



NPT

NUOVE
PROSPETTIVE
IN TERAPIA

Comitato Scientifico: Aulisa L, Bizzi B, Caione P, Calisti A, Chiozza ML, Cittadini A, Ferrara P, Formica MM, Ottaviano S, Pignataro L, Pitzus F, Pretolani E, Pulignano G, Riccardi R, Salvatore S, Savi L, Sternieri E, Tortorolo G, Viceconte G
Registro del Tribunale di Roma n. 337 dell'1/6/1991 · Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. 70% - Roma
Periodicità semestrale · ©2017 Mediprint S.r.l. a socio unico

In questo numero

NPT IN GASTROENTEROLOGIA

La *Miscela Tre Olii* Sella nel trattamento della stipsi

F. Francini Pesenti

NPT IN NEUROLOGIA

**AR_D Cogiton® long time: un nuovo integratore alimentare
per il miglioramento delle funzioni mnemonico-cognitive
Risultati di efficacia e tollerabilità di uno studio clinico
multicentrico su territorio nazionale**

*A. Allegrini, G. Barreca, B. Bolduri, G. Brivio, D. Capaci, M. Casale, C. Corallo, R. Della Porta,
M. Guerini, E. Formenti, A. Lera, F. Peretti, M. Perini, S. Renzi, S. Tosi, E. Vassallo, F. Zizzo*

NPT IN GASTROENTEROLOGIA

**La malattia da reflusso non erosiva, nuove acquisizioni
di patofisiologia e implicazioni terapeutiche**

M. Cicala, S. Emerenziani, M. Ribolsi

NPT NUOVE
PROSPETTIVE
IN TERAPIA

Anno XXVII - n. 2/2017 - luglio-dicembre
Reg. del Trib. di Roma n. 337 del 1/6/1991
Poste Italiane S.p.A - Spedizione in A.P. 70% - Roma
Pubblicazione semestrale

©2017 **MEDI**PRINT S.r.l. a socio unico
Direttore Editoriale: Antonio Guastella
Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma
tel. 06.8845351-2 - fax 06.8845354
mediprint@mediprint.it • www.mediprint.it

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte può essere riprodotta in
alcun modo (comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Condizioni di abbonamento anno 2017: € 22,00

Gli abbonamenti non disdetti entro il 31 dicembre di ogni anno si intendono tacitamente
rinnovati per l'anno successivo.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Finito di stampare nel mese di dicembre 2017



NPT NUOVE PROSPETTIVE IN TERAPIA

In questo numero

NPT IN GASTROENTEROLOGIA

La *Miscela Tre Olii Sella* nel trattamento della stipsi 3
F. Francini Pesenti

NPT IN NEUROLOGIA

**AR_D Cogiton® long time: un nuovo integratore alimentare
per il miglioramento delle funzioni mnemonico-cognitive** 7
**Risultati di efficacia e tollerabilità di uno studio clinico
multicentrico su territorio nazionale**
*A. Allegrini, G. Barreca, B. Bolduri, G. Brivio, D. Capaci, M. Casale, C. Corallo, R. Della Porta,
M. Guerini, E. Formenti, A. Lera, F. Peretti, M. Perini, S. Renzi, S. Tosi, E. Vassallo, F. Zizzo*

NPT IN GASTROENTEROLOGIA

**La malattia da reflusso non erosiva, nuove acquisizioni
di patofisiologia e implicazioni terapeutiche** 15
M. Cicala, S. Emerenziani, M. Ribolsi

La *Miscela Tre Olii Sella* nel trattamento della stipsi

Introduzione

La stipsi, definita come una frequenza di defecazione inferiore a 3 volte la settimana, è una condizione largamente diffusa nella popolazione. Soggettivamente possono essere percepite come stipsi anche situazioni in cui la defecazione ha frequenza superiore ma non giornaliera, per cui la persona avverte disagio. In entrambi i casi il ricorso ai lassativi è molto frequente, sia su indicazione medica che come automedicazione.

È nota e universalmente condivisa la raccomandazione per cui l'approccio alla stipsi dovrebbe essere quanto più fisiologico possibile, iniziando dalla cura dell'alimentazione, ricca di fibra vegetale e liquidi, da associare a una regolare attività fisica. È importante anche regolarizzare l'orario della defecazione, da collocarsi all'incirca allo stesso momento della giornata e possibilmente al mattino, quando il risveglio e la prima colazione attivano la peristalsi intestinale favorendo l'innescarsi di un ritmo quotidiano. Il ricorso ai lassativi è indicato solo qualora le correzioni dello stile di vita si rivelino inefficaci e, comunque, per periodi di tempo limitati.

Tra le diverse tipologie di lassativi vi sono i lubrificanti, sostanze di riconosciuta efficacia ed elevato profilo di sicurezza.

La *Miscela Tre Olii Sella* è un Dispositivo Medico di classe IIa (in accordo alla Direttiva CEE 93/42 e s.m.i.) composto in parti uguali da olio di oliva, olio di mandorle dolci e paraffina liquida (olio di vaselina), prodotto dal Laboratorio Chimico Farmaceutico A. Sella s.r.l.

Il prodotto trova indicazione come coadiuvante nel trattamento della stipsi, in particolare quando il paziente non può compiere sforzi per espellere la massa fecale, o dopo un intervento chirurgico addominale. Per la composizione chimica e il meccanismo d'azione è classificabile tra i lassativi lubrificanti.

Meccanismo d'azione

La *Miscela Tre Olii Sella* combina l'azione di un olio minerale, l'olio di vaselina, coadiuvato da 2 oli vegetali. La sua attività principale consiste nella lubrificazione della massa fecale, alla quale si associano altri meccanismi fa-

vorevoli l'alvo. Una volta ingerita, la componente lipidica vegetale subisce il normale processo digestivo dei trigliceridi con il coinvolgimento di bile e lipasi e successivo assorbimento. Il suo apporto energetico è quello dei comuni grassi alimentari, cioè 9 kilocalorie per grammo. Al contrario, l'olio di vaselina è indigeribile, viene completamente eliminato con le feci e il suo apporto energetico è nullo. Da tali considerazioni deriva che la *Miscela Tre Olii Sella* apporta circa 6 kilocalorie per grammo.

Olio d'oliva. L'olio d'oliva è una miscela di trigliceridi ricchi in acido oleico (circa 70%), acido grasso monoinsaturo della classe omega-9 con 18 atomi di carbonio. Inoltre vi sono contenuti polifenoli (idrossitirosole, oleuropeina), carotenoidi, clorofilla, fitosteroli e vitamina E, presente per oltre il 90% nella sua forma più attiva, l'alfa-tocoferolo. L'olio d'oliva è caratterizzato da un'importante attività coleretico-colagoga, cioè stimola la produzione della bile e la contrazione delle vie biliari. Questa azione è in buona parte mediata dalla colesticocina [1]. L'olio d'oliva, se assunto in elevate quantità, può anche contribuire a lubrificare la massa fecale, ammorbidendone la consistenza.

Olio di mandorle. L'olio ottenuto dalle mandorle dolci ha un contenuto di acido oleico intorno al 70%, valore simile a quello dell'olio d'oliva, dal quale differisce per il minor contenuto in polifenoli e di frazione insaponificabile. È particolarmente indicato per il trattamento della stipsi del lattante, pur conservando un lieve effetto lassativo anche nell'adulto.

Olio di vaselina (paraffina liquida). La paraffina liquida è un olio minerale trasparente, inodore, derivato dal petrolio e composto da idrocarburi saturi a lunga catena, in prevalenza alcani. L'impiego della paraffina liquida per uso interno risale al 1873, ma iniziò ad essere ampiamente diffuso nel trattamento della stipsi a partire dal 1914, in seguito agli studi del chirurgo britannico William Arbuthnot Lane [2].

Il principale meccanismo d'azione della paraffina liquida consiste nella lubrificazione delle feci, insieme alla riduzione dell'assorbimento di acqua per effetto del film lipidico che si forma sulla massa fecale e a cui conseguono aumento di volume e riduzione della consistenza. Una parte dell'effetto lassativo è dovuto anche alla parziale

conversione della paraffina nel lume intestinale in idrossiacidi grassi, con conseguente effetto osmotico [3,4].

La paraffina liquida alle dosi terapeutiche non provoca i disturbi comunemente indotti dai lassativi osmotici ed irritanti, quali dolori crampiformi, diarrea, flatulenza, disturbi elettrolitici, assuefazione. Per la sua efficacia e la buona tollerabilità questa sostanza è stata indicata dalla *North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (NASPGN) come trattamento di prima scelta nella stipsi pediatrica [5].

Impiego clinico

Olio d'oliva, olio di vaselina e glicerina, somministrati insieme per via rettale, si sono dimostrati efficaci nel trattamento della stipsi ostinata in soggetti adulti [6]. Nei pazienti in cure palliative affetti da stipsi vi sono evidenze di efficacia che supportano l'uso della paraffina liquida, sebbene gli studi non siano numerosi e difettino nell'approccio metodologico, come recentemente riportato da una review sull'argomento [7].

Per la loro tollerabilità, gli oli vegetali, la paraffina liquida e le loro miscele sono largamente utilizzati in pediatria, ambito nel quale è stata prodotta una copiosa letteratura scientifica. In uno studio prospettico, 40 bambini affetti da stipsi funzionale, di età media 3,7 anni, furono divisi in 2 gruppi e trattati per 8 settimane con paraffina liquida, 1 ml/kg, o con lattulosio. La paraffina si dimostrò superiore al lattulosio sia per efficacia, che per tollerabilità [8]. In un altro trial clinico, 150 bambini affetti da stipsi funzionale, di età compresa tra i 2 e i 12 anni, furono randomizzati in 2 gruppi, uno trattato con paraffina liquida (1-1,5 ml/kg/d) l'altro con polietilenglicole 3350 (1-1,5 g/kg/d). Dopo 4 mesi non si osservarono significative differenze circa l'efficacia, ma il PEG3350 fu meglio tollerato [9].

Una metanalisi di due studi, comprendenti 287 pazienti pediatrici con stipsi funzionale, ha evidenziato una maggior efficacia clinica e l'assenza di effetti avversi di rilievo del trattamento con olio di vaselina verso lattulosio [10]. Per quanto riguarda l'utilizzo presso l'Azienda Ospedaliera di Padova, *Miscela Tre Olii* Sella è diffusamente usata in ambito clinico, con un consumo annuale di qualche migliaio di litri. Nei reparti di Medicina e in Lungodegenza es-

sa trova impiego soprattutto nella prevenzione e nella terapia della stipsi e dei fecalomi. In Chirurgia è usata soprattutto per le patologie proctologiche e del pavimento pelvico (emorroidi, ragadi anali, prolasso rettale). In Ginecologia è somministrata alle donne nel post-partum, per ammorbidire le feci, soprattutto se è stata eseguita episiotomia e nei prolassi (utero, vescica, vagina).

Effetti avversi

Le quantità di *Miscela Tre Olii* Sella consigliate nel trattamento della stipsi apportano quantità di oli vegetali inferiori a quelle usualmente impiegate come condimento a scopi alimentari, pertanto va da sé che non possano comportare effetti avversi degni di rilievo. In considerazione dell'attività di stimolo sulle vie biliari, tuttavia, sarà opportuno astenersi dal loro impiego in pazienti con storia recente di coliche biliari. La paraffina liquida è considerata sicura nel trattamento della stipsi funzionale e del bambino [11]. Tuttavia è stato ipotizzato che la somministrazione prolungata per os possa interferire con l'assorbimento delle vitamine liposolubili. I dati a riguardo sono contrastanti e gli studi più recenti non hanno evidenziato riduzione dei livelli plasmatici di retinolo, alfa-tocoferolo né del tempo di protrombina in soggetti trattati per periodi prolungati (mesi o anni) con paraffina liquida [11].

Trattandosi di un olio minerale, in linea teorica è possibile che il suo passaggio ai tessuti possa evocare reazioni da corpo estraneo (paraffinomi). Ciò accade, ad esempio, quando la paraffina viene iniettata in sede sottocutanea. Per tale motivo l'olio di vaselina è stato sospettato di favorire la formazione di granulomi intestinali. Nonostante questa evenienza sia stata paventata in passato, non pare vi siano casi descritti in letteratura come chiaramente imputabili all'impiego della paraffina liquida [11]. È tuttavia sconsigliato assumere in concomitanza con questa sostanza lassativi tensioattivi, come il sodio docusato, perché ne favoriscono il passaggio attraverso la barriera intestinale e quindi espongono al rischio di reazioni granulomatose.

Se inalato, l'olio di vaselina può dar luogo a polmonite lipoidica e granulomi polmonari, eventi rari ma riportati in letteratura, per cui si raccomanda di non somministrare il

prodotto in caso di disfagia e vomito. L'aumento della velocità di transito intestinale può modificare il profilo farmacocinetico di alcuni farmaci per cui è opportuno distanziare l'assunzione di questi da quella della paraffina di circa 2 ore. La fuoriuscita di paraffina liquida con le feci può provocare una modesta e transitoria irritazione dell'ano e della cute perianale, con prurito o bruciore. Nonostante l'olio di vaselina sia ben tollerato a livello intestinale, assunzioni di quantità elevate possono dar luogo a dolori addominali, diarrea, perdita di liquidi ed elettroliti. Le avvertenze e le controindicazioni sono in ogni caso descritte ampiamente nella sezione dedicata delle istruzioni per l'uso del dispositivo.

Conclusioni

La *Miscela Tre Olii Sella* è indicata per il trattamento della stipsi primitiva e secondaria, in un ampio spettro di manifestazioni che spaziano dal paziente pediatrico a quello geriatrico, dalla patologia funzionale al malato in cure

palliative trattato con oppioidi, fino alle condizioni in cui è opportuno ammorbidire e lubrificare le feci, come nel caso di emorroidi, interventi proctologici e ginecologici. La tollerabilità e il buon profilo di sicurezza dell'olio di paraffina sono ulteriormente migliorati dagli oli vegetali. Vanno tuttavia ricordate le avvertenze valide per ogni lassativo, come l'uso limitato nel tempo e la necessità di una correzione dello stile alimentare e di vita. La presenza di trigliceridi digeribili determina un contenuto energetico non trascurabile, ma comunque in funzione della posologia (60 kilocalorie per 10 ml). Questo aspetto non è del tutto negativo, in quanto vi sono pazienti stiptici nei quali un aumento dell'apporto calorico può essere utile (ad esempio, pazienti anziani, pazienti oncologici). Infine la presenza di oli vegetali apporta vitamina E e può favorire l'assorbimento delle altre vitamine liposolubili, compensando una possibile azione malassorbitiva della paraffina liquida.

Bibliografia

- Martínez MA, Lajas AI, Yago MD et al. Dietary virgin olive oil enhances secretagogue-evoked calcium signaling in rat pancreatic acinar cells. *Nutrition* 2004;20(6):536-541.
- Lane WA. Chronic intestinal stasis. *The Practitioner* 1914: 301-333.
- Clark JH, Russell GJ, Fitzgerald JF, Nagamori KE. Serum beta-carotene, retinol, and alpha-tocopherol levels during mineral oil therapy for constipation. *Am J Dis Child* 1987;141:1210-1212.
- Loening-Baucke V. Management of chronic constipation in infants and toddlers. *Am Fam Physician* 1994;49:397-411.
- Baker SS, Liptak GS, Colletti RB et al. Constipation in infants and children: evaluation and treatment. A medical position statement of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:612-626.
- Burke A. The management of constipation in end-stage disease. *Aust Fam Physician* 1994;23(7):1248-1253.
- Candy B, Jones L, Larkin PJ et al. Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;13:(5).
- Urganci N, Akyildiz B, Polat TB. A comparative study: the efficacy of liquid paraffin and lactulose in management of chronic functional constipation. *Pediatr Int* 2005;47(1):15-19.
- Rafati M, Karami H, Salehifar E, Karimzadeh A. Clinical efficacy and safety of polyethylene glycol 3350 versus liquid paraffin in the treatment of pediatric functional constipation. *Daru* 2011;19(2):154-158.
- Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). *Evid Based Child Health* 2013;8(1):57-109.
- Sharif F, Crushell E, O'Driscoll K, Bourke B. Liquid paraffin: a reappraisal of its role in the treatment of constipation. *Arch Dis Child* 2001;85(2):121-124.

AR_D Cogiton® *long time*: un nuovo integratore alimentare per il miglioramento delle funzioni mnemonico-cognitive

Risultati di efficacia e tollerabilità di uno studio clinico multicentrico su territorio nazionale

Introduzione

Decadimento delle funzioni cognitive

Dai dati epidemiologici emerge che, a livello mondiale, la popolazione anziana aumenta in maniera progressiva, e con essa aumenta il numero delle persone a rischio di sviluppare patologie specifiche di questa età. Oltre il 6% degli ultrasessantenni, il 15% degli ultrasettantacinquenni e il 30% di pazienti di età superiore agli 85 anni manifestano un decadimento delle funzioni cognitive, con una conseguente riduzione della qualità di vita, un aumento dei sintomi neuropsichiatrici e una maggiore disabilità così come un aumento dei costi dell'assistenza sanitaria (1,2). Il declino cognitivo rappresenta pertanto una vera emergenza mondiale che deve essere affrontata a livello familiare, clinico-assistenziale, sociale, economico e legale, considerando anche che questi soggetti presentano un aumentato rischio di progressione verso la demenza (10% al 15% l'anno vs 1% al 2,5% per anziani sani) (1). Le numerose forme cliniche e l'eterogenea presentazione dei sintomi sottendono numerose cause, che rappresentano il bersaglio terapeutico soprattutto di tipo preventivo, con programmi mirati di prevenzione delle patologie cardiovascolari, di riduzione dei fattori di rischio (esercizio fisico e nutrizione) e approcci proattivi simili per l'istruzione e la gestione delle patologie croniche (1). L'eziopatogenesi del decadimento cognitivo e delle evoluzioni ad esso associate (Mild Cognitive Impairment, Malattia di Alzheimer, ecc) è varia e multifattoriale, con il coinvolgimento di fattori di rischio e condizioni para-fisiologiche che ne determinano lo sviluppo. Tra questi, negli ultimi anni è stato posto un livello di attenzione crescente sul ruolo dello stress ossidativo cerebrale proprio in virtù dell'alterazione dei marcatori di danno ossidativo nel sistema nervoso centrale (idrossido-^{*}OH, 8-idrossiguanosina-8OHG) (3,4). In condizioni normali il danno indotto dai ROS è contrastato da efficienti sistemi antiossidanti e da sistemi di ridondanza di segnale (4). Uno sbilanciamento a favore dei sistemi di danno ossidativo, sostenuti da un complesso variegato di elementi negativi intercorrelati, rende il cervello particolarmente vulnerabile a causa delle sue peculiarità anatomico-funzionali (BBE, numero di mitocondri endoteliali, consu-

mo di O₂, interstizio cellulare in continuità con il liquido cerebro-spinale, mancanza del sistema linfatico) (5). Inoltre, nei pazienti affetti da patologie neurodegenerative il consumo di antiossidanti è maggiore, a fronte di una ridotta riserva di molecole antiossidanti, anche nei casi in cui non si ha un normale introito alimentare (5). Nello specifico, alcuni studi hanno mostrato come si verifichi un malfunzionamento dei sistemi antiossidanti enzimatici (catalasi, superossido-dismutasi, perossidasi) e non-enzimatici (vitamina E, vitamina C, acido lipoico), con una conseguente alterata funzione mitocondriale, un'alterazione del microcircolo cerebrale, un'insufficiente funzionalità degli eritrociti, un'eccessiva produzione di peptide amiloide ed elevati livelli di omocisteina (3,5). Anche se il meccanismo che induce il cambiamento nell'omeostasi ossidativa non è ancora del tutto chiaro, evidenze specifiche mostrano un'alterazione dell'equilibrio di ossidoriduzione dei metalli, soprattutto di ferro e rame, e di molte proteine importanti per la loro regolazione (ferritina, ceruloplasmina). Negli ultimi anni vi è stata una maggiore consapevolezza del ruolo fondamentale che i metalli di transizione e le molecole attive dello stress ossidativo svolgono nelle malattie neurodegenerative e un numero sempre maggiore di studi epidemiologici e clinici preliminari suggeriscono che gli inibitori di stress ossidativo sono efficaci nel ridurre le manifestazioni cliniche (4). Le molecole antiossidanti sono in grado di contrastare i danni indotti dai processi ossidativi attraverso l'inibizione della perossidazione lipidica, la produzione di altri radicali liberi dell'ossigeno, l'apoptosi, la disfunzione mitocondriale, i danni citotossici alle membrane cellulari e i danni ossidativi alle proteine e al DNA (6).

AR_D Cogiton® *long time*

AR_D Cogiton® *long time* è un integratore alimentare costituito da Ginkgo biloba, vitamine del gruppo B, carnosina e un complesso antiossidante (vitamina E, beta-carotene, vitamina C, coenzima Q10, selenio, L-cisteina) con azione specifica sulla bioregolazione del declino mnemonico cognitivo. L'effetto più noto dell'estratto di Ginkgo biloba è quello protettivo delle membrane cellulari neuronali dai danni indotti dai radicali liberi. Tuttavia il Ginkgo biloba può essere considerato

AR_D Cogiton® long time:
un nuovo integratore
alimentare per
il miglioramento
delle funzioni
mnemonico-cognitive

Risultati di efficacia e
tollerabilità di uno studio
clinico multicentrico su
territorio nazionale

un vero e proprio farmaco multitarget, dal momento che numerosi studi hanno dimostrato le sue capacità di preservare la funzionalità mitocondriale, di promuovere la neurogenesi ipocampale, di ridurre la viscosità del sangue inibendo il fattore di aggregazione piastrinica PAF, di migliorare la microperfusion cerebrale e di favorire la circolazione di ossigeno e glucosio, di migliorare la neurotrasmissione glutamatergica, dopaminergica e colinergica (7,8). Il Ginkgo biloba è efficace nel trattamento di pazienti affetti da demenza, tra cui il morbo di Alzheimer, la demenza vascolare e forme miste, in particolare nei pazienti affetti da demenza con sintomi neuropsichiatrici (7). In un recente studio prospettico sono stati analizzati i dati relativi all'assunzione dell'estratto di Ginkgo biloba e il suo effetto sulla funzione cognitiva in pazienti anziani in un periodo di osservazione di 20 anni. È stato osservato un effetto benefico del Ginkgo biloba sul decadimento cognitivo a lungo termine, come mostrato dalla significativa riduzione del MMSE e dalla minore incidenza di decadimento cognitivo nel gruppo in trattamento con Ginkgo biloba (7).

Le vitamine del gruppo B esplicano la loro azione prevalentemente riducendo la concentrazione di omocisteina, il cui accumulo rappresenta un fattore prognostico negativo per lo sviluppo e per l'evoluzione di una sindrome neurodegenerativa (5,9). Inoltre le vitamine del gruppo B forniscono a tutte le cellule, e in particolare agli eritrociti, il substrato per l'attivazione della via dei pentoso-fosfati, garantendo una funzionalità cellulare energetica attiva e mantenendo l'eutrofismo tissutale cerebrale (5).

La carnosina, dipeptide presente nella formulazione, possiede un'attività scavenger diretta nei confronti dei ROS e nello specifico, a livello cerebrale, ha un ruolo fondamentale nella protezione delle proteine cerebrali dal danno ossidativo derivante dall'ossidazione dell'amiloide (5).

Infine la disponibilità del complesso antiossidante (vitamina E, β-carotene, vitamina C, coenzima Q10, selenio, L-cisteina) fornisce una riserva disponibile per un utilizzo cellulare immediato o per un accumulo di riserva intracellulare.

Composizione di AR_D Cogiton® long time: informazioni nutrizionali 20 capsule da 520 mg.

Ingredienti	Contenuti medi attivo/cps	Contenuti medi attivo/cps	*% VNR/ Dose max
Carnosina	100	-	-
Vitamina E acetato 50%	75,4	20 mg Vit. E	166,6
Beta carotene 10%	50	-	-
Vitamina C prot. 97,5%	42,55	30 mg Vit. C	37,5
ES Ginkgo Biloba L, 6% Flavon. Granulare, foglie	25	-	-
Nicotinammide - Vit. B3	20,7	18 mg Vit. B3	112,5
Coenzima Q10	11	10 mg CoQ10	-
L-Cisteina base	10	-	-
Seleniomietionina tit. 0,5%	5,5	27,5 µg selenio	50
Piridossina cloridrato - Vit. B6	2,85	2 mg Vit. B6	142,8
Riboflavina - Vit. B2	1,92	1,4 mg Vit. B2	114,3
Tiamina cloridrato - Vit. B1	1,9	1,4 mg Vit. B1	127,3
Cianocobalamina 0,1% - Vit. B12	1,15	1 µg Vit. B12	40,0
Acido folico - Vit. B9	0,23	0,2 mg acido folico	100

*Valori nutritivi di riferimento

Nello specifico, elevate concentrazioni di vitamina E e C hanno un'azione regolatrice sul sistema immunitario (proliferazione dei linfociti, produzione di prostaglandine E2), sulla funzionalità piastrinica e sulla funzionalità e resistenza cellulare allo stress ossidativo. In particolare, la loro azione a livello cerebrale ha mostrato un minore decadimento cognitivo indotto dall'invecchiamento, un miglior mantenimento delle prestazioni mnemoniche e cognitive e un effetto protettivo sulla progressione delle patologie neurodegenerative (6,10).

Con la presente pubblicazione si vogliono mostrare i risultati di efficacia e tollerabilità di AR_D Cogiton® long time, valutati in uno studio clinico multicentrico sul territorio nazionale su pazienti con deterioramento cognitivo secondario a diverse condizioni patologiche o all'invecchiamento.

A. Allegrini, G. Barreca,
B. Bolduri, G. Brivio, D.
Capaci, M. Casale, C.
Corallo, R. Della Porta,
M. Guerini, E. Formenti,
A. Lera, F. Peretti, M.
Perini, S. Renzi, S. Tosi,
E. Vassallo, F. Zizzo

Bibliografia

1. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG. Prevalence of Cognitive Impairment without Dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008;148(6):427-434.
2. Dall'invecchiamento cerebrale fisiologico alla demenza di Alzheimer: informazioni per i caregivers. A cura di Gabriele Carbone Responsabile Centro Demenze - Unità Alzheimer Italian Hospital Group, Guidonia (Roma).
3. Marietti D, Giani A, Boschi L. Declino cognitivo e stress ossidativo Cognitive decline and oxidative stress. *G Gerontol* 2010;58:214-219.
4. Smith MA, Rottkamp CA, Nunomura A et al. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta* 2000;1502:139-144.
5. Cornelli U. Concetti innovativi nel settore dello stress ossidativo: i modulatori fisiologici. *ACSA Magazine* 2008;4(2-suppl. 1):32-36.
6. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Wilson RS. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002;59(7):1125-1132.
7. Amieva H, Meillon C, Helmer C, Gateau BG, Dartigues F. Ginkgo biloba extract and long-term cognitive decline: a 20-year follow-up population-based study. *PLoS ONE* 8(1): e52755.
8. Jeong CHO, Yun-Hee SHON, Kyung-Soo NAM. Ginkgolide C inhibits platelet aggregation in cAMP- and cGMP dependent manner by activating MMP-9. *Biol Pharm Bull* 2007;30(12) 2340-2344.
9. Ravaglia G, Forti P, Maiol F. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82:636-643.
10. Martin A, Youdim K, Szprengiel A et al. Roles of vitamins E and C on neurodegenerative diseases and cognitive performance. *Nutrition Reviews* 2002;60(11):308-334.

Descrizione dello studio

Obiettivo

Determinare l'efficacia dell'integratore alimentare ARD Cogiton® *long time* costituito da Ginkgo biloba, carnosina, complesso antiossidante (selenio, vitamina C, vitamina E, beta-carotene, coenzima Q10, L-cisteina), vitamine del gruppo B sui diversi aspetti del deterioramento cognitivo che può derivare da diverse condizioni patologiche come ad esempio declino cognitivo lieve (Mild Cognitive Impairment) o fisiologiche come l'invecchiamento, accompagnati o meno da perdita della memoria.

Pazienti e metodi

Lo studio ha avuto una durata di 80 giorni, in cui ciascun paziente incluso nell'analisi doveva assumere 1 capsula di integratore al giorno e compilare il questionario relativo alla scala Mini Mental State Examination (MMSE - Folstein et al. 1975; Crum et al.1993) che rappresenta uno strumento semplice, ma clinicamente validato, per valutare la funzionalità cognitiva globale del paziente. È costituito da 11 item, tramite i quali vengono valutate alcune importanti funzioni cogniti-

ve: orientamento temporale, orientamento spaziale, memoria immediata (memoria di fissazione o registrazione), attenzione e calcolo, memoria di richiamo, linguaggio-denominazione, linguaggio-ripetizione, linguaggio-comprensione orale, linguaggio-lettura e comprensione scritta, linguaggio-generazione di frase scritta, copia di disegno (prassia costruttiva). Le valutazioni sono state effettuate all'inclusione nello studio (G1=giorno 1 prima visita) e al termine del trattamento (G80=giorno 80 visita finale).

Sono stati valutati 179 pazienti, di questi, 90, quindi più della metà, presentavano decadimento cognitivo.

Criteri di inclusione:

- età compresa tra 50 e 80 anni;
- declino cognitivo in atto con perdita della memoria e interferenza con il normale funzionamento quotidiano da grado lieve a moderato;
- declino cognitivo in atto non secondario ad altre condizioni patologiche del sistema nervoso centrale (vasculopatie) o indotto da sostanze.

Tra i motivi di esclusione dallo studio vi era la presenza di declino cognitivo in fase avanzata: grave compromissione della memoria (es. incapacità di riconoscere i familiari), co-

AR_o Cogiton® long time:
un nuovo integratore
alimentare per
il miglioramento
delle funzioni
mnemonico-cognitive

Risultati di efficacia e
tollerabilità di uno studio
clinico multicentrico su
territorio nazionale

municazione verbale minima, perdita delle capacità motorie e incapacità di portare a termine le attività quotidiane. Sono state condotte quindi due analisi separate, una su tutta la popolazione arruolata e una sul sottogruppo di 90 soggetti che presentavano decadimento cognitivo.

Risultati

Analisi sui 179 soggetti arruolati nello studio

La popolazione è costituita da 179 pazienti che hanno età media di 73 anni (range 52-94) e mediana di 75 (IQR 69-79), in prevalenza i soggetti erano donne, il 62,1% (n. 110), gli uomini costituivano il restante 37,9% della casistica. I soggetti presentavano almeno una patologia al momento dell'arruolamento per la quale quasi la totalità, 151 pazienti, assumeva farmaci.

Il decadimento cognitivo era presente in più della metà della popolazione, cioè 90 pazienti (51,4%). È stata condotta una seconda analisi speculare alla prima nel sottogruppo dei soggetti che presentavano decadimento cognitivo.

I 179 pazienti arruolati nello studio sono stati sottoposti al questionario Mini-Mental State Examination (MMSE) per esaminare le funzioni cognitive prima e dopo la terapia con l'integratore "AR_o Cogiton® long time" che aveva una durata di 80 giorni. I pazienti presentavano una mediana di anni di scolarità pari a 5 anni (IQR 5-8).

Il punteggio grezzo al test cognitivo in mediana era 22 (IQR 9-25), dopo l'aggiustamento per anni di età e anni di scolarità il punteggio mediano diventava 21,7 (IQR 18,2-24,2); 81 (45,2%) soggetti avevano punteggio >23, che costituisce la soglia di normalità. Dopo l'esposizione all'integratore il punteggio grezzo mediano della popolazione aumentava a 24 (IQR 21-27) e quello aggiustato a 23,9 (20,7-26,4). I pazienti con valore sopra la soglia di normalità diventavano 111 (62,0%). Al test di Wilcoxon per campioni appaiati sia il punteggio grezzo che quello aggiustato ottenuti dopo il trattamento risultavano significativamente aumentati nel confronto rispetto allo score basale (Tab. I). Inoltre è stato analizzato come cambiava il punteggio dopo la somministrazione dell'integratore, in modo separato per le 5 aree cognitive che potevano essere misurate da 1 o più item del questionario MMSE

Tabella I. Punteggio grezzo e aggiustato dei pazienti prima e dopo il trattamento.

	G1	G80	Valore di p
Punteggio globale grezzo			
Mediana (IQR)	22 (9-25)	24 (21-27)	<0,001
Media (SD)	21,4 (4,8)	23,4 (4,9)	
Punteggio aggiustato			
Mediana (IQR)	21,7 (18,2-24,2)	23,9 (20,7-26,4)	<0,001
Media (SD)	21,0 (4,7)	23,0 (4,9)	

Figura 1A. Valore medio ottenuto al questionario MMSE nelle differenti aree cognitive prima e dopo il trattamento.

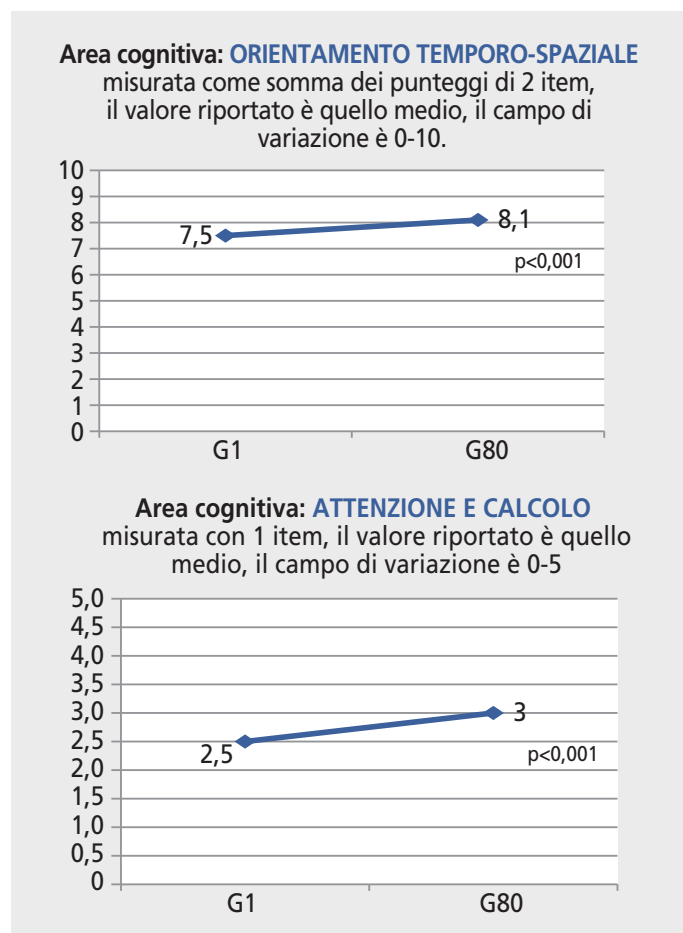
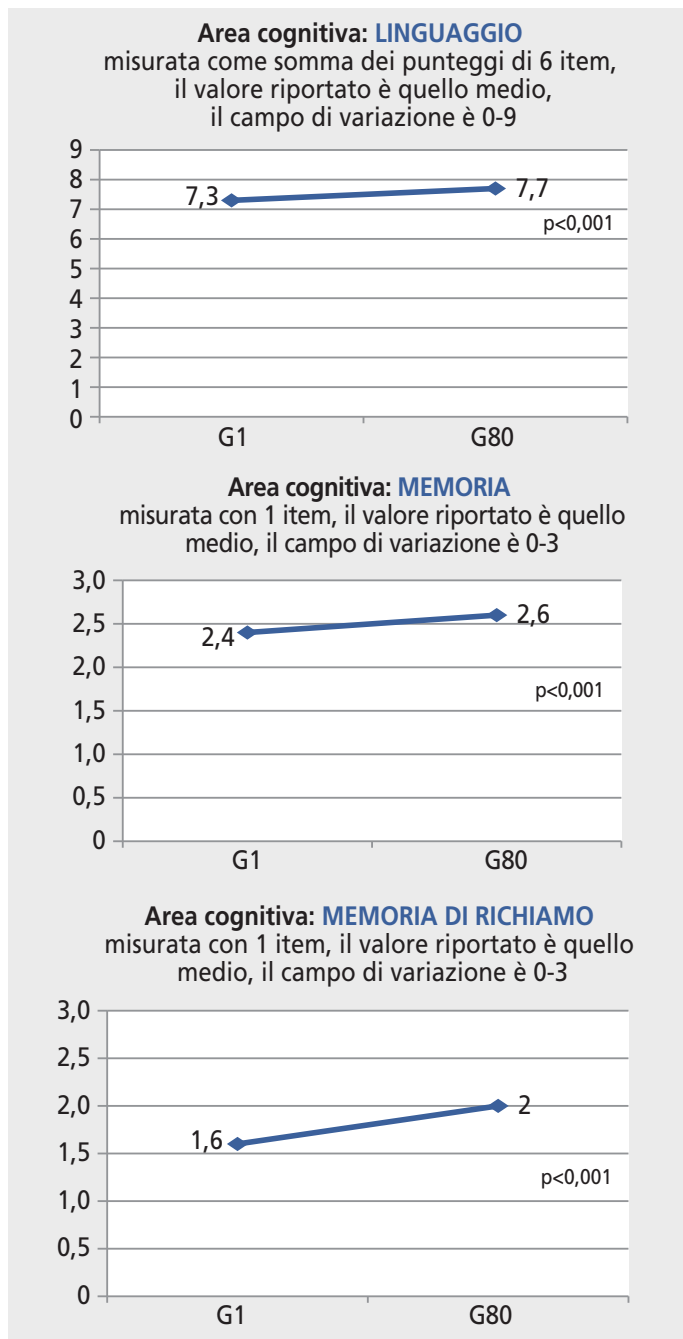


Figura 1B. Valore medio ottenuto al questionario MMSE nelle differenti aree cognitive prima e dopo il trattamento.



(Figg. 1A,1B). Il test statistico utilizzato è sempre il test non parametrico per campioni appaiati di Wilcoxon.

Analisi sul sottogruppo di 90 soggetti con decadimento cognitivo

La popolazione è costituita da 90 pazienti che avevano decadimento cognitivo riconoscibile all'esame obiettivo. L'età media era di 76 anni (range 55-94) e quella mediana di 77 (IQR 71-80), le donne erano 57 e costituivano il 63,3% della casistica, gli uomini costituivano il restante 36,7%. I soggetti avevano un BMI mediano di 25,9 (IQR 23,4-28,3); 85 (94,4%) soggetti presentavano almeno una patologia al momento dell'arruolamento per la quale 79 pazienti prendevano farmaci. I pazienti presentavano una mediana di anni di scolarità pari a 5 (IQR 5-8).

Il punteggio grezzo al test cognitivo in mediana era pari a 20 (IQR 16-23), dopo l'aggiustamento per anni di età e anni di scolarità dei soggetti, il punteggio mediano diventava 19,3 (IQR 16,0-22,0); 21 (23,3%) soggetti avevano un punteggio superiore alla soglia di normalità. Dopo l'esposizione all'integratore il punteggio grezzo mediano della popolazione diventava 22 (IQR 17-25) e quello aggiustato 21,3 (17,2-24,7). I pazienti con valore sopra la soglia di normalità diventavano 37 (41,1%). Al test di Wilcoxon per campioni appaiati sia il punteggio grezzo che quello aggiustato, ottenuti dopo il trattamento, risultavano significativamente aumentati rispetto allo score basale (Tab. II).

Tabella II. Punteggio grezzo e aggiustato dei pazienti prima e dopo il trattamento.

	G1	G80	Valore di p
Punteggio globale grezzo			
Mediana (IQR)	20 (16-23)	22 (17-25)	<0,001
Media (SD)	19,1 (4,9)	20,8 (5,5)	
Punteggio aggiustato			
Mediana (IQR)	19,3 (16,0-22,0)	21,3 (17,2-24,7)	<0,001
Media (SD)	28,7 (4,7)	20,5 (5,5)	

AR₀ Cogiton® long time:
un nuovo integratore
alimentare per
il miglioramento
delle funzioni
mnemonico-cognitive

Risultati di efficacia e
tollerabilità di uno studio
clinico multicentrico su
territorio nazionale

Anche in questo sottogruppo è stato valutato come è cambiato il punteggio dopo la somministrazione dell'integratore, in modo separato per le 5 aree cognitive misurate da 1 o più item del questionario MMSE (Figg. 2A, 2B). Il test statistico usato è ancora il test non parametrico per campioni appaiati di Wilcoxon.

Infine nella figura 3 è riportato il giudizio di tutti i 179 pazienti analizzati relativamente alla tollerabilità e all'efficacia del prodotto. Il 90,3% dei soggetti riteneva che la tollerabilità del prodotto fosse buona/ottima. L'80% dei pazienti riteneva che l'efficacia del prodotto fosse buona/ottima.

Figura 2A. Valore medio ottenuto al questionario MMSE nelle differenti aree cognitive prima e dopo il trattamento.

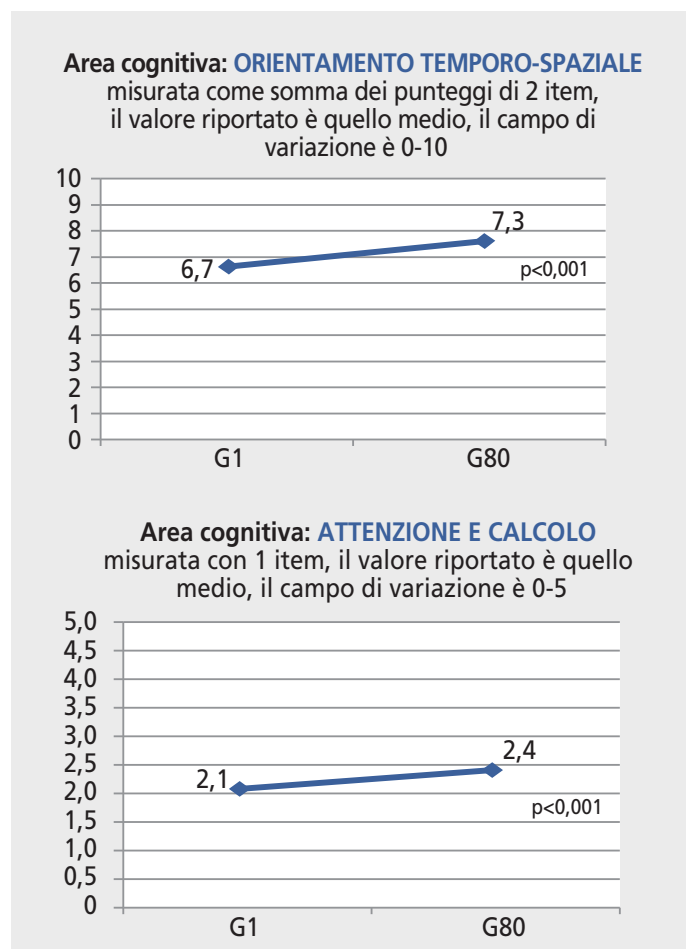
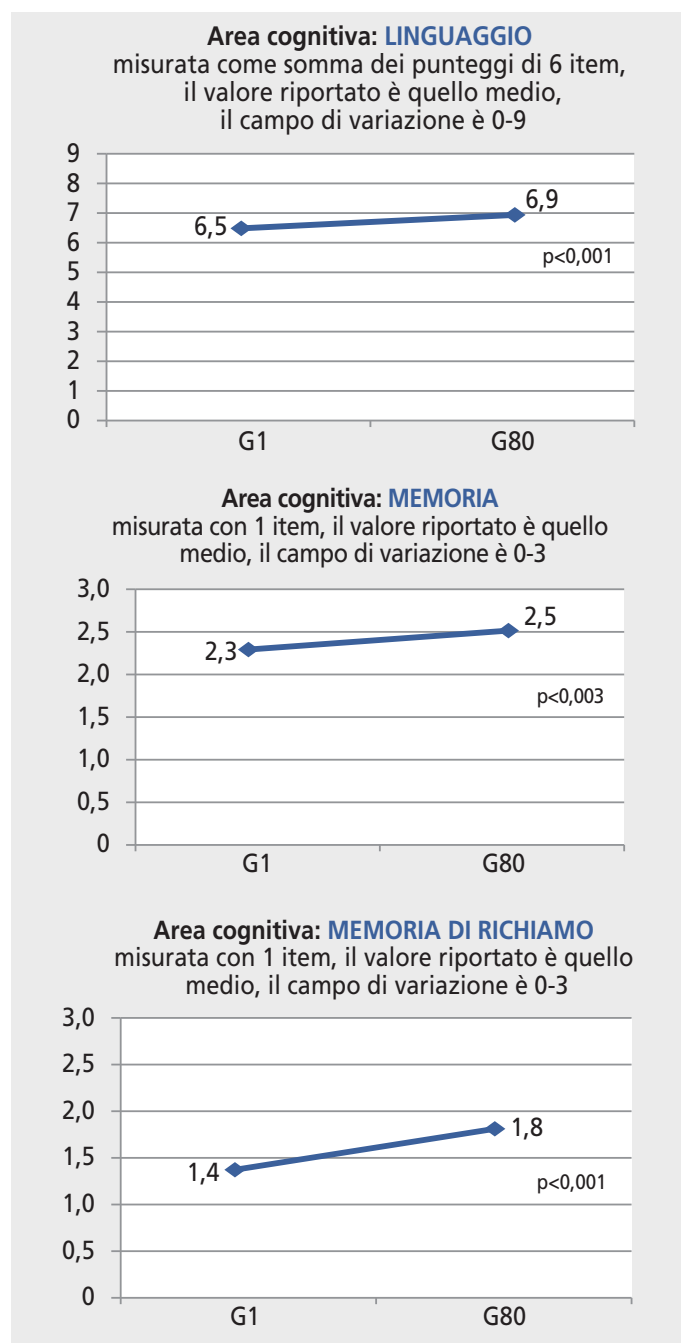
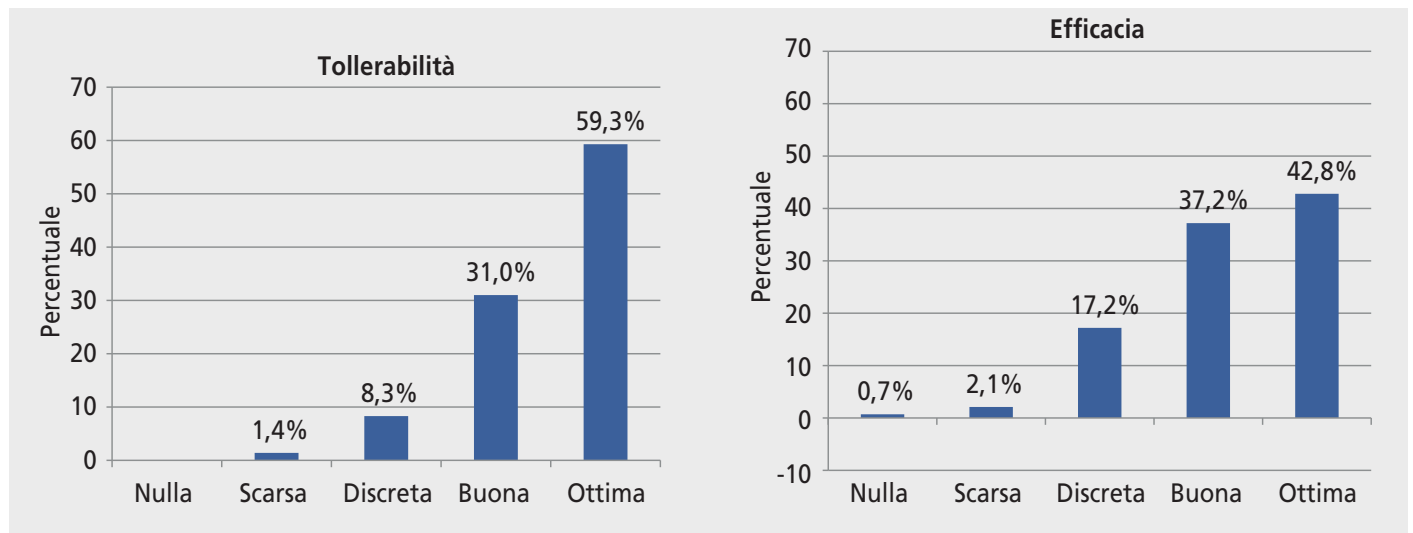


Figura 2B. Valore medio ottenuto al questionario MMSE nelle differenti aree cognitive prima e dopo il trattamento.



A. Allegrini, G. Barreca,
B. Bolduri, G. Brivio, D.
Capaci, M. Casale, C.
Corallo, R. Della Porta,
M. Guerini, E. Formenti,
A. Lera, F. Peretti, M.
Perini, S. Renzi, S. Tosi,
E. Vassallo, F. Zizzo

Figura 3. Percentuali di risposta sulla valutazione della tollerabilità e dell'efficacia su scala a 5 livelli.



Conclusioni

L'analisi, sia su tutti i 179 pazienti arruolati nello studio sia sul sottogruppo di 90 pazienti che presentavano decadimento cognitivo, ha fornito risultati che evidenziano una

buona efficacia dell'integratore AR_D Cogiton® *long time* nel miglioramento delle funzioni cognitive. Il trattamento ha infatti comportato un significativo aumento del risultato mediano al MMSE e l'aumento della percentuale di pazienti con risultato sopra la soglia di normalità.

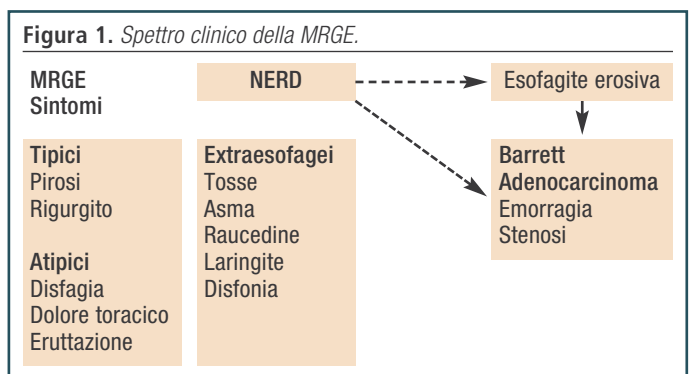
La malattia da reflusso non erosiva, nuove acquisizioni di patofisiologia e implicazioni terapeutiche

Definizione

Nel corso degli ultimi quindici anni la comunità scientifica ha profondamente rielaborato, in diversi consensi internazionali di esperti, i criteri per definire la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) in tutto il suo spettro (1-3). Avere criteri univoci di classificazione è, in effetti, cruciale per la ricerca come per la pratica clinica ed è stata proprio, fino all'ultimo decennio, la mancanza di criteri condivisi, per la diagnosi di MRGE, a limitare l'interesse dei clinici ai pazienti con esofagite erosiva, identificando questa come manifestazione classica di malattia e considerando le lesioni della mucosa, ben visibili alla gastroscopia, come unico *marker* oggettivo nonché unica misura di efficacia della terapia. Il consenso di Gental (1) stabilisce che si definisce affetto da MRGE un paziente che presenti "condizioni cliniche sintomatiche, con impatto sulla qualità di vita [QoL], o alterazioni istopatologiche risultanti da episodi di reflusso gastroesofageo". Rientrano quindi nella vasta popolazione della MRGE i pazienti con sintomi che incidono sulla QoL, anche se in assenza di alterazioni macroscopiche della mucosa esofagea all'indagine endoscopica - affetti dalla malattia da reflusso non erosiva (NERD) - oltre ai pazienti con esofagite erosiva e quelli con esofago di Barrett. I più recenti riscontri, sulla sintomatologia extraesofagea dovuta a reflusso gastroesofageo (sintomi otorinolaringoiatrici, respiratori e cardiologici) e sulla emergente rilevanza, e maggiore prevalenza, della forma non erosiva hanno poi portato alla definizione e classificazione, nei consensi di Montreal (2) e di Vevey (3), delle diverse forme esofagee ed extraesofagee e della NERD.

Presentazioni cliniche, i sintomi esofagei ed extraesofagei

I sintomi tipici, la piroisi e il regurgito, costituiscono oltre l'80% delle presentazioni cliniche della MRGE e altre manifestazioni



del reflusso, associate o meno con la piroisi, comprendono sia sintomi esofagei (definiti atipici) come la disfagia e il dolore toracico, sia extraesofagei, che coinvolgono l'apparato respiratorio e otorinolaringoiatrici quali la tosse cronica, la bronchite asmatica, la disfonia, la laringite posteriore (1,2). Il dolore toracico, una volta esclusa la causa cardiologica, è in oltre il 60% dei casi associato a patologia da reflusso gastroesofageo, costituisce una causa frequente di ricorso al pronto soccorso e, talvolta, di esami diagnostici strumentali (4). I sintomi extraesofagei possono talora costituire la sola manifestazione di MRGE e, quindi, porre problemi di diagnosi differenziale, l'asma è più spesso associata a reflusso in età pediatrica.

Recenti studi hanno rilevato che oltre il 40% dei pazienti con tosse cronica è affetto da MRGE, anche in assenza di sintomi tipici, e che i farmaci inibitori della pompa protonica (IPP) possono alleviare significativamente la tosse cronica (Fig. 1) (5,6).

Epidemiologia, storia naturale, impatto sulla qualità di vita, costi sociali

La MRGE è la più frequente patologia in ambito gastroenterologico e medico, con un'elevatissima prevalenza nella po-

popolazione occidentale. I pazienti che si rivolgono ai medici nei centri di riferimento, spesso deputati a svolgere indagini epidemiologiche, sono solo la punta dell'iceberg (Fig. 2), mentre la grande maggioranza di essi ricorre al medico di medicina generale o, con sempre maggior frequenza, all'automedicazione. L'immagine di *iceberg* ben fotografa l'epidemiologia di questa malattia e rende anche ragione della difficoltà di stabilirne, se non con questionari in popolazioni, l'esatta prevalenza.

Partendo da questi limiti e con la consapevolezza che i dati attualmente disponibili di prevalenza e di impatto socioeconomico di questa patologia sono sensibilmente sottostimati, i pochi studi di popolazione, eseguiti con l'uso di questionari standardizzati, confermano che la MRGE è un problema molto comune e in significativa crescita nella popolazione adulta. Lo studio della popolazione della contea di Olmsted, in Minnesota, USA, ha fornito dati di prevalenza della pirosi occasionale intorno al 40%, e il 20% degli intervistati riferiva almeno un sintomo/settimana (7); anche in una recentissima indagine, eseguita su una popolazione norvegese adulta, i sintomi da reflusso, ricorrenti e severi, erano riferiti da circa il 18% degli intervistati con *un trend* in costante aumento negli ultimi 10 anni (8), mentre nella popolazione asiatica i sintomi sembrano essere meno frequenti (7-11%). **Gli studi di popolazione sintomatica sottoposta a esofago-gastro-duodenoscopia hanno recentemente potuto**

chiarire che solo una minoranza dei pazienti con sintomi tipici di MRGE, cronici e/o ricorrenti, presenta una malattia erosiva (24-42%) e una piccola percentuale una metaplasia di Barrett (4-8%), mentre la gran maggioranza (fino al 72% nell'ultimo studio pubblicato) di essi non presenta alterazioni della mucosa esofagea all'indagine endoscopica, ed è quindi affetto da NERD (Fig. 3) (7). Nel descrivere le diverse forme - fenotipi - della MRGE, va ribadito che la sua storia naturale risulta ancora poco nota, in altre parole la malattia progredisce? E in quale misura? La battaglia tra chi vuole considerare la MRGE come uno spettro continuo, che prevede un'inevitabile progressione dalla forma non erosiva alle forme complicate, e chi difende la visione di una malattia con categorie fenotipicamente discrete, con una conversione tra una e l'altra categoria in una minoranza di pazienti, è ancora accesa. Volendo approssimare i dati dei numerosi studi a riguardo, la progressione da NERD, a esofagite erosiva, avviene nel 25% dei casi e negli studi che consentono di avere dati sulla progressione a Barrett, e adenocarcinoma, la probabilità (likelihood) di sviluppare un Barrett dopo la guarigione di un'esofagite C o D, è inferiore al 6% (9). Tra gli attuali limiti, che non consentono di ottenere evidenze definitive, c'è la mancanza di studi longitudinali su popolazioni: le osservazioni sono in maggior parte retrospettive, con diversi criteri di diagnosi, differente trattamento dei pazienti e, spesso, mancanza di un appro-

Figura 2. Iceberg di Castell.

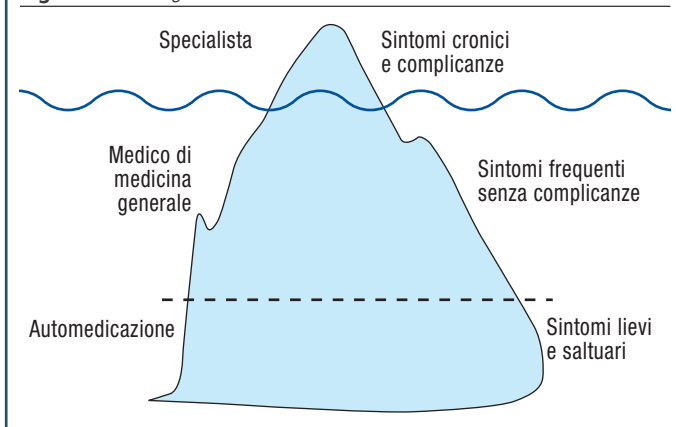
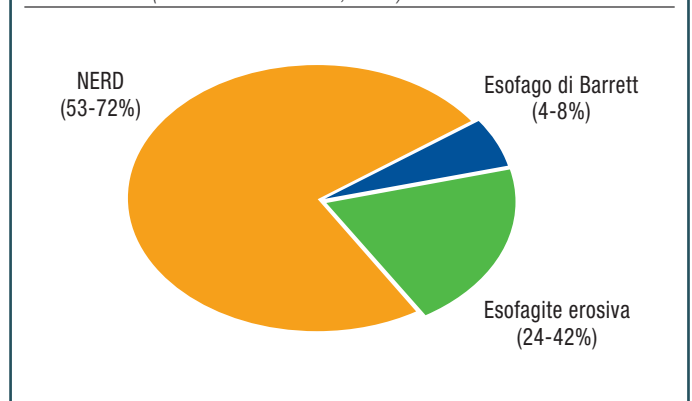


Figura 3. Riscontri endoscopici nei pazienti con sintomi cronici e/o ricorrenti di MRGE (da: Locke G.R. 1997; mod.).



M. Cicala,
S. Emerenziani,
M. Ribolsi

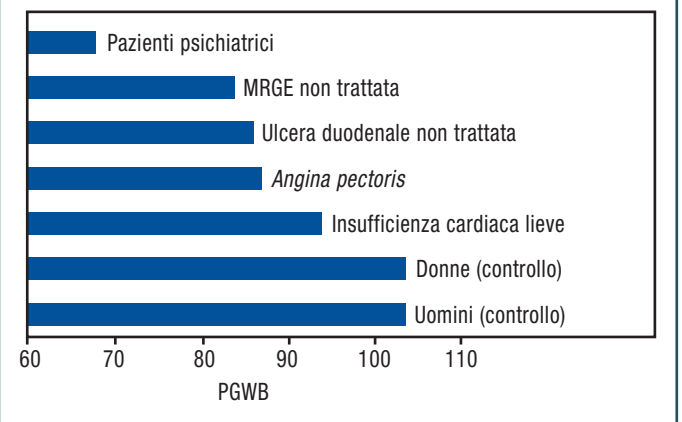
La malattia da reflusso non erosiva, nuove acquisizioni di patofisiologia e implicazioni terapeutiche

priato wash-out farmacologico al momento della classificazione iniziale.

Ci si chiede, da qualche anno, se le caratteristiche demografiche e di abitudini di vita siano differenti tra i pazienti affetti da NERD rispetto ai pazienti con esofagite. Il *setting* degli studi pubblicati è diverso, ma i risultati delle casistiche più numerose confermano, tra i pazienti NERD, una maggiore prevalenza di donne e una minore frequenza di ernia gastrica iatale, mentre non sembrano esserci differenze in termini di età, peso corporeo e body mass index (BMI) e abitudini di vita, tipo fumo e consumo di alcol; i pazienti non erosivi mostrano, dato questo interessante, una più forte associazione della patologia esofagea con disturbi funzionali gastrointestinali quali la dispepsia e l'intestino irritabile (10).

La rilevanza sociale della MRGE è soprattutto legata al suo rilevante impatto sulla qualità di vita (QoL) dei pazienti: gli studi recenti, che hanno utilizzato questionari che valutano parametri di benessere fisico e mentale - psicologico, ci dicono che esiste una progressiva e significativa riduzione della QoL proporzionale alla severità dei sintomi. Uno studio eseguito, utilizzando una scala ampiamente validata di QoL, il PGWB (psychological general well-being index), dimostra che la malattia da reflusso non trattata, rispetto ad altre patologie comuni, si colloca ai primi posti, in quanto a impatto negativo, precisamente tra le malattie psichiatriche e l'ulcera duodenale, e ha un impatto maggiore rispetto a patologie a prima vista più importanti quali l'*angina pectoris* e l'insufficienza cardiaca lieve (Fig. 4) (11). Un altro validato questionario, l'SF-36, ci mostra che, in quanto a impatto negativo su QoL, la malattia da reflusso e la sindrome dell'intestino irritabile hanno pochi rivali perchè riducono, in maniera più o meno severa, tutti gli otto domini di salute, da quelli fisici a quelli psichici (12). Posto, quindi, che la NERD comprende la gran parte dei malati con patologia da reflusso è, almeno, questa, come ritenuto in passato, una forma più lieve rispetto alla forma erosiva? Ragionando sul peso dei sintomi, dobbiamo decisamente rivedere il concetto di forma "lieve", dal momento che gli studi su grandi numeri di pazienti ci dicono che esiste una progressiva riduzione della QoL proporzionale alla severità dei sintomi ma del tutto indipendente dalla presenza o assenza di esofagite: in altre parole i pa-

Figura 4. PGWB nei pazienti affetti da malattia da reflusso in confronto a pazienti affetti da altre patologie (da: Dimenäs E. 1993; mod.).



zienti con NERD hanno sintomi sovrapponibili per tipologia, frequenza e severità, rispetto ai pazienti con esofagite erosiva (13). Questo dato, più volte ribadito in letteratura, conferma un comune riscontro dei medici, che non hanno la possibilità di prevedere, sulla base anche della più attenta anamnesi ed esame obiettivo, la presenza di complicanze esofagee nel singolo paziente.

Oltre a ridurre la QoL dei pazienti, la MRGE ha un notevole impatto sulla società in genere, attraverso una ridotta produttività lavorativa, assenteismo e costi sanitari. È anche noto che la NERD colpisce gli individui nei loro anni di maggiore produttività (dai 30 ai 50) e anche l'impatto economico è proporzionale alla severità dei sintomi.

Studi eseguiti in USA, sulla popolazione affetta, dimostrano una riduzione della produttività durante le ore di lavoro, in media del 25%, e una ridotta efficienza nello svolgimento delle altre attività quotidiane di circa il 30%, con punte al 50%. Sia per la malattia da reflusso erosiva che non erosiva, l'impatto sulla produttività lavorativa, paragonato con altre patologie molto comuni (mal di schiena, cefalea) è elevato anche a causa dei disturbi del sonno, frequenti in oltre il 50% dei pazienti, per i quali, più che l'assenteismo, il risultato è il cosiddetto "presenteismo", ossia una ridotta efficacia lavorativa per la mancanza di energia e di concentrazione (14). La spesa sanitaria, elevatissima nei Paesi occidentali (in USA

è la patologia più costosa a carico dell'apparato gastroenterico, con costi diretti di oltre 10 miliardi di dollari nel 2006), è dovuta, oltre che alle frequenti visite e alle ospedalizzazioni (ricoveri in pronto soccorso per dolore toracico che richiede di escludere cause cardiache), alle procedure diagnostiche, in particolare alla invasiva e costosa gastroscopia. Queste ultime sono solo parzialmente arginabili con il ricorso alle Linee Guida e alle raccomandazioni dei consensi internazionali: anche in assenza di sintomi d'allarme, i sintomi caratteristici della MRGE possono mascherare patologie a evoluzione maligna e, ancor più che in altri ambiti della medicina, la gestione diagnostica e clinica di questi pazienti rimane un difficile equilibrio di scienza e arte.

Risposta sintomatica agli IPP

Relativamente pochi studi hanno valutato la risposta sintomatica dei pazienti affetti da NERD alle diverse classi di IPP. In tutti questi studi un limite è costituito dall'aver verosimilmente arruolato, nella popolazione NERD, o, meglio, non aver escluso, pazienti affetti da piroso funzionale, ossia sintomatici ma negativi secondo un criterio sia endoscopico che pH-metrico e che, non a caso, non sono buoni candidati al trattamento con gli IPP (criteri di Roma III). L'inclusione nei trial di questo sottogruppo, in cui i sintomi sono, per definizione, non correlati al reflusso, porta inevitabilmente a una sottostima, nel "gruppo NERD", della risposta ai farmaci che sopprimono l'acidità. Un altro possibile *bias*, presente nella maggioranza degli studi che hanno valutato comparativamente la risposta sintomatica agli IPP nei NERD, rispetto ai pazienti con esofagite erosiva, è la possibile misclassificazione di pazienti che, non avendo eseguito un lungo e appropriato washout farmacologico al momento della esofago-gastro-duodenoscopia, possono essere in una fase di guarigione delle lesioni erosive esofagee piuttosto che "veri" NERD. Partendo da questi limiti, il sospetto clinico che il successo degli IPP fosse inferiore nei pazienti con NERD, rispetto a quelli con esofagite (del 20-30%) è stato confermato, da oltre 10 anni, da diversi studi clinici (15-17) da cui, tra l'altro, emerge un dato interessante e cioè

che, nell'intera popolazione di pazienti, l'analisi di intention-treat dimostra un trend di progressivo miglioramento dei sintomi durante le 4 settimane di trattamento, a conferma della necessità, per il controllo dei sintomi, di una più prolungata soppressione acida nei pazienti affetti da NERD. Questo concetto è stato ulteriormente confermato da una recentissima metanalisi di tutti gli studi che hanno confrontato la risposta al sintomo piroso nei NERD e nei pazienti con esofagite, nella quale sono stati analizzati separatamente i pochi studi nei quali la classificazione di NERD si fondava, con appropriatezza, su gastroscopia negativa ma test pH-metrico positivo, in termini di esposizione acida in esofago e/o di positiva associazione sintomo-reflusso (18). La prova definitiva di questa "ipersensibilità", più che refrattarietà al trattamento acido-soppressivo, dei NERD richiederà in futuro una più precisa classificazione dei pazienti, maggiori misure di outcome del trattamento (questionari con score dei sintomi, impatto dei sintomi su QoL), disegni degli studi che utilizzano dosi maggiori o, quantomeno, piene dosi, e maggior durata di soppressione acida. Per quanto riguarda il fenomeno della resistenza dei sintomi tipici al trattamento con IPP, infine, è utile accennare, tra i possibili meccanismi, alla compliance dei pazienti, intesa come aderenza al trattamento, al timing di somministrazione degli IPP, all'ipersensibilità esofagea e alla concomitante iperalgesia viscerale. Diversi studi hanno difatti mostrato che l'aderenza giornaliera, alla terapia con IPP, è in media molto bassa se paragonata a quella del trattamento antipertensivo, non superando il 55% a un mese e il 30% a sei mesi, e i valori più bassi di aderenza si osservano proprio nel gruppo di pazienti NERD, probabilmente a causa di una scarsa comprensione e/o sottovalutazione della malattia (19). Altre osservazioni, condotte nei pazienti con scarsa risposta al trattamento, hanno evidenziato che solo il 46% di essi assumeva il farmaco 15-30 minuti prima della colazione, così come previsto dagli studi farmacologici (20).

Evidenze sempre maggiori attestano che l'ipersensibilità esofagea, presente in circa un terzo dei pazienti NERD, è spesso parte di una generalizzata ipersensibilità viscerale e, non a caso, nei pazienti NERD si osserva la maggiore associazione con patologie funzionali gastrointestinali e, di conseguenza, un più

difficile raggiungimento dello stato di benessere fisico nonché una maggiore insoddisfazione delle cure.

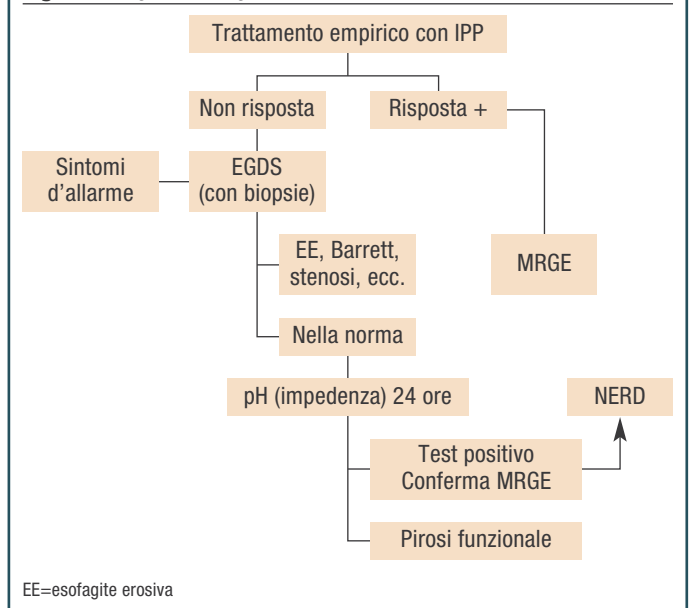
Quando, e come, indagare?

Il riconoscimento dell'elevata prevalenza e rilevanza clinica della NERD e delle manifestazioni extraesofagee, così come della loro ridotta risposta alla terapia medica, e i recenti avanzamenti tecnologici nelle tecniche diagnostiche per il reflusso gastroesofageo hanno portato a riconsiderare anche l'iter diagnostico della malattia da reflusso (Fig. 5).

È importante sottolineare l'importanza di un'anamnesi esaustiva e per quanto possibile chiara. Il ricorso a criteri condivisi, e quindi a univoche misure di efficacia della terapia antisecretiva, è cruciale. Avremo il più delle volte di fronte un/una paziente sofferente e insoddisfatta della scarsa attenzione dei dottori al suo malessere, che spesso ha difficoltà a distinguere la piroisi e il rigurgito (ossia i sintomi tipici, molto sensibili e specifici di malattia così come stabilito dai consensi internazionali) dai sintomi dispeptici, spesso associati; può non essere facile, per il paziente, distinguere l'efficacia delle terapie, spesso già tentate, sui sintomi tipici e su quelli extraesofagei; non di rado, infine, il paziente sarà già stato classificato, e a volte irrimediabilmente, come affetto da malattia da reflusso dallo specialista otorino o pneumologo, che non trova altre spiegazioni a probabili, ma non ancora certi, sintomi extraesofagei di MRGE. **Il rischio di mal classificare il paziente, dando uguale peso a sintomi specifici, atipici ed extraesofagei è sempre più segnalato in letteratura e porta spesso a problemi di gestione clinica.**

Diversi trial prospettici e controllati confermano, nel sospetto di MRGE, l'utilità nella diagnosi di un trattamento empirico con IPP. Senza dubbio il test agli IPP è il primo *step* diagnostico perché, in assenza di sintomi d'allarme, nella maggioranza dei casi la malattia è definita dai sintomi (NERD) e l'obiettivo della terapia è la risoluzione dei sintomi. Stabilire precocemente la risposta del paziente alla terapia è utile nella successiva gestione clinica del paziente e il *test* farmacologico dimostra di possedere la miglior performance in termini di costo/beneficio: la sensibilità del test è riportata da

Figura 5. Algoritmo diagnostico della malattia da reflusso.



studi su grande casistica (21) essere di circa il 75% (tra il 68 e l'80%) nei confronti dei risultati congiunti endoscopici e pH metrici (non poco, perché identifica un maggior numero di pazienti); va tuttavia considerato che il risultato positivo non consente una diagnosi di precisione, a volte utile per ottimizzare la terapia - stiamo curando una NERD o un paziente con esofagite o Barrett? - e che una risposta negativa non può escludere con certezza la diagnosi. È opportuno sottolineare l'importanza di eseguire il *test* correttamente, cercando di verificare anche l'aderenza del paziente alla terapia prima di etichettare, erroneamente, un paziente come *non responder*. Più della durata è l'entità della soppressione acida gastrica, e quindi esofagea, a essere direttamente correlata alla risoluzione dei sintomi, e maggiore è l'esposizione acida esofagea maggiore sarà la risposta. Infine, nei *trial* pubblicati, in due settimane i pazienti con NERD raggiungono i livelli di risposta degli erosivi solo con dosi maggiori (l'esofago acido-sensibile di Watson).

Quando eseguire la gastroscopia? I dati di storia naturale, e la seppur modesta progressione dell'esofagite severa e del Barrett con displasia al temibile adenocarcinoma esofageo,

supportano l'importanza di identificare le complicanze della malattia da reflusso per pianificare al meglio il trattamento e il successivo *follow-up* dei nostri pazienti: l'endoscopia è il gold standard a questo scopo. Siamo certamente consapevoli del fatto che avremo relativamente poche possibilità di trovarci di fronte alle complicanze erosive, soprattutto se il paziente ha da poco smesso un ciclo di terapia antisecretiva o con H₂-antagonisti e vanno tenuti presenti l'invasività e il costo dell'esame. Le più recenti Linee Guida ci ribadiscono che la esofago-gastro-duodenoscopia è appropriata in caso di scarsa/mancata risposta agli IPP sui sintomi tipici, se il paziente ha un'età superiore a 50 anni e con storia familiare di cancro gastrico, se il paziente riferisce sintomi cronici/ricorrenti da oltre 5 anni, perché sintomi cronici e di lunga durata si associano a un aumentato rischio di sviluppare l'esofago Barrett e l'adenocarcinoma esofageo. L'esofago-gastro-duodenoscopia è mandatoria, senza indugi, in presenza di concomitanti sintomi d'allarme: disfagia, calo ponderale non intenzionale, anoressia, vomito ricorrente, anemia, melena, ematemesi, massa epigastrica palpabile. Infine occorre considerare il ruolo e il *timing* della pH-metria ambulatoriale: è questa l'unica metodica in grado di misurare quantitativamente l'esposizione esofagea all'acido e, ancora più importante, di documentare, in maniera non empirica, la relazione temporale e il nesso di causalità tra reflusso e sintomo, misurabile con indici (*Symptom index*, *Symptom association probability index*). Documentare o escludere l'esistenza di un reflusso acido patologico può essere importante nella gestione dei pazienti con endoscopia negativa, candidati all'intervento chirurgico o a procedure endoscopiche, e nei casi di incompleta o mancata risposta agli IPP, ma anche in presenza di sintomi atipici o extraesofagei. Anche in assenza di un profilo patologico di pH (50% dei casi nei NERD) potremmo riscontrare una significativa relazione acido-sintomo, nei cosiddetti casi di esofago ipersensibile. Dati di una recente metanalisi mostrano, difatti, che, **rispetto alla malattia erosiva e ancora di più rispetto all'esofago di Barrett, i pazienti non erosivi presentano, in minor percentuale, un'esposizione patologica dell'esofago all'acido, ma hanno in maggiore percentuale una positiva associazione sintomo-reflusso (valutata in termini di**

***Symptom-index e/o Symptom association probability*), un diverso trend che li testimonia in genere più sensibili al reflusso acido** (22). Il più recente uso della pH-metria, in corso di trattamento con IPP, è una scelta non facile: se, da un lato, vorremmo, nel paziente con NERD, oggettivare la presenza di un'eccessiva esposizione esofagea all'acido o valutare la relazione reflusso-sintomo, quindi eseguire l'esame senza trattamento, dall'altro lato, nel nostro sfortunato paziente resistente agli IPP, ci interesserà sapere se il farmaco ha funzionato in termini di soppressione dell'acidità e se i sintomi sono davvero dovuti a episodi di reflusso. La pH-metria in corso di terapia può, in effetti, guidarci nella scelta di trattamenti più aggressivi; un'unica avvertenza è che, in letteratura, mancano dati consistenti del profilo esofageo di pH durante la terapia in pazienti che hanno risposto alla terapia e ce ne sono ancora pochi nei pazienti *non responder*. C'è, da poco, la possibilità, attraente, di utilizzare un sistema telemetrico, *wireless* che offre diversi vantaggi (23). La mancanza di un sondino nel naso aumenta la soddisfazione e la compliance del paziente al *test* e, interferendo meno sulle attività quotidiane (l'esercizio fisico, è dimostrato, aumenta di tre volte l'esposizione acida esofagea), ci fornisce un'immagine più accurata e reale sul profilo di esposizione acida. La possibilità di registrazione, per 48-72 ore, della pH-metria *wireless* aumenta sensibilmente la percentuale di pazienti con esposizione patologica (12%), riducendo, inevitabilmente, la specificità del test, ma, soprattutto, offre maggiori opportunità di stabilire l'associazione sintomo-reflusso, come indicato da studi prolungati che identificano meglio l'associazione, anche con i sintomi atipici (dolore toracico).

Un recente e significativo avanzamento nella diagnostica strumentale della MRGE, particolarmente utile nei pazienti con NERD, è la metodica pH-impedenzometria, che associa alla rilevazione del pH esofageo la rilevazione delle variazioni di resistenza al passaggio di corrente elettrica attraverso coppie di elettrodi adiacenti, posizionate lungo un catetere.

Con un solo sondino nasogastrico la pH-impedenzometria consente una maggiore accuratezza nei confronti del solo *test* pH-metrico nell'identificare e quantificare gli episodi di reflusso, di distinguere il tipo (acido, debolmente acido, debol-

Figura 6. Tracciato pH-impedenzometrico.

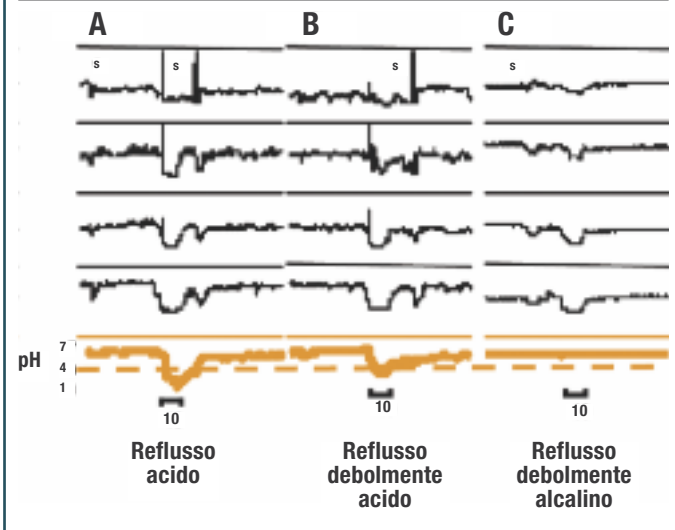


Figura 7. Indicazioni alla pH-impedenzometria.

Pazienti NERD con sintomi tipici e/o atipici resistenti, poco sensibili alla terapia con IPP o con ricaduta subitanea, da eseguire durante e fuori dalla terapia con IPP

Utile per distinguere l'esofago ipersensibile dalla pirosi funzionale

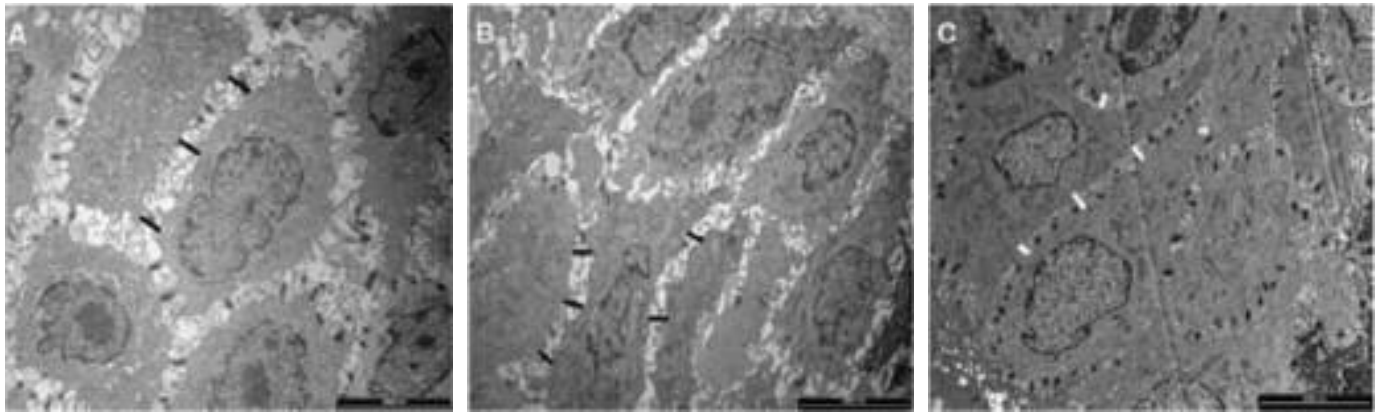
NERD candidati a procedure chirurgiche o aggressive

mente alcalino) di reflusso (Fig. 5), la sua composizione (liquido-gas), la propagazione in esofago prossimale e l'associazione dei diversi tipi di reflusso con i sintomi (24). **Nei pazienti con NERD la pH-impedenzometria ambulatoriale ha dimostrato un indiscusso guadagno diagnostico rispetto alla sola pH-metria, soprattutto nel rilevare (o escludere) l'associazione dei sintomi tipici ed extraesofagei (tosse) con il reflusso debolmente acido e misto (liquido-gas), consente di distinguere l'esofago ipersensibile dalla pirosi funzionale e di differenziare l'eruttazione gastrica da quella esofagea (deglutizione di aria) (Fig. 6,7) (25).**

Recenti acquisizioni di fisiopatologia della NERD, l'esofago ipersensibile

Uno dei dilemmi nella comprensione della MRGE è rappresentato dalla mancata corrispondenza tra sintomi, intesi come sensibilità-percezione degli episodi di reflusso, e lesioni della mucosa esofagea. **Mentre una relazione diretta e lineare tra esposizione dell'esofago all'acidità gastrica e insorgenza di complicanze quali l'esofagite e l'esofago di Barrett è dimostrata, il paradosso è che pazienti con Barrett ed esofagite, anche di grado severo, possono presentare sintomi più lievi e meno frequenti dei pazienti con NERD.** Per quanto riguarda la NERD, è ragionevole aspettarsi che una mucosa esofagea, che dà origine a sintomi così fastidiosi, abbia qualche alterazione strutturale, magari rilevabile con metodiche di indagine potenti. Questa logica aspettativa è probabilmente all'origine della ricerca e, anche, dell'ampia risonanza, in termini di pubblicazioni, dei cosiddetti *minimal change* della mucosa osservabili all'endoscopia. Solo pochi anni fa, in Giappone, è stata proposta una classificazione (modificata rispetto a quella di Los Angeles) di forme lievi di esofagite; pazienti non erosivi che presentano, alla gastroscopia convenzionale, un'irregolarità (discolorazione) della linea Z (grado M grade, per esprimere minimal changes), erano distinti da quelli senza queste alterazioni. Questa classificazione non è sopravvissuta a successivi studi, che hanno mostrato una modesta concordanza dei riscontri endoscopici tra diversi osservatori - *inter-observer agreement* - nella classificazione di quadri M e N, troppo bassa per essere di aiuto nella clinica. Tecniche di immagine più raffinate dovrebbero però avere il potenziale di migliorare il riscontro di alterazioni sottili, e diverse nuove tecniche endoscopiche si stanno sviluppando, a cominciare dalla endoscopia a magnificazione e la endomicroscopia confocale, in grado di valutare meglio la microstruttura della superficie mucosa e la vascolarità; dilatazione e allungamento dei vasi capillari intrapapillari, eritema, edema, friabilità, sono state correlate, in limitate casistiche, con alterazioni infiammatorie e sembrano essere più frequenti nei pazienti con NERD rispetto a soggetti controllo. Sebbene molto promettenti, le nuove metodiche endoscopiche sono molto costose, ristrette a pochi centri e richiedono tempi ed esperienza notevoli. Soprattutto,

Figura 8. Spazi intercellulari dell'epitelio esofageo alla microscopia a trasmissione: A e B, pazienti affetti da malattia da reflusso non erosiva; C, soggetto asintomatico.



nel campo della NERD, la riproducibilità e l'accuratezza sono ancora da dimostrare. Le conoscenze più rilevanti, nella patogenesi dei sintomi, arrivano dagli studi di ultrastruttura dell'epitelio multistratificato esofageo, e senza dubbio l'alterazione oggettiva più consistente, nei pazienti con NERD, è la dilatazione degli spazi intercellulari (DIS) dello strato intermedio delle *prickle cells*, dovuta all'indebolimento e alla rottura dell'apparato giunzionale che tiene strette le membrane baso-laterali delle cellule epiteliali. Questa storia inizia nel 1979, i DIS si osservano alla microscopia elettronica a trasmissione nell'epitelio esofageo umano di pazienti con esofagite erosiva. Nel corso dei dieci anni successivi, in *strips* di mucosa esofagea di coniglio i DIS vengono indotti con la perfusione di acido e acido + pepsina; questo danno include la rottura delle membrane cellulari e la perdita di desmosomi e si correla fortemente con una ridotta resistenza elettrica, una ridotta resistenza transepiteliale e, infine, con un'aumentata permeabilità epiteliale a piccole molecole come il mannitolo (26-28). Ritornando agli studi umani, appena l'attenzione della comunità scientifica comincia a focalizzarsi sulla forma non erosiva della malattia da reflusso, la presenza dei DIS viene osservata nei pazienti NERD (Fig. 8), con valori simili a quelli osservati nei pazienti con esofagite erosiva (29).

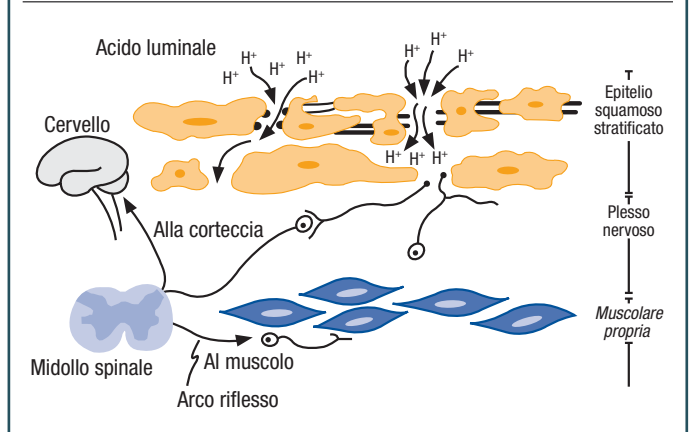
Nel tentativo di comprendere meglio la relazione tra le alterazioni ultrastrutturali, i sintomi tipici e l'esposizione acida eso-

fagea, lo studio di pazienti NERD, responsivi alla terapia con IPP, con e senza valori patologici di esposizione acida, ha mostrato, a prescindere dall'esposizione acida, valori dei DIS almeno doppi rispetto ai soggetti controllo (30). Inoltre i pazienti con NERD, dopo 3 mesi di terapia con omeprazolo, hanno mostrato, nella quasi totalità, una normalizzazione degli spazi, in parallelo con la risoluzione dei sintomi (31). La storia dell'ultrastruttura dell'epitelio esofageo è lungi dall'essere conclusa, negli ultimi 6 anni sono stati condotti altri studi nel tentativo di rispondere a nuove domande: sappiamo dai modelli animali che la DIS è indotta dall'esposizione della mucosa all'acido, che nei nostri pazienti NERD, la DIS può facilitare l'accesso di idrogenioni in prossimità dei chemorecettori intra-epiteliali e che lo spazio intercellulare si normalizza dopo un trattamento acido-soppressivo, suggerendo che l'aumentata permeabilità sia un fenomeno secondario.

L'acido sembra quindi cruciale in questo modello di generazione dei sintomi, ma possono altri componenti del succo gastrico o fattori extraluminari giocare un ruolo nella produzione del danno? È il danno limitato al solo esofago distale e quantificabile solo con la costosa TEM? Infine, è questa lesione presente nei pazienti con sintomi resistenti alla terapia e in quelli con pirosi funzionale? Così come nella patogenesi dell'esofagite severa e del Barrett, gli acidi biliari potrebbero essere coinvolti in questa lesione e, in effetti, la loro aggiunta

a soluzioni debolmente o francamente acide provoca un aumento dose-risposta della permeabilità epiteliale alla fluorescina e un aumento degli spazi intercellulari. Questi riscontri potrebbero spiegare il riscontro dei DIS nei pazienti NERD con non-patologica esposizione acida, oltre che la loro occasionale e relativa resistenza dei sintomi alla terapia acidosoppressiva. La microscopia elettronica a trasmissione, sebbene riconosciuta come *gold standard* per l'identificazione di alterazioni ultrastrutturali, è impegnativa in termini di tempo, molto costosa e difficilmente reperibile, in altre parole il suo impiego nella pratica è a dir poco limitato. Molti studi hanno impiegato la microscopia ottica nel tentativo di riscontrare i DIS nelle biopsie esofagee, in maniera qualitativa o semi-quantitativa. Alterazioni indicative di DIS, tipo la distanza tra i nuclei cellulari, sono difatti state osservate nel 68-80% dei NERD ma anche nel 8-30% di soggetti sani (32,33). Purtroppo sia la sensibilità che la specificità dell'analisi morfometrica, su immagini ottenute con la metodica elettronica, rimangono significativamente superiori a quelle ottenute con la microscopia ottica. Un recentissimo lavoro che studia i pazienti difficili, quelli con piroso resistente agli IPP e con piroso funzionale, paragonandoli a soggetti sani, mostra un significativa dilatazione degli spazi intercellulari nei pazienti NERD resistenti ma non in quelli con piroso funzionale, ossia quelli completamente negativi all'associazione sintomo-reflusso al test pH-impedenzometrico (34). Oltre alle acquisizioni sulla ultrastruttura e sull'integrità della mucosa esofagea, un altro recente riscontro morfo-funzionale, che potrebbe avere implicazioni terapeutiche, è quello dei recettori della sensibilità localizzati negli strati superficiali della mucosa esofagea. Nei modelli animali sono stati descritti 3 tipi di recettori sulle terminazioni nervose acido-sensitive: ASIC, vanilloidi e purinergici. I recettori vanilloidi sono stati osservati sulle terminazioni nervose di biopsie esofagee umane, nei soggetti sani e, con maggiore densità, nei pazienti con esofagite erosiva e nei nostri pazienti non erosivi, con metodiche di immunoistochimica (35). La possibilità di sintetizzare antagonisti recettoriali apre l'orizzonte a terapie modulatrici della sensibilità e dell'ipersensibilità dei pazienti con NERD. Molti problemi sono ancora aperti, e c'è ancora molto da comprendere ma numerose evidenze confermano l'ipotesi unificante che spiega la ge-

Figura 9. L'ipotesi unificante nella patogenesi della NERD.



nesi dei sintomi nei NERD, fondata sulla penetrazione-diffusione degli idrogenioni attraverso una mucosa solo apparentemente sana, ma la cui permeabilità e resistenza è compromessa e, anche, sulla successiva attivazione dei chemocettori che si trovano negli strati superficiali della mucosa esofagea di questi pazienti (Fig. 9). Anche se lo studio ultrastrutturale è difficilmente proponibile nella pratica medica, è emersa la possibilità affascinante di avere un correlato morfologico e sensibile della NERD e si può sperare che le recenti conoscenze patobiologiche, in questo campo, possano presto trasformarsi in concreti miglioramenti nella cura di una malattia, non grave per mortalità ma comunque rilevante per i sistemi sanitari occidentali come il nostro.

Altro punto, che merita di essere discusso, è quello dell'ipersensibilità esofagea e dei delicati confini con la piroso funzionale. **L'ipersensibilità esofagea, definita dall'assenza di alterazioni riscontrabili all'esame endoscopico, una non patologica esposizione dell'esofago all'acidità gastrica, ma una positiva associazione tra sintomi ed episodi di reflusso è una caratteristica di circa un terzo della popolazione NERD, che percepisce quindi episodi di reflusso anche molto brevi e solo debolmente acidi.** Per una corretta gestione clinica, oltre che per motivi di ricerca, questi pazienti "ipersensibili", che spesso mostrano anche una non completa risposta dei sintomi al trattamento medico, vanno distinti dai pazienti con piroso funzionale, il cui test pH-metrico o pH-impedenzometrico è

M. Cicala,
S. Emerenziani,
M. Ribolsi

La malattia da reflusso non erosiva, nuove acquisizioni di patofisiologia e implicazioni terapeutiche

del tutto negativo, ossia i cui sintomi non sono associati a episodi di reflusso. **Mentre nei pazienti NERD con ipersensibilità esofagea è giustificato il ricorso a misure terapeutiche più aggressive, in termini di dosaggio e durata di IPP o, in casi selezionati, il ricorso all'intervento chirurgico anti-re-**

flusso, nei pazienti con pirosi funzionale, dopo aver escluso cause motorie (manometria esofagea), l'approccio empirico più comune è l'uso di farmaci in grado di alzare la soglia della sensibilità (antidepressivi a dosi basse), che si sono dimostrati mediamente efficaci.

Bibliografia

1. An evidence-based appraisal of reflux disease management: The Genval Workshop Report. *Gut* 1999;44:S1-S16.
2. Vakili N, van Zanten SV, Kahrilas P et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol* 2006;100:1900-1920.
3. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P et al. Non-erosive reflux disease--defining the entity and delineating the management. *Digestion* 2008;78(Suppl 1): 1-5.
4. Cherian, P, Smith, LF, Bardhan, KD et al. Esophageal tests in the evaluation of non-cardiac chest pain. *Dis Esophagus* 1995;8:129.
5. Brightling CE, Pavord ID. Chronic cough. *Thorax* 1999;54(6):563.
6. Kiljander TO, Salomaa ER, Hietanen EK et al. Chronic cough and gastro-oesophageal reflux: a double-blind placebo-controlled study with omeprazole. *Eur Respir J* 2000;16:633-638.
7. Locke GR 3rd, Talley NJ, Fett SL et al. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 1997;112:1448-1456.
8. Ness-Jensen E, Lindam A, Lagergren J et al. Changes in prevalence, incidence and spontaneous loss of gastro-oesophageal reflux symptoms: a prospective population-based cohort study, the HUNT study. *Gut* 2012;61:1390-1397.
9. Labenz J, Nocon M, Lind T et al. Prospective follow-up data from the ProGERD study suggest that GERD is not a categorical disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2457-2462.
10. Jaspersen D, Kulig M, Labenz J et al. Prevalence of extra-oesophageal manifestations in gastro-oesophageal reflux disease: an analysis based on the ProGERD Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1515-1520.
11. Dimenäs E, Glise H, Hallerbäck B et al. Quality of life in patients with upper gastrointestinal symptoms. An improved evaluation of treatment regimens? *Scand J Gastroenterol* 1993;28:681-687.
12. Revicki DA, Wood M, Maton PN et al. The impact of gastroesophageal reflux disease on health-related quality of life. *Am J Med* 1998;104:252-258.
13. Carlsson R, Dent J, Bolling-Sternevald E et al. The usefulness of a structured questionnaire in the assessment of symptomatic gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1023-1029.
14. Dean BB, Crawley JA, Schmitt CM et al. The burden of illness of gastro-oesophageal reflux disease: impact on work productivity. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1309-1317.
15. Lind T, Havelund T, Carlsson R et al. Heartburn without oesophagitis: efficacy of omeprazole therapy and features determining therapeutic response. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:974-979.
16. Bate CM, Green JR, Axon AT et al. Omeprazole is more effective than cimetidine for the relief of all grades of gastro-oesophageal reflux disease-associated heartburn, irrespective of the presence or absence of endoscopic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11:755-763.
17. Armstrong D, Paré P, Pericak D et al. Symptom relief in gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled comparison of pantoprazole and nizatidine in a mixed patient population with erosive esophagitis or endoscopy-negative reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2849-2857.
18. Weijenberg PW, Cremonini F, Smout AJ et al. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2012;24:747-757.
19. Hungin AP, Rubin G, O' Flanagan H. Factors influencing compliance in long-term proton pump inhibitor therapy in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49: 463-464.
20. Gunaratnam NT, Jessup TP, Inadomi J et al. Sub-optimal proton pump inhibitor dosing is prevalent in patients with poorly controlled gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1473-1477.
21. Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC et al. Omeprazole as a diagnostic tool in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92: 1997-2000.
22. Martinez SD, Malagon IB, Garewal HS et al. Non-erosive reflux disease (NERD)-acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17: 537-545.
23. Prakash C, Clouse RE. Value of extended recording time with wireless pH monitoring in evaluating gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:329-34.
24. D Sifrim, D Castell, J Dent, P J Kahrilas. Gastro-oesophageal reflux monitoring: review and consensus report on detection and definitions of acid, non-acid, and gas reflux. *Gut* 2004;53:1024-1031.
25. Savarino E, Zentilin P, Tutuian R et al. The role of non-acid reflux in NERD: lessons learned from impedance-pH monitoring in 150 patients off therapy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2685-2693.
26. Orlando RC, Powell DW, Carney CN. Pathophysiology of acute acid injury in rabbit esophageal epithelium. *J Clin Invest* 1981;68:286-293.
27. Tobey NA, Koves G, Orlando RC. HCl-induced cell edema in primary cultured rabbit esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1997;112:847-854.
28. Tobey NA, Hosseini SS, Caymaz-Bor C et al. The role of pepsin in acid injury to esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3062-3070.

29. Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM et al. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol* 2004;99:13-22.
30. Caviglia R, Ribolsi M, Maggiano N et al. Dilated intercellular spaces of esophageal epithelium in nonerosive reflux disease patients with physiological esophageal acid exposure. *Am J Gastroenterol* 2005;100:543-548.
31. Calabrese C, Bortolotti M, Fabbri A et al. Reversibility of GERD ultrastructural alterations and relief of symptoms after omeprazole treatment. *Am J Gastroenterol* 2005;100:537-542.
32. Kiesslich R, Lammersdorf K, Goetz M et al. Microscopic changes in non erosive reflux disease (NERD) can be diagnosed during ongoing endoscopy by confocal laser endomicroscopy (CLE) [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2006;63:AB243.
33. Vieth M, Peitz U, Labenz J et al. What parameters are relevant for the histological diagnosis of gastroesophageal reflux disease without Barrett's mucosa? *Dig Dis* 2004;22:196-201.
34. Vela MF, Craft BM, Sharma N et al. Refractory heartburn: comparison of intercellular space diameter in documented GERD vs. functional heartburn. *Am J Gastroenterol* 2011;106:844-850.
35. Guarino MP, Cheng L, Ma J et al. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with non-erosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil* 2010;22:746-751.



IMPORTANTI OBIETTIVI TERAPEUTICI.



FARMACI INNOVATIVI.



CURE MIGLIORI.

Combattiamo patologie gravi.

In Gilead applichiamo il meglio della scienza biofarmaceutica per creare medicinali innovativi che portino nuove speranze nella lotta contro l'HIV/AIDS, patologie del fegato e gravi patologie cardiovascolari e respiratorie.

Superando gli attuali standard terapeutici.

Stiamo sviluppando nuovi farmaci di maggiore efficacia, migliore profilo di resistenza, migliore indice di sicurezza e con schemi di dosaggio più semplici. Grazie ad ogni progresso nelle terapie, cerchiamo di migliorare significativamente la cura del paziente e la vita umana.



GILEAD

Advancing Therapeutics.
Improving Lives.

© 2009 Gilead Sciences, Inc.

Dep. AIFA in data 08.03.10

il paziente

il paziente

al centro

al centro

il paziente
al centro
del nostro mondo

del nostro mondo

del nostro mondo



www.mundipharma.it