meglitinidi, mentre altri riducono l'insulinoresistenza: biguanidi e tiazolidindioni. Inoltre, alcuni studi hanno indicato che il trattamento con metformina riduce l'incidenza di tumori mentre insulina o sulfoniluree l'accrescono.

Recentemente, l'associazione di trattamenti antidiabetici e rischio di ADP è stata esaminata in un ampio studio clinico controllato condotto per quattro anni su 973 pazienti con ADP – compresi 259 diabetici – e 863 controlli – compresi 109 diabetici (**Li D, Yeung SCJ, Hassan MM. et al. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. Gastroenterology 2009; 137: 482**).

È stata dimostrata un'associazione statisticamente significativa tra terapia antidiabetica e rischio ridotto di ADP. Infatti i diabetici, che avevano fatto qualche volta uso di metformina e specialmente quelli che l'avevano usata per più di 5 anni, hanno presentato un ridotto rischio di ADP a confronto con i soggetti mai trattati con questo farmaco. Per contro, i diabetici trattati con insulina o con secretagoghi insulinici hanno presentato un aumento di rischio neoplastico rispetto ai pazienti che non ne avevano mai fatto uso. I risultati di questo studio concordano con quelli di recenti indagini epidemiologiche, inducendo a ritenere che il trattamento farmacologico del diabete può influenzare lo sviluppo di ADP (**Evans J MM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, et al. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. BMJ 2005; 330: 1304. Bowker SL, Majumdar SR, Vengelers P, et al. Increased cancer mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfanilureas or insulin. Diabetes Care 2006; 29: 254**).

Gli autori hanno osservato che altri fattori associati al DM2, come la sua durata, l'obesità o il sovrappeso, il fumo di tabacco e il grado di controllo glicemico non hanno avuto un significativo effetto sul rapporto tra terapia con metformina e sviluppo di ADP; inoltre è stato rilevato che, sebbene l'uso di insulina sia stato più frequente nei soggetti che non hanno mai usato metformina rispetto a coloro che l'hanno usata qualche volta, tuttavia l'effetto protettivo della metformina è rimasto statisticamente significativo quando l'analisi è stata limitata ai pazienti mai trattati con insulina.

La metformina riduce la glicemia, riducendo la produzione epatica di glucosio, incrementando l'utilizzazione di glucosio e l'ossidazione degli acidi grassi. Analogamente ai tiazolidindioni e contrariamente all'insulina e agli insulino-secretagoghi, la metformina riduce l'insulinemia e anche, se pur modestamente, il peso corporeo (**Hundal RS, Inzucchi SE, Metformin: new understandings, new uses. Drugs 2003; 63: 1879**). Inoltre determina attivazione della adenosin-monofosfato-proteinchinasi che regola molti enzimi metabolici, esplicando un ruolo inibitorio sulla polarità e sulla divisione cellulare.

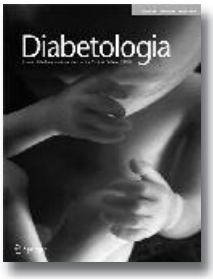
Per quanto concerne l'effetto dell'insulina sullo sviluppo di ADP, gli autori rilevano che l'eventualità di rischio neoplastico è influenzata, come prima accennato, dalla durata del trattamento e dalla correttezza del controllo glicemico e osservano che alcuni pazienti con ADP hanno iniziato la terapia insulinica meno di 2 anni prima della diagnosi del tumore, probabilmente perché il diabete è stato causato dal tumore, cosicchè si potrebbe ritenere che l'associazione tra l'uso per breve durata dell'insulina e l'ADP sia dovuta al fatto che il tumore causa il diabete e il conseguente trattamento insulinico.

Gli autori hanno anche osservato un'associazione di lieve entità, ma significativa, tra uso prolungato (>5 anni) d'insulina e picco dell'incidenza di ADP; su questo punto sarebbero utili ulteriori studi controllati. Nel loro studio gli autori hanno osservato che il più alto rischio neoplastico è presente nei pazienti trattati con insulino-secretagoghi in monoterapia, sebbene ritengano che questa evenienza possa essere fortuita, dato l'esiguo numero di casi esaminati. Data la rapida evoluzione dell'ADP verso l'*obitus*, sono necessarie ulteriori ricerche epidemiologiche da eseguire su diverse popolazioni.

Nel commentare questi risultati Yang (**Yang YX. Do diabetes drugs modify the risk of pancreatic cancer? Gastroenterology 2009; 137: 412**) si domanda se la modificazione del rischio di carcinoma pancreatico nei soggetti trattati con metformina o insulina non sia influenzata dalla gravità del DM2 e rileva che la prevalenza dell'uso di insulina, che è un marcatore potenziale di gravità del DM2, non sia significativamente minore nei soggetti trattati con metformina rispetto a quella di coloro che non l'hanno mai usata; ciò significherebbe, secondo Yang (*loc cit*), una minore gravità o una minore durata del DM2 nei pazienti trattati con metformina; questo dubbio potrebbe essere dissipato dal fatto che Li et al (*loc cit*) hanno tenuto conto nel loro studio dell'uso dell'insulina e della durata del DM2, riferendo che la riduzione del rischio di ADP, osservato nei diabetici trattati con metformina e che non hanno mai usato insulina, è risultata simile a quella rilevata nei soggetti trattati con insulina. Yang (*loc cit*) ritengono comunque che in assenza di studi prospettici sul grado di controllo glicemico e sulla funzione β-cellulare, questi dubbi non possano essere completamente dissipati.

Un contributo allo studio della correlazione tra terapia con insulina e analoghi insulinici e rischio di tumori maligni – non soltanto di ADP – è stato dato da un recente ampio studio condotto dal gennaio 1998 al giugno 2005 su 127.031 pazienti con diabete che non avevano note neoplasie, trattati per la prima volta soltanto con insulina, insulina aspart, insulina lispro o glargina

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.206.169 Mon, 29 Apr 2024, 12:09:33



(**Hemkens LG. Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancy in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009; 52: 1732**).

In questo studio è stato rilevato che la dose di insulina è positivamente associata a rischio di neoplasie maligne, si tratti sia di insulina umana sia di analoghi insulinici. È stato inoltre osservato che l'aumento di rischio dose-dipendente è stato più alto con glargina (p <0,0001) che non con insulina lispro (p = 0,96) e insulina aspart (p = 0,30). Gli autori sottolineano che sono state rilevate notevoli differenze tra le caratteristiche cliniche basali dei gruppi di trattamento e ciò dimostrerebbe l'importanza di una attenta valutazione clinica dei soggetti studiati. Infatti, in condizioni di partenza dello studio, i soggetti del gruppo glargina sono apparsi in condizioni cliniche migliori di quelli trattati con insulina umana a motivo di un minore dosaggio e di una più breve degenza ospedaliera, con conseguente minore rischio neoplastico. Ciò nonostante, nel gruppo glargina questo rischio è stato più elevato anche dopo correzione per caratteristiche cliniche e dosaggio insulinico. Gli autori rimarcano che queste osservazioni concordano con i risultati di recenti studi sul potenziale mitogeno della glargina (**Mayer D, Shukla M, Enzmann H. Proliferative effects of insulin analogues on mammary epithelial cells. Arch Physiol Biochem 2008; 114: 38; Weinstein D, Simon M, Yehezkel E, et al. Insulin analogues display IGF-1 like mitogenic and anti-apoptotic activities in cultured cancer cells. Diabetes Metab Res Rev 2009; 25: 41**).

Nel valutare i risultati ottenuti, gli autori riconoscono di non poter escludere che alcuni fattori, noti o ignoti, possano avere influenzato sia i dosaggi di insulina umana e di analoghi insulinici, sia il rischio neoplastico, anche tenendo presente le differenze cliniche tra i gruppi esaminati e ritengono che soltanto ulteriori studi controllati potranno dirimere questi dubbi.

In un recente commento agli studi sul problema dei rapporti tra diabete e tumori maligni, Gerstein si domanda quali sono gli effetti della terapia insulinica sullo sviluppo neoplastico (**Gerstein HC. Does insulin therapy promote, reduce or have a neutral effect on cancers? JAMA 2010; 303: 446**).

Per quanto riguarda il ruolo dell'iperglicemia quale fattore di rischio cancerogeno, l'autore ricorda che il DM2 è un fattore di rischio indipendente di molti tipi di tumore; nel caso del diabete di tipo 1 (DM1) i risultati di studi epidemiologici hanno indicato che, mentre il DM1 comporta un rischio del 20% di carcinomi gastrico, endometriale e cervicale, questo rischio è due volte più alto nel caso del carcinoma pancreatico.

L'autore discute della correlazione tra disglicemia e tumori maligni. In questa condizione l'insulina esplica effetti mitogeni con conseguente sviluppo neoplastico in condizioni di iperinsulinemia causata da insulinoresistenza; questi effetti possono essere promossi dal legame dell'insulina con i recettori del fattore di accrescimento insulinosimile (IGF: "insulinlike growth factor"), i cui recettori si trovano iperespressi in molte cellule neoplastiche. Viene sottolineato, in proposito, che l'iperinsulinemia riduce il numero delle proteine leganti IGF, con conseguente aumento del livello di IGF, ed esplica anche un effetto angiogenico. L'autore rimarca, peraltro, che non vi è dimostrazione che l'insulina promuova *de novo* lo sviluppo di tumori.

La glargina ha un'accresciuta affinità per IGF-1 e per il recettore per l'insulina a confronto dell'insulina umana e questa caratteristica ha indotto a ritenere che promuova l'incidenza di tumore; tuttavia tale ipotesi non è stata confermata da recenti studi randomizzati, i quali non hanno dimostrato alcuna correlazione tra glargina e tumori, sia nel DM1 che nel DM2 (**Home PD, Lagarenne P. Combined randomized controlled trial experience of malignancies in studies using insulin glargine. Diabetologia 2009; 52: 2499**). Del resto, sottolinea l'autore, in molti studi non è stato segnalato alcun effetto sull'ospedalizzazione e sull'*obitus* per tumori maligni.

Conclusione: tenendo presente la necessità di utilizzare glucosio da parte delle cellule neoplastiche, una condizione di disglicemia può rappresentare un rischio di tumore maligno, ma si deve ammettere che, al momento attuale, gli studi randomizzati non hanno dimostrato una consistente correlazione tra terapia insulinica e carcinomi. Pertanto l'autore ritiene che la riduzione della glicemia mediante insulina, analoghi insulinici o mediante entrambi, può ridurre o accrescere il rischio neoplastico, oppure non esplicare alcun effetto.