

Informazioni: dalle riviste

Ricerca di COX-2 nelle feci nello screening del carcinoma colon-rettale

Numerosi studi hanno indicato che un grande numero di pazienti con carcinoma colon-rettale (CCR) possono essere trattati con successo quando non vi sono metastasi; di qui la necessità di una diagnosi precoce di questo tumore. A questo fine colonscopia e sigmoidoscopia sono altamente specifiche e sensibili, pur essendo invasive e a volte limitate dalla collaborazione del paziente e dalla disponibilità di un endoscopista. Un esame non invasivo è, in questo contesto, la ricerca del sangue occulto nelle feci, che consente di ridurre la morbilità e la mortalità per CCR. Recentemente è stata introdotto l'isolamento di DNA da campioni di feci per il riconoscimento delle alterazioni caratteristiche del tumore; tuttavia è stato rilevato che questa indagine non è molto sensibile a causa dell'eterogeneità clonale del CCR. Altre ricerche sono state dirette a valutare prove su campioni di feci basate sull'RNA, che hanno indicato che nel 68% dei pazienti con CCR è possibile mettere in evidenza un'espressione di CD44 mediante l'associazione di una reazione polimerasica a catena in trascrizione inversa (RT-PCR: "reverse transcription-polymerase chain reaction") e un'ibridazione secondo Southern. Nella ricerca di prove più specifiche e sensibili che consentano di identificare molecole bersaglio espresse soltanto nel tumore e non nella mucosa normale, isolando l'RNA senza degradarlo e rimuovendo le impurità presenti nei campioni di feci, l'interesse è stato rivolto all'identificazione dell'espressione del gene per la ciclossigenasi-2 (COX-2), che è presente frequentemente in tumori dell'esofago, dello stomaco, del pancreas del colon e del polmone. (Mohan S, Epstein EB. *Carcinogenesis and cyclooxygenase: the potential role of COX-2 inhibition in upper aerodigestive tract cancer. Oral Oncol* 2003; 39: 537). In particolare è stato rilevato che COX-2 è iperespressa in oltre l'80% dei CCR e pertanto è stata considerata un utile gene candidato per la ricerca di RNA nelle feci (Hao X, Bishop AE, Wallace M, et al. *Early expression of cyclo-oxygenase 2 during sporadic colorectal carcinogenesis. J Pathol* 1999; 187: 295).

Recentemente Kanaoka et al hanno elaborato una prova basata sull'RNA presente nelle feci per riconoscere un CCR ed eseguita mediante RT-PCR e in grado di distinguere pazienti con il tumore da soggetti di controllo (Kanaoka S, Yoshida K-I, Miura N, et al: *Potential usefulness of detecting cyclooxygenase-2 messenger RNA in faces for colorectal cancer screening. Gastroenterology* 2004; 127: 422). Gli autori hanno esaminato con questo metodo 29 pazienti con CCR e 22 soggetti di controllo esenti dal tumore. Oltre alla COX-2 è stato determinato anche l'antigene carcino-embriionario (CEA) mediante RT-PCR.

È stato osservato che, per la COX-2, la specificità è stata del 100% (intervallo di confidenza: CI 95% : 85-100%) e la sensibilità è stata del 90% (CI 95% : 73-98%); per il CEA la specificità è stata del 5% (CI 95% : 2-23%) e la sensibilità è stata del 100% (CI 95% : 88-100%). Pertanto l'esame con COX-2 si è mostrato superiore a quello con CEA per la specificità; per contro le due prove hanno dato entrambe un'elevata sensibilità.

Gli autori ricordano che nei tumori del colon-retto si verifica una continua desquamazione di cellule vitali, mentre nella mucosa normale del colon si desquamano poche cellule in gran parte apoptotiche; nelle feci la presenza di fattori citolitici può compromettere la stabilità delle cellule neoplastiche desquamate e il risultato della ricerca dell'RNA. Per questi motivi gli autori si sono avvalsi di un metodo per isolare l'RNA mediante omogenizzazione di un frammento di feci congelato in presenza di un sale di guanidina, così da inattivare sia i fattori citolitici che l'RNAasi e da rimuovere gli inibitori dell'RT-PCR. L'RNA isolato con questo metodo proviene dalla flora intestinale e soltanto in piccola parte dall'epitelio del colon; pertanto gli autori hanno provveduto ad amplificare l'RNA messaggero (mRNA) sia del CEA che di COX-2 avvalendosi della tecnica "nested" della PCR anziché dei metodi standard per la PCR.

Gli autori ricordano che l'espressione del gene per la COX-2 è sovraregolata in molti CCR di circa 50 volte rispetto al tessuto colico normale, ma riconoscono che l'elevatissima specificità (100%) alla prova con COX-2 è stata osservata soltanto al confronto di 22 soggetti studiati e che è quindi necessario esaminare una più vasta popolazione. Alla prova con COX-2 non sono state rilevate differenze significative in relazione alla stadiazione del CCR. Secondo gli autori, ciò induce a ritenere che il recupero di colociti dalle feci di pazienti con questo tumore è sufficiente a identificare l'RNA di COX-2 anche da tumori di piccole dimensioni.

Concludendo gli autori ritengono che ulteriori studi saranno necessari per: 1) valutare la sensibilità della prova con COX-2 su una più ampia varietà di tumori, anche in fase precoce e su lesioni pre-maligne, 2) valutare la specificità su più numerosi controlli per identificare le eventuali false positività e 3) determinare se la prova con COX-2 ha specificità e sensibilità simili a quelle della ricerca del sangue occulto nelle feci.

La funzione renale nelle sindromi coronariche acute senza elevazione del tratto S-T

Vi è comunque accordo nel ritenere importante la precoce valutazione del rischio nei pazienti con infarto miocardico senza elevazione del tratto S-T (NSTEMI, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "non ST-elevation myocardial infarction"). In questo contesto ha notevole rilevanza la valutazione della funzione renale. Recenti studi hanno indicato che la misura della creatininemia e della clearance della creatinina, mediante l'equazione di Cockcroft-Gaul, fornisce informazioni prognostiche indipendenti in pazienti con coronariopatie (Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, et al. *Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: finding from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Heart* 2003; 89: 1003). È tuttavia noto che la misura della creatininemia non consente una valutazione attendibile del filtrato glomerulare (FG), poiché la concentrazione plasmatica della creatinina è influenzata da vari fattori, come età, sesso, massa muscolare, attività fisica e alimentazione (Hsu CY, Chertow GM, Curhan GC. *Methodological issues in studying the epidemiology of mild to moderate chronic renal insufficiency. Kidney Int* 2002; 61: 1567); inoltre la creatininemia presenta una relazione non lineare con l'FG e non consente di rivelarne piccoli decrementi in caso di lieve danno renale (Sherman

DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients; problems and pitfalls. Am J Kidney Dis 2003; 41: 269. Per questi motivi si è fatto ricorso alla misura della concentrazione plasmatica della cistatina C, che è una proteasi, implicata nel catabolismo delle proteine, prodotta dalle cellule nucleate e filtrata dal glomerulo senza essere secreta o riassorbita. È stato dimostrato che la cistatina C rappresenta un marcatore endogeno dell'FG più attendibile della creatinina (Larsson A, Malm J, Grubb A, et al. **Calculation of glomerular filtration rate expressed in mL/min from plasma cystatin C values in mg/L. Scand J Clin Lab Invest 2004; 64: 25.**)

Avvalendosi di un metodo immunologico molto preciso e sensibile, recentemente introdotto, Jernberg et al hanno studiato il valore prognostico del livello plasmatico della cistatina C in 726 pazienti accolti in ospedale per una sindrome coronarica acuta senza elevazione del tratto S-T, confrontandolo con quello di altri marcatori biochimici di rischio (Jernberg T, Lindhal B, James S, et al. **Cystatin C. A novel predictor of outcome in suspected or confirmed non S-T elevation acute coronary syndrome. Circulation 2004; 110: 2342.**)

Il livello superiore di riferimento della concentrazione plasmatica di cistatina C, stabilito in base al 97,5° percentile del valore in una popolazione apparentemente sana, è stato di 1,12 mg/L per individui ≤65 anni di età e di 1,21 mg/L per i più anziani. Utilizzando il valore della concentrazione plasmatica di cistatina C, l'FG è stato calcolato secondo la formula: $FG = 77,24 \times \text{cistatina C}$.

Gli autori hanno osservato che, nel corso del periodo di osservazione, la mortalità è aumentata con l'aumentare dei livelli di cistatina C; la probabilità complessiva di obitus è stata del 55,6% nei pazienti con il più alto quartile (cistatina C ≥1,25 mg/L; FG < 58 mL/min), mentre è stata del 5,8% nel più basso quartile (cistatina C <0,83 mg/L; FG >98 mL/min).

La misura della cistatina C si è dimostrata un marcatore prognostico più attendibile nel confronto con la creatinemia e con la clearance della creatinina e nel separare i pazienti in alto e basso rischio.

Secondo gli autori l'evidente associazione tra disfunzione renale e mortalità riconosce molti meccanismi. È infatti probabile che il danneggiamento funzionale del rene sia in rapporto alla condizione di arteriosclerosi generalizzata e di danno vascolare dei pazienti coronaropatici, come sarebbe dimostrato dal fatto che, nella casistica degli autori, i soggetti con danno renale erano più anziani e più spesso presentavano diabete, ipertensione, storia di precedente infarto ed elevati livelli di marcatori biologici di danno miocardico (troponina T, proteina C reattiva, peptidi natriuretici).

Gli autori osservano, inoltre, che la disfunzione renale rivelata dal livello di cistatina C, può promuovere il processo arteriosclerotico, attraverso l'alterazione di parametri biologici, come pressione arteriosa, lipidemia, lipoproteinemia, omocisteinemia e livello di proteina C reattiva.

Gli autori concludono sottolineando l'importanza di prendere in attenda considerazione la funzione renale nella valutazione dei pazienti con sindromi coronariche acute, anche ai fini della scelta terapeutica. A questo proposito vengono citati gli studi che hanno dimostrato che i pazienti con danno renale da lieve a moderato traggono vantaggio dal trattamento con bloccanti il recettore per il fibrinogeno, con ACE-inibitori e con rivascolarizzazione (Jannuzzi H, Cannon CP, Di Battiste PM, et al. **Effect on renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (the TACTIS-TIMI 18 Trial). Am J Cardiol 2002; 90: 1246.**) (Wright RS, Reeder GS, Herzog CA, et al. **Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. Ann Intern Med 2002; 137: 563.**)

Terapia anti-immunoglobulina E nell'asma bronchiale

Le immunoglobuline E (IgE) esplicano un ruolo importante nella patogenesi dell'asma bronchiale (AB) e in altre allergopatie respiratorie; queste immunoglobuline si legano a molti tipi cellulari attraverso recettori specifici ad alta affinità (FcεRI), localizzati sui mastociti dei tessuti e sui basofili del sangue periferico, e a bassa affinità (FcεRII o CD23), localizzati su cellule B, eosinofili, macrofagi e piastrine, dando luogo ad attivazione cellulare e a produzione di mediatori dell'infiammazione associate a infiammazione della mucosa bronchiale, iperreattività bronchiale e sintomatologia caratteristica dell'AB. L'identificazione di queste proprietà delle IgE ha indotto a studiare mezzi per inibirle, interferendo così nei processi biologici da loro mediati. È stato così sperimentato un anticorpo monoclonale (mAb) denominato "omalizumab" che si fissa alle IgE prevenendone il contatto con i recettori specifici (vedi questa Rivista, vol. 93, pag. 291, maggio 2002). L'azione terapeutica di omalizumab è stata studiata in pazienti con AB dimostrando che questo mAb riduce il livello sierico di IgE libere e la cosiddetta "risposta asmatica precoce" (EAR: "early asthmatic response").

Recentemente, al fine di approfondire le conoscenze sul ruolo delle IgE nell'AB allergico, è stato studiato l'effetto antinfiammatorio esplicato da omalizumab sulle vie aeree di pazienti con AB allergico. Lo studio è stato condotto su pazienti con AB da lieve a moderato nei quali il quadro clinico-patologico della malattia non era stato modificato da trattamento corticosteroidico. (Djukanović R, Wilson SJ, Kraft M, et al: **Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170, 583.**)

Gli autori hanno ipotizzato che lo spettro dell'effetto antinfiammatorio dell'omalizumab si estende oltre le cellule effettrici legate alle IgE, come mastociti e basofili, comprendendo anche eosinofili, linfociti T e citochine Th2. Per comprovare questa ipotesi sono stati valutati i marcatori dell'infiammazione nell'espettorato provocato e nelle biopsie bronchiali, prima e dopo trattamento per 16 settimane con omalizumab per via sottocutanea. Sono stati studiati 45 soggetti trattati con omalizumab (n = 22) o placebo (n = 23); omalizumab è stato somministrato a dosi variabili da 150-300 mg ogni 4 settimane a 225-375 mg ogni 2 settimane in base ai valori di paratenza di IgE sieriche e al peso.

È stato osservato che il trattamento anti-IgE con omalizumab ha prodotto diminuzione delle IgE nella mucosa delle vie aeree e in circolo. Secondo gli autori ciò dimostra una buona penetrazione dell'anticorpo nel tessuto infiammatorio e un'efficace rimozione di IgE dai recettori ad alta e a bassa affinità situati sulle cellule effettrici. La deplezione di IgE nelle vie aeree è stata associata a netta riduzione dell'eosinofilia tessutale, dell'espressione dei recettori ad alta affinità per IgE e della interleuchina 14 (IL-14), che è una citochina Th2. Inoltre è stata osservata riduzione, peraltro lieve, delle conte dei linfociti B e di quelli CD4⁺ e CD8⁺ e dei loro recettori, degli eosinofili e dell'interleuchina 4 (IL-4). È da notare che queste modificazioni non sono state associate a miglioramento misurabile dell'iperreattività delle vie aeree alla metacolina.

Gli autori ritengono che il trattamento con omalizumab consenta di ridurre le dosi di corticosteroidi e la frequenza delle riacutizzazioni asmatiche nei pazienti con AB da moderato a grave. Inoltre questa terapia dà luogo a riduzione dei marcatori dell'infiammazione delle vie aeree nei pazienti con AB da lieve a moderato.

Secondo gli AA., inoltre, la riduzione dell'eosinofilia tissutale può spiegare l'efficacia di omalizumab nel ridurre la riacutizzazioni asmatiche, poiché è nota la responsabilità dell'eosinofilia nell'aggravamento dell'AB. Secondo Djukanović et al (*loc cit*) il meccanismo di azione di omalizumab comporta l'inibizione dei meccanismi IgE-dipendenti dell'accumulo di eosinofili. Gli autori ricordano che questi meccanismi comprendono il legame, indotto dall'allergene, delle IgE alla superficie delle cellule effettrici, come i mastociti, con conseguente rilascio di citochine eosinofilo-attive, fra le quali IL-4 che provoca sovraregolazione della molecola di adesione vascolare endoteliale 1, accentuando l'adesione degli eosinofili all'endotelio. Omalizumab dà luogo a riduzione dell'immunocolorazione dell'IL-4 sulle cellule delle vie aeree e alla diminuzione del numero di eosinofili nella sottomucosa.

Secondo gli autori un aspetto interessante del loro studio, e che potrà dare futuri sviluppi, è rappresentato dall'aver mostrato la possibilità di interferire nella dinamica dell'IL-4 e degli eosinofili, affiancandosi alle recenti ricerche sul trattamento con anticorpi anti-interleuchina 5, che consente una netta riduzione dell'eosinofilia dell'espettorato e del sangue periferico (**Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, et al: Effect of SCH55700, a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1655**).

Emoglobina glicosilata e rischio cardiovascolare

Studi epidemiologici e clinici hanno indicato che una condizione di cronica iperglicemia è correlata a complicanze microvascolari, come retinopatia, nefropatia e neuropatia, in soggetti con diabete e che il miglioramento del controllo glicemico riduce l'incidenza di queste complicanze. Gli studi sulla correlazione dell'iperglicemia cronica con malattie macrovascolari hanno dato risultati non univoci, tanto che recentemente è stato affermato che "il ruolo dell'iperglicemia nelle complicanze cardiovascolari è tuttora non chiarito (**Genuth S, Eastman R, Kahn R, et al. Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study. Diabetes Care 2003; 26 (Suppl 1): 528**). Tuttavia alcuni studi hanno dimostrato che nei diabetici il livello glicemico a digiuno è correlato ad aumentato rischio di malattie cardiovascolari ed è importante sottolineare che tale correlazione è stata osservata anche in soggetti non diabetici.

Una rassegna sistematica intesa a caratterizzare il rapporto di rischio tra controllo a lungo termine della glicemia e cardiovasculopatie è stata recentemente eseguita da Selvin et al che hanno esaminato 10 studi comprendenti 7435 persone con diabete di tipo 2 (DM2) e 3 studi comprendenti 1688 soggetti con diabete di tipo 1 (DM1) (**Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med 2004; 141: 421**).

Per valutare la situazione metabolica dei soggetti arruolati negli studi analizzati gli autori hanno esaminato i valori di emoglobina glicosilata che, come noto, riflettono il controllo glicemico nel periodo di 2-3 mesi, e il rapporto tra questi valori e il rischio di malattie cardiovascolari.

Da queste analisi è risultato che, per quanto riguarda il DM2, l'elemento di 1 punto percentuale di emoglobina glicosilata è risultato associato a un aumento del rischio di coronariopatie, di ictus e di vasculopatie periferiche; un rapporto analogo, peraltro non significativo, è stato osservato nei pazienti con DM1.

Selvin et al (*loc cit*) ricordano i vari meccanismi che sono ipotizzati per spiegare il rapporto tra iperglicemia cronica e coronariopatie: 1) reattività del glucosio con varie proteine e conseguente alterazioni strutturali e compromissione funzionale, 2) formazione di prodotti avanzati della glicosilazione che contribuiscono alle complicazioni diabetiche, alla disfunzione endoteliale, alla ridotta dilatabilità arteriosa e alla formazione della placca arteriosclerotica. Gli autori rilevano inoltre che queste alterazioni richiedono lunghi periodi di esposizione ad elevate concentrazioni di glucosio per manifestare i loro effetti.

In uno studio analogo è stata studiata la correlazione tra emoglobina glicosilata e incidenza di eventi cardiovascolari nel corso di un periodo di 6 anni in 10232 soggetti di ambo i sessi, diabetici e non diabetici, di età tra 45 e 79 anni (**Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al: Association of hemoglobin A_{1c} with cardiovascular disease and mortality in adults: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. Ann Intern Med 2004; 141: 431**).

È stato osservato che, dopo correzione per vari fattori di rischio arteriosclerotico, come pressione arteriosa, pregresso infarto o ictus, colesterolemia, obesità, fumo, etc, per 1 punto percentuale di aumento dei valori di emoglobina glicosilata al di sopra del 5% vi è un 21% di aumento di eventi cardiovascolari. Un analogo incremento è stato notato per la mortalità totale. È interessante rilevare che, quando nell'elaborazione statistica dei risultati sono stati inclusi diabete ed emoglobina glicosilata, solamente i livelli di emoglobina glicosilata – e non il diabete – sono rimasti fattori significativamente predittivi di eventi cardiovascolari o di obitui.

Nel commentare i risultati di questi studi, Gerstein (**Gerstein HC: Glycosylated hemoglobin: finally ready for prime time as a cardiovascular risk factor. Ann Intern Med 2004; 141: 475**) ritiene che essi dimostrano che il livello di emoglobina glicosilata è un fattore indipendente e progressivo di rischio di eventi cardiovascolari, *indipendentemente dalla presenza o meno del diabete*. Pertanto la misura dell'emoglobina glicosilata dovrebbe affiancarsi alle altre misure adoperate attualmente per valutare il rischio cardiovascolare. L'autore sottolinea inoltre che, come riferito da Khaw et al (*loc cit*) anche un modesto incremento del livello di emoglobina glicosilata, dell'ordine di 0,1-0,2%, può influenzare l'incidenza di eventi cardiovascolari. Gerstein (*loc cit*) conclude affermando che l'attuale aumento della prevalenza del diabete può significare che, attualmente, si sta verificando un crescente incremento dei valori medi di emoglobina glicosilata nella popolazione non diabetica; si tratterebbe quindi di un "epidemia disglucemica" che l'autore ritiene possa preludere a una futura epidemia cardiovascolare.

L'interesse che va sollevando il rapporto tra emoglobina glicosilata (e quindi glicemia) e rischio cardiovascolare, indipendentemente dalla presenza di diabete, è documentato da un altro studio di Blake et al (**Blake GJ, Pradham AD, Manson JE, et al: Hemoglobin A_{1c} level and future cardiovascular events among women. Arch Intern Med 2004; 164: 757**) che hanno studiato prospettivamente il rapporto tra livello di emoglobina glicosilata ed eventi cardiovascolari in un gruppo di donne non diabetiche esenti da malattie cardiovascolari clinicamente evidenti al momento dell'inclusione nello studio; contemporaneamente è stato valutato il valore predittivo del livello di emoglobina glicosilata e del diabete nei confronti della comparsa di eventi cardiovascolari dopo l'inclusione di donne con diabete all'inizio dello studio.

Gli Autori hanno osservato che i valori di emoglobina glicosilata rilevati all'inizio dello studio hanno rappresentato un fattore altamente predittivo di eventi cardiovascolari; tuttavia gli autori sottolineano che i livelli di emoglobina glicosilata sono risultati correlati con molti noti fattori di rischio cardiovascolare e che, dopo correzione dei risultati per gli effetti confondenti di questi fattori di rischio, i livelli di emoglobina glicosilata non conservano più valore predittivo di rischio cardiovascolare. Per contro la presenza di diabete mellito all'inizio dello studio rappresenta effettivamente un fattore indipendente di rischio, dopo correzione per i valori di emoglobina glicosilata. Secondo gli autori i dati da loro raccolti inducono a ritenere necessarie ulteriori ricerche intese a definire la correlazione temporale tra controllo glicemico e sviluppo di vari fattori di rischio cardiovascolare e a ipotizzare che altri effetti proaterogenici del diabete, piuttosto che il livello glicemico di per se, siano più direttamente correlati alla comparsa di rischio cardiovascolare.

Emicrania e ictus

Alcuni studi osservazionali hanno indicato un aumento di rischio di ictus in pazienti con una storia clinica di emicrania, un'affermazione, questa, che non ha trovato conferma in altre ricerche. I sostenitori dell'associazione di ictus all'emicrania hanno fatto riferimento alle condizioni di iperaggregabilità piastrinica e ipoperfusione cerebrale che accompagnano gli episodi emicranici con aura. Più recentemente si è ritenuto che l'uso di contraccettivi accentui il rischio di ictus nelle donne e costituisca un fattore indipendente di rischio di danno cerebrovascolare (**Lidegaard O, Kreiner S: Contraceptive and cerebral thrombosis: a five-years national case-control study. Contraception 2002; 65: 197; Schwaag S, Nebavi DG, Frese A et al: The association between migraine**

and juvenile stroke: a case-control study. Headache 2003; 43: 90). In una recente meta-analisi è stata studiata l'associazione tra emicrania e ictus ischemico esaminando i risultati di 14 studi pubblicati tra il 1996 e il 2004 (**Etminan M, Takkouche B, Caamaño Isorna F, et al: Risk of ischaemic stroke in people with migraine: systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ 2005; 330: 63**). Gli autori hanno esplorato l'associazione tra emicrania e ictus ischemico tenendo presenti gli episodi emicranici con aura e senza aura e quantificando il rischio di ictus in rapporto all'età e all'uso di contraccettivi. È stato rilevato che il rischio di ictus è aumentato nei soggetti con emicrania (rischio relativo: 2,16; intervallo di confidenza (CI): 1,89-4,39) rispetto a quelli senza aura (rischio relativo: 1,56; CI: 1,03-2,36); il rischio di ictus non è apparso in rapporto con l'età, ma è notevolmente aumentato nelle pazienti con emicrania che usano contraccettivi (rischio relativo 8,72; CI: 5,05-15,05).

Gli autori riconoscono alcune limitazioni al loro studio e fanno osservare, a questo riguardo, che l'eventuale uso di antidepressivi potrebbe confondere i risultati, poiché questi farmaci sono adoperati per prevenire sia l'emicrania che l'ictus. Viene inoltre sottolineato che spesso i pazienti confondono la cefalea emicranica con la cefalea da tensione. Inoltre la presenza – ignorata – di anticorpi antifosfolipidi può favorire l'associazione tra ictus ed emicrania (**Tietjen GE, Day M, Norris L, et al: Role of anticardiolipin antibodies in young persons with migraine and transient focal neurologic events: a prospective study. Neurology 1998; 50: 1433**). Altre difficoltà nello studio dell'associazione tra emicrania e ictus consistono nel valutare la durata della cefalea e nella conferma della diagnosi di ictus con tecniche per immagini o autopsia.

Gli autori concludono ritenendo necessari ulteriori approfonditi studi sul rischio di ictus nei pazienti con emicrania e sul ruolo che l'uso dei contraccettivi esplicano in questa associazione.