

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Scientifico: Ercole Concia - Direttore Editoriale: Matteo Bassetti

Volume 18 - n. 2/2019

Maggio-Agosto 2019

MEDIZIONI

Comitato Scientifico Editoriale

ALLEGRA C.	BELLIA V.	CONCIA E.	ESPOSITO S.	OLIVIERI D.	SIRTORI C.
ALTAMURA C.	BIANCHI PORRO G.	CRINÒ L.	FERRARA P.	PACE F.	TODESCO S.
AMBROSIONI E.	CACCIAPUOTI F.	DE GRANDIS D.	MALERBA M.	PUDDU P.	VAIRA D.
BASSETTI M.	CARRATÙ L.	DI BIAGIO A.	MANCINI M.	SCAGLIONE F.	VISCOLI C.

FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2019 MEDIZIONI S.r.l.

Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohspec.it

Vol. 18 - n. 2/2019 - maggio-agosto
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002
Periodicità quadrimestrale

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

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

Finito di stampare nel mese di ottobre 2019

FARMA CI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 18 - n. 2 - maggio-agosto 2019

Indice

Trigliceridi, rischio cardiovascolare e acidi grassi omega 3	31
<i>A. Sciarra, E. Anastasiadis, M. Soccio, A. Di Marco, F. Ricci, A. Staffilano</i>	
<hr/>	
L'espansione capsulare dell'anca dopo terapia infiltrativa con Acido ialuronico: estensione di precedente studio pilota, osservazionale, in aperto. Integrazione con approccio psicologico alla terapia infiltrativa	39
<i>C. Corsello, G. Corsello</i>	
<hr/>	
ASA nella prevenzione primaria nel paziente diabetico: una nuova speranza	47
<i>A. Zaninelli</i>	
<hr/>	
Acido lipoico: antiossidante "all-round"	51
<i>F. Scaglione</i>	
<hr/>	
Trattamento coadiuvante della pre-cachessia neoplastica con vitamine, gelatina reale, polline e olio di fegato di merluzzo: uno studio clinico retrospettivo non comparativo	59
<i>G. Moruzzi, D. Modica, G. Digangi, A. Saraceno</i>	

COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. CLAUDIO ALLEGRA Primario Divisione Angiologia, Ospedale S. Giovanni Addolorata, Roma	Prof. SILVANO ESPOSITO Dipartimento di Malattie Infettive, Seconda Università degli Studi di Napoli
Prof. ALFREDO CARLO ALTAMURA Direttore Cattedra di Psichiatria, Università di Milano	Prof. PIETRO FERRARA Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica del S. Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e Università Campus Bio-Medico, Roma
Prof. ETTORE AMBROSIONI Direttore Divisione e Cattedra di Medicina Interna, Policlinico S. Orsola, Bologna	Prof. FRANCO FRASCHINI Direttore Cattedra di Chemioterapia, Dipartimento di Tossicologia Medica, Università di Milano
Dott. MATTEO BASSETTI Direttore Clinica Malattie Infettive, A.O.U. Santa Maria della Misericordia, Udine	Dott. MARIO MALERBA Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università, Brescia
Prof. VINCENZO BELLIA Titolare della Cattedra di Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Palermo	Prof. MARIO MANCINI Direttore Dipartimento di Medicina Clinica Sperimentale, Università "Federico II", Napoli
Prof. GABRIELE BIANCHI PORRO Direttore Cattedra di Gastroenterologia, Polo Universitario "L. Sacco", Milano	Prof. DARIO OLIVIERI Direttore Istituto di Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Parma
Prof. FEDERICO CACCIAPUOTI Cattedra di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Il Università, Napoli	Prof. FABIO PACE UOC di Gastroenterologia ed Endoscopica Digestiva ASST Bergamo Est - Seriate (BG)
Prof. LUIGI CARRATÙ Direttore I Cattedra Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università "Federico II", Napoli	Prof. PAOLO PUDDU Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
Prof. ERCOLE CONCIA Unità Operativa di Malattie Infettive, Azienda Ospedaliera di Verona, Università degli Studi di Verona	Prof. FRANCESCO SCAGLIONE Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano
Prof. LUCIO CRINÒ Dipartimento Oncologia, Primario Unità Operativa di Oncologia, Ospedale Bellaria, Bologna	Prof. CESARE SIRTORI Direttore di Cattedra di Farmacologia Clinica, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università di Milano
Prof. DOMENICO DE GRANDIS Primario Divisione Neurologica, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Rovigo	Prof. SILVANO TODESCO Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università di Padova
Prof. ANTONIO DI BIAGIO Clinica Malattie Infettive Ospedale San Martino, Genova	Prof. DINO VAIRA Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna
	Prof. CLAUDIO VISCOLI Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Università di Genova

Trigliceridi, rischio cardiovascolare e acidi grassi omega 3

Triglycerides, cardiovascular risk and omega 3 fatty acids

Sciarra Antonio¹, Anastasiadis Emmanouil², Soccio Manola², Di Marco Antonio², Ricci Fabrizio³, Staffilano Amalia⁴

¹Cardiologia, Casa di Cura Villa Serena, Città S. Angelo, Pescara

²Casa di Cura Privata Villa Serena, Città S. Angelo, Pescara

³Fondazione Villa Serena per la Ricerca, Città Sant'Angelo, Italy - Department of Clinical Sciences, Lund University, Malmö, Sweden

⁴ASL Pescara PO di Pescara Ambulatorio di Endocrinologia, Pescara

Abstract

Hypertriglyceridemia can result from a variety of factors (unhealthy diet or lifestyle, hypothyroidism, hepatosteatosi, nephrotic syndrome, use of some drugs such as glucocorticoids or old-generation oral estrogens and pregnancy). It can occur as part of the metabolic syndrome and/or of type 2 diabetes mellitus. It has usually a genetic basis and the two most common types of hypertriglyceridemia are familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. Pharmacological treatment is based on statins, fibrates and omega-3 fatty acids. REDUCE-IT trial results have been recently presented. A total of 8.179 patients were enrolled in this randomised, double blind trial, of whom 70% with established cardiovascular disease and 30% with diabetes and at least another cardiovascular risk factor. Patients with hypertriglyceridemia despite statin therapy were randomly assigned to receive 2 g of a product containing highly purified omega-3 fatty acids twice a day or placebo and were followed up for an average of 4.9 years. The results of the treatment group showed a highly significant 25% reduction of the primary endpoint of the trial (a composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke, coronary revascularization or unstable angina) and the NNT to prevent one event only in 21 patients.

Riassunto

L'ipertrigliceridemia può essere causata da diversi fattori (dieta o stile di vita non salutari, ipotiroidismo, epatosteatosi, sindrome nefrosica, uso di alcuni farmaci come glucocorticoidi o estrogeni orali di vecchia generazione, gravidanza). Può presentarsi come componente della sindrome metabolica e/o di diabete mellito di tipo 2, è generalmente di natura genetica e le due forme più conosciute sono l'iperlipidemia familiare combinata e l'ipertrigliceridemia familiare. Come terapia farmacologica sono previste le statine, i fibrati e gli acidi grassi omega 3. Recentemente sono stati presentati i risultati del REDUCE-IT, studio randomizzato, in doppio cieco, che ha arruolato 8.179 pazienti: 70% con malattia cardiovascolare accertata e il 30% con diabete e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. I pazienti, che nonostante fossero già in terapia con statine, mantenevano alti livelli di trigliceridi, sono stati assegnati in modo casuale a 2 g di un prodotto a base di acidi grassi omega-3 altamente purificato due volte al giorno o placebo e, sono stati seguiti, per una media di 4,9 anni. I risultati hanno mostrato, nel gruppo in terapia, riduzioni ampiamente significative del 25% nell'endpoint primario dello studio (un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile) e un NNT per prevenire un evento solamente di 21 pazienti.

Metabolismo dei trigliceridi

Le lipoproteine ricche di trigliceridi (chilomicroni, VLDL ed LDL) contengono sia trigliceridi esogeni che endogeni.

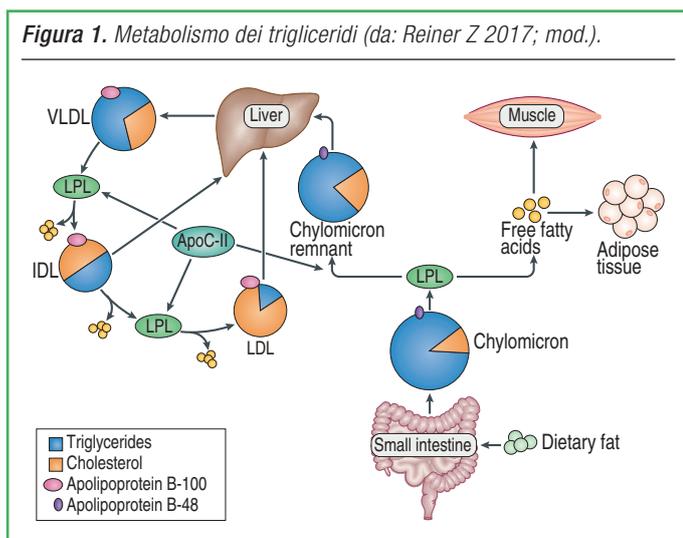
I trigliceridi che hanno origine da grassi alimentari vengono assorbiti dagli enterociti dopo l'ingestione di un pasto. Negli enterociti i trigliceridi si combinano con l'apolipoproteina (apo) B-48 per formare i chilomicroni, le particelle più grandi di lipoproteine, composte per l'80-95% da trigliceridi. I chilomicroni sono trasportati dai vasi linfatici per via perimesenterica prima di entrare, attraverso il dotto toracico, nel sangue in circolazione. Durante questo percorso i chilomicroni acquisiscono apoC-II, apoC-III e apoE. Nel sangue i chilomicroni vengono rapidamente idrolizzati dalla lipoproteinlipasi (LPL) lungo la superficie luminale dei capillari, con conseguente produzione di acidi grassi liberi e chilomicroni remnant.

La LPL è sintetizzata principalmente nelle cellule parenchimali di tessuti, che richiedono acidi grassi liberi per il metabolismo energetico, prevalentemente cuore, tessuto adiposo e muscolo-sche-

letrico. La LPL è trasportata alla superficie delle cellule endoteliali e secreta nei vasi che irrorano questi tessuti, dove la LPL si lega a lipoproteine ad alta densità sulle superfici delle cellule endoteliali. Il fattore di maturazione della lipasi 1 è richiesto per la secrezione della LPL dagli adipociti e miociti e l'assenza del fattore di maturazione della lipasi 1 causa grave ipertrigliceridemia. La LPL richiede l'attivazione da parte di apoC-II e l'attività della LPL è regolata da varie proteine, tra cui apoC-III e apoA-V, così come proteine simili all'angiopoietina 3 e 4 (ANGPTL3 e ANGPTL4), che sono inibitori ben noti della LPL10. Gli acidi grassi liberi sono quindi ossidati da una varietà di tipi di cellule, come i miociti scheletrici e miocardici, o sono risintetizzati con glicerolo in trigliceridi e immagazzinati in questa forma nel tessuto adiposo. I chilomicroni, che sono ricchi di esteri di colesterolo e apoE, vengono rimossi dalla circolazione legandosi ai recettori LDL o proteine correlate al recettore LDL sugli epatociti (Fig. 1).

I trigliceridi sono anche sintetizzati negli epatociti da grassi liberi acidi e glicerolo a formare, insieme all'apoB, le particelle VLDL. La glicerolo-3-fosfato deidrogenasi è necessa-

Figura 1. Metabolismo dei trigliceridi (da: Reiner Z 2017; mod.).



ria per la sintesi dei trigliceridi. ApoC-I, apoC-II, apoC-III e apoE sono inglobati alla superficie delle particelle VLDL durante la secrezione dagli epatociti. Dopo la secrezione le particelle di VLDL vengono idrolizzate dalla LPL nel plasma, producendo progressivamente particelle VLDL più piccole e, infine, lipoproteine di densità intermedia (IDL).

Alcune particelle IDL sono catturate dagli epatociti e catabolizzate, mentre altre subiscono un ulteriore catabolismo nel sangue dalla LPL e dalla lipasi epatica (HTGL), per generare particelle LDL. Le VLDL e le LDL acquisiscono ulteriori esteri del colesterolo nel plasma attraverso l'azione della proteina di trasferimento dell'estere di colesterolo, che scambia trigliceridi nelle VLDL e LDL per gli esteri del colesterolo HDL.

Cause dell'ipertrigliceridemia

L'ipertrigliceridemia può avere diverse cause, tra cui la sua natura poligenica è la più importante in relazione alla prevenzione delle CVD. L'ipertrigliceridemia, da lieve a moderata, può dipendere: da una dieta o uno stile di vita non salutari (ad esempio, un uso eccessivo di alcool); da alcune patologie, come l'ipotiroidismo, l'epatosteatosi, la sindrome nefrosica; dall'uso di alcuni farmaci (come i glucocorticoidi o gli estrogeni orali di vecchia generazione), oppure da situazioni come la gravidanza. L'ipertrigliceridemia si può presentare più comunemente come componente della sindrome metabolica e/o di diabete mellito di tipo 2.

L'ipertrigliceridemia grave è una forma più rara ed è generalmente di natura genetica. Le due forme più conosciute di ipertrigliceridemia genetica sono l'iperlipidemia familiare combinata e l'ipertrigliceridemia familiare.

L'iperlipidemia familiare combinata è stata descritta la prima volta nel 1973 in famiglie di sopravvissuti a infarto miocardico e si presenta con varie alterazioni dei lipidi. La maggior parte dei pazienti con iperlipidemia familiare combinata ha livelli ematici elevati sia di LDL-C che di trigliceridi ma, frequentemente, i pazienti possono avere solo i trigliceridi o l'HDL-C elevati e, spesso, i valori elevati si riscontrano in modo alternato tra loro. L'iperlipidemia familiare combinata è caratterizzata da un aumento dei livelli di apoB e di particelle LDL piccole e dense, un fenotipo che è simile a quello che si riscontra nella sindrome metabolica e nel diabete di tipo 2. Tuttavia il fenotipo di questa malattia può variare anche tra i membri della stessa famiglia.

I cambiamenti delle lipoproteine si verificano in conseguenza di una sovrapproduzione epatica di VLDL a causa di un aumento della sintesi apoB in un contesto di disordine del metabolismo adiposo, di resistenza all'insulina e accumulo di grasso negli epatociti, ma anche a causa di alterazioni della clearance delle particelle contenenti apoB₁₀₀. L'aumento della secrezione di VLDL deriva da livelli elevati di apoB e trigliceridi nel plasma. Il lungo tempo di permanenza in circolazione delle VLDL favorisce la formazione di LDL piccole dense, che sono considerate altamente aterogene. L'iperlipidemia familiare combinata è una malattia multigenica con l'insulino-resistenza sullo sfondo e le mutazioni genetiche sono state identificate o confermate in più studi. Anche l'ipertrigliceridemia familiare è una malattia ereditaria, ma senza schemi genetici definiti. La condizione si verifica a causa dell'aumentata sintesi di trigliceridi. I pazienti hanno livelli di VLDL elevati, ma livelli normali di LDL-C e HDL-C, e sono generalmente asintomatici a meno che si sviluppino livelli estremamente elevati di trigliceridi, che possono causare pancreatite acuta.

La disbetalipoproteinemia familiare (conosciuta anche come iperlipoproteinemia di tipo III) è una malattia rara. La maggior parte dei pazienti con questa condizione sono omozigoti per l'isoforma E2 di apoE, che è importante per la clearance epatica dei chilomicroni remnant. Pazienti con disbetalipoproteinemia familiare spesso sviluppano una sindrome clinica caratteristica, in cui i livelli sierici di colesterolo e trigliceridi sono estremamente elevati, di solito entrambi nel range di 7-10 mmol/l, con un aumentato rischio di malattie cardiovascolari. L'aumento dei livelli di trigliceridi può anche essere causato da effetti poligenici di più geni che influenzano la produzione e rimozione delle VLDL. Rare mutazioni geniche causano aumenti, da lievi a molto elevati, dei livelli sierici di trigliceridi a causa della distruzione delle vie di eliminazione dei chilomicroni.

Livelli plasmatici molto elevati di trigliceridi, definiti Linee guida 2014 dalle National Lipid Association come ≥ 500 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l),

non sono solo associati a un aumentato del rischio di malattie cardiovascolari, ma sono anche un fattore di rischio consolidato per la pancreatite acuta, che può essere pericolosa per la vita. Livelli plasmatici moderatamente elevati di trigliceridi aumentano il rischio di malattie cardiovascolari, anche nei pazienti trattati con statine per ridurre i livelli di LDL-C.

Trigliceridi e rischio di malattia cardiovascolare

L'entità del contributo dei TG al rischio cardiovascolare e i meccanismi attraverso cui le lipoproteine ricche in TG esercitano i loro effetti sulla parete vascolare sono stati solo parzialmente stabiliti. Nonostante ciò, il ruolo dei livelli plasmatici elevati dei TG e delle lipoproteine ricche in TG nelle malattie cardiovascolari è stato recentemente rivisto e i trigliceridi sono da considerare un fattore di rischio indipendente associati ad un aumentato rischio di aterosclerosi e di malattia cardiovascolare (CVD) attraverso vari meccanismi.

Questi meccanismi includono la produzione di interleuchine e citochine proinfiammatorie, fibrinogeno, fattori della coagulazione e compromissione della fibrinolisi. È stato dimostrato che i remnant sovregolano l'espressione endoteliale delle molecole di adesione, con conseguente disfunzione endoteliale e potenziata risposta infiammatoria (Fig. 2). Da un au-

mento di 1 mmol/l nei TG plasmatici deriva un rischio relativo di malattia cardiovascolare, che varia da 1,14 a 1,80, a seconda di genere e razza, dopo aggiustamento per i fattori di rischio noti, tra cui il colesterolo HDL. Altri studi in varie coorti hanno confrontato i terzi o i quintili superiori vs inferiori per livelli di TG, riportando un odds ratio aggiustato compreso tra 1,2 e 4,0 per un aumento del rischio di CVD. Livelli plasmatici molto elevati di trigliceridi, definiti dalle Linee guida 2014 dalla National Lipid Association come ≥ 500 mg/dl ($\geq 5,6$ mmol/l), non sono solo associati a un aumentato del rischio di malattie cardiovascolari, ma sono anche un fattore di rischio consolidato per la pancreatite acuta, che può essere pericolosa per la vita. Livelli plasmatici moderatamente elevati di trigliceridi aumentano il rischio di malattie cardiovascolari, anche nei pazienti trattati con statine per ridurre i livelli di LDL-C.

Recenti ampi studi prospettici a lungo termine nella popolazione generale hanno dimostrato che i livelli di TG non a digiuno sono rilevanti per il rischio di malattia cardiovascolare, avvalorando così l'ipotesi che l'aterosclerosi è, almeno in parte, un fenomeno postprandiale. Infatti, mentre i chilomicroni nascenti e le VLDL molto grandi hanno dimensioni troppo elevate per poter entrare all'interno della parete arteriosa, le lipoproteine ricche in TG a densità intermedia, come le IDL, e a densità molto bassa, come le VLDL, possono più facilmente venire intrappolate all'interno della parete arteriosa (Fig. 3).

Figura 2. Possibili meccanismi di aterogenesi con particelle di lipoproteine ricche di trigliceridi (da: Reiner Z 2017; mod.).

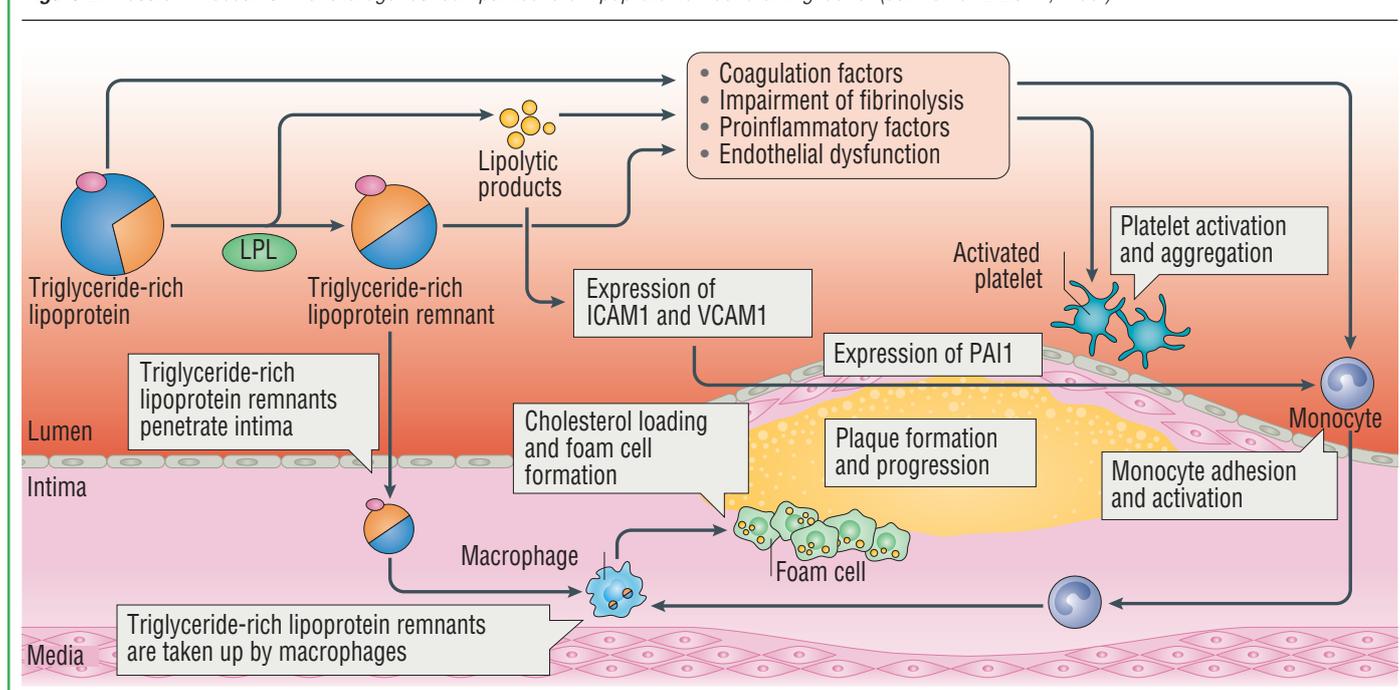
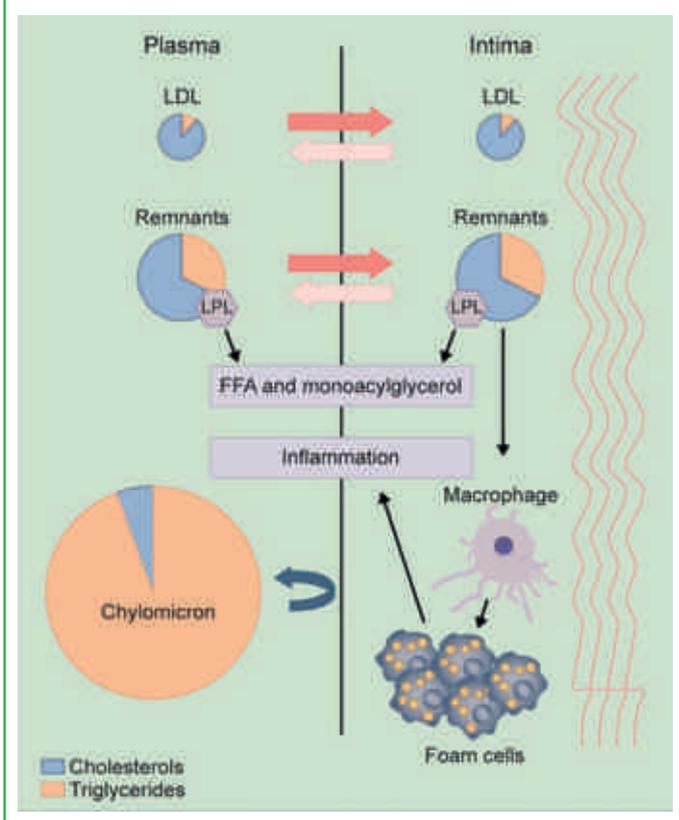


Figura 3. Meccanismi con cui TG e colesterolo residuo possono portare ad aterosclerosi (da: Karalis DG 2017; mod.).

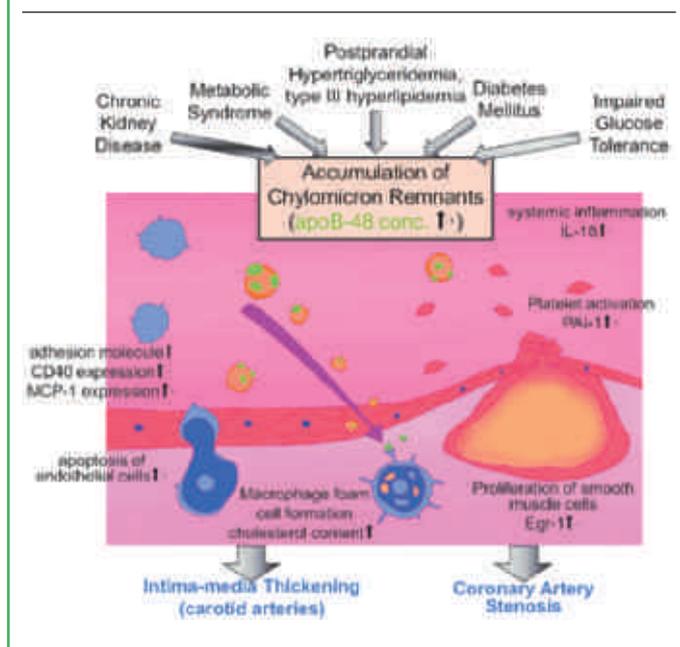


Questo concetto è stato confermato da recenti studi, che hanno evidenziato come la presenza di elevati livelli plasmatici di lipoproteine ricche in TG e/o dei loro remnant per lunghi periodi di vita siano associati a un aumentato rischio di cardiopatia ischemica, indipendentemente dalla presenza di livelli di colesterolo HDL al di sotto della norma.

Molti disordini metabolici: ipertrigliceridemia postprandiale, iperlipidemia di tipo III, sindrome metabolica, diabete mellito, ridotta tolleranza al glucosio e malattia renale cronica sono correlati all'accumulo di chilomicroni remnant e all'elevata concentrazione di apolipoproteina (apo) B-48.

I chilomicroni remnant nel siero possono penetrare direttamente nella parete arteriosa e infiltrarsi nello spazio sub-endoteliale. I chilomicroni remnant aumentano l'infiammazione sistemica, l'attivazione piastrinica indotta, la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'adesione dei monociti, l'apoptosi delle cellule endoteliali e la formazione delle cellule schiumose dai macrofagi (Fig. 4). I chilomicroni remnant nel siero possono penetrare direttamente nella parete arteriosa e infiltrarsi nello spazio sub-endoteliale. I chilomicroni remnant aumentano l'infiammazione sistemica,

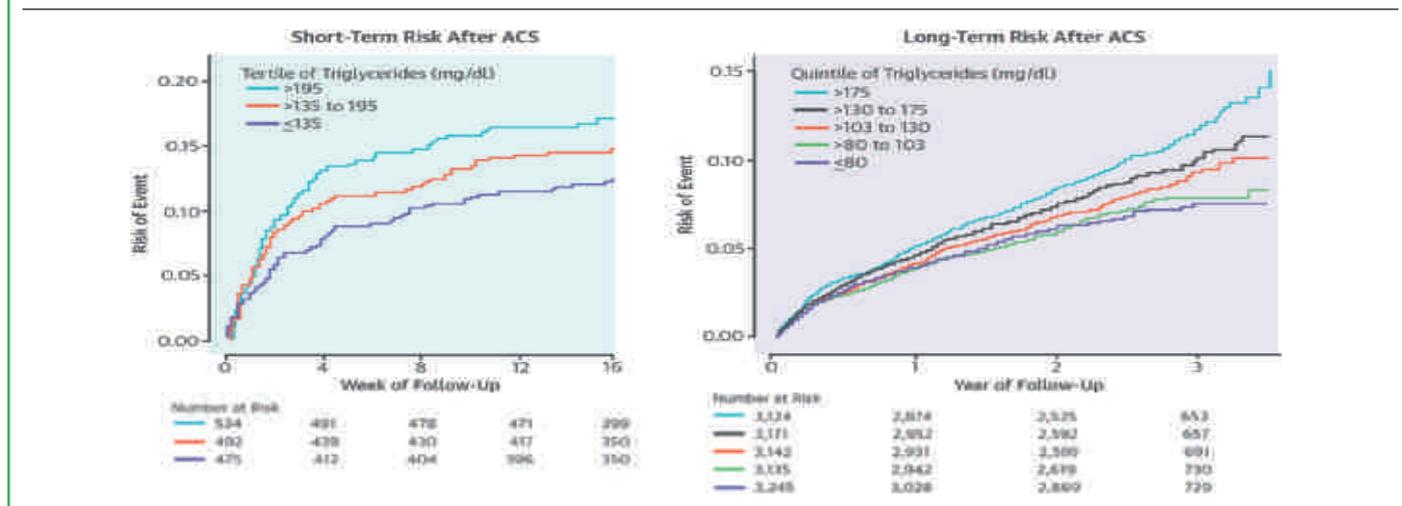
Figura 4. I chilomicroni remnant sono accumulati in molti disordini metabolici e contribuiscono alla formazione della placca aterosclerotica (da: Masuda D 2016; mod.).



l'attivazione piastrinica indotta, la proliferazione delle cellule muscolari lisce e l'adesione dei monociti, l'apoptosi delle cellule endoteliali e la formazione delle cellule schiumose dai macrofagi. Questi cambiamenti inducono l'instabilità e la progressione della placca aterosclerotica. L'alta concentrazione di apoB-48 è correlata con l'ispessimento delle arterie carotidi e la prevalenza della stenosi dell'arteria coronaria.

Le Linee Guida congiunte della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Aterosclerosi per la gestione delle dislipidemie riportano che sebbene il ruolo dei TG, come fattore di rischio per CVD, è stato fortemente discusso, recenti dati sono a favore del ruolo delle lipoproteine ricche di TG come fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Ampi studi prospettici riportano che i TG non a digiuno predicono il rischio di malattia cardiovascolare più coerentemente dei TG a digiuno. Dati recenti da studi genetici che utilizzano una randomizzazione mendeliana hanno collegato costantemente sia i livelli di TG non a digiuno sia i livelli di colesterolo remnant, con l'aumentato rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause. Il colesterolo remnant è un parametro calcolato in questi studi ed equivale al colesterolo totale TC = HDL-C + LDL-C. Questi dati genetici hanno rafforzato il ruolo del colesterolo remnant come causa di aterosclerosi ed eventi cardiovascolari. Recentemente il colesterolo remnant si è rivelato essere un buon indicatore surrogato di TG e remnants. Il peso dell'ipertrigliceridi-

Figura 5. Trigliceridi e rischio dopo la sindrome coronarica acuta: analisi di Kaplan-Meier, cardiopatia coronarica, morte, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico, arresto cardiaco con rianimazione od ospedalizzazione dopo sindrome coronarica acuta (da: Schwartz GS 2015; mod.).



demia come fattore di rischio CVD è evidenziato dal fatto che circa un terzo degli individui adulti ha livelli di TG >1,7 mmol/l (150 mg/dL).

Livelli plasmatici moderatamente elevati di trigliceridi aumentano il rischio di malattie cardiovascolari, anche nei pazienti trattati con statine per ridurre i livelli di LDL-C (Fig. 5). Un recente studio ha dimostrato, in pazienti che avevano avuto una sindrome coronarica acuta trattati efficacemente con le statine, che i trigliceridi a digiuno predicono il rischio cardiovascolare sia a breve termine che a lungo termine.

Trattamento dell'ipertrigliceridemia

Interventi sullo stile di vita

I livelli elevati di trigliceridi possono essere ridotti molto più efficacemente da interventi sullo stile di vita rispetto agli elevati livelli di LDL-C. La perdita di peso è uno degli approcci più importanti ed efficaci per l'abbassamento di elevati livelli di trigliceridi, indipendentemente dal metodo utilizzato per raggiungerlo. La riduzione dell'assunzione di monosaccaridi e disaccaridi e l'astinenza o l'assunzione di quantità minima di alcol, in particolare quando bevuto con un pasto, sono cruciali. È essenziale ridurre l'assunzione di carboidrati, saccarosio e/o sostanze ad alto contenuto di fruttosio, assieme all'aumento dell'attività fisica. Il consumo di fruttosio stimola la lipogenesi epatica e determina livelli elevati di trigliceridi. È stato anche dimostrato che il consumo di bevande analcoliche ad alto contenuto zuccherino aumenta il carico glicemico e i livelli sierici di trigliceridi e

potrebbe aumentare la resistenza all'insulina, aumentando di conseguenza il rischio di malattia coronarica.

Terapia farmacologica

Statine

Le statine sono indiscutibilmente efficaci nell'abbassare i livelli elevati di LDL-C, ma i risultati della meta-analisi VOYAGER mostrano che nonostante terapie ad alta intensità con alte dosi di statine, circa il 50% dei pazienti con ipertrigliceridemia non raggiunge i livelli target di trigliceridi (<1,7 mmol/l o <150 mg/dl). In effetti le statine sono farmaci utilizzati principalmente per ridurre i livelli di LDL-C, ma i loro effetti sui livelli di trigliceridi sono molto più modesti. L'atorvastatina, tuttavia, può ridurre significativamente i livelli di lipoproteine remnant ricche di trigliceridi, che favoriscono l'incremento delle dimensioni delle LDL quando i livelli di trigliceridi sono alti.

Fibrati

Gli effetti dei fibrati sui lipidi sono mediati principalmente tramite l'interazione con i peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs o recettori attivati da proliferatori perossisomiali).

Nel Helsinki Heart Study il gemfibrozil (che strutturalmente non è un fibrato, ma ha un effetto di riduzione dei trigliceridi come i fibrati) ha prodotto una riduzione dell'infarto miocardico non fatale e delle rivascolarizzazioni, senza effetti significativi su ictus, morte cardiovascolare o mortalità per tutte le cause. Nel FIELD Study il fenofibrato non ha ridotto significativamente l'endpoint primario di eventi coronarici (morte cardiaca o infarto miocardico non fatale), ma ha ri-

dotto gli eventi cardiovascolari totali, principalmente a causa di una riduzione dell'infarto miocardico non fatale e delle rivascolarizzazioni.

Nel Veterans Affairs HDL Intervention Trial, che era principalmente indirizzato verso l'aumento dei livelli di HDL-C con gemfibrozil, solo l'aumento del livello di HDL-C durante il trattamento era in grado di prevedere, in modo significativo, la riduzione del rischio di eventi coronarici per l'analisi multivariata; né i livelli di trigliceridi né quelli del LDL-C al basale o durante lo studio erano in grado di predire gli eventi coronarici. Questi risultati sono stati successivamente confermati in una meta-analisi. Tuttavia studi angiografici hanno mostrato che la terapia con fibrati può attenuare la progressione dell'aterosclerosi, anche se l'effetto sulla progressione di ispessimento intima-media non è stato costante. Il Bezafibrate Infarction Prevention study, un grande trial randomizzato, non ha mostrato alcun beneficio significativo di bezafibrato per l'endpoint primario (un composito di infarto miocardico fatale e non fatale più morte improvvisa) in pazienti ad alto rischio per un precedente evento cardiaco. I fibrati non vengono quasi mai usati come monoterapia per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, ma sono per lo più combinati con statine. Tale combinazione è raccomandata per i pazienti che hanno elevati livelli di trigliceridi più bassi livelli di HDL-C. Nello studio ACCORD il beneficio del trattamento combinato con fenofibrato e simvastatina era limitato al sottogruppo di pazienti con dislipidemia aterogena (livelli elevati di trigliceridi e basse concentrazioni plasmatiche di HDL-C). Una meta-analisi dei principali trial con fibrati ha confermato questo risultato, ma era un dato indicativo e non definitivo. Da notare che tutti i trial con fibrati sono stati focalizzati sulla popolazione generale e non su soggetti con ipertrigliceridemia.

Dato che fibrati e statine sono entrambi associati a un aumentato rischio di miopatia, il rischio di questo effetto negativo potrebbe essere aumentato quando questi farmaci sono co-somministrati, in particolare se la dose di statina è alta. Tuttavia, nell'ACCORD Trial e altri studi, la combinazione di fenofibrato e simvastatina non ha aumentato l'incidenza di miopatia, miosite o rhabdomiolisi.

Gemfibrozil non dovrebbe essere usato in associazione con statine, perché il rischio di miopatia con questa combinazione è di 15 volte più alto, in conseguenza della maggiore esposizione a entrambi i farmaci e della ridotta clearance renale di statine a causa dell'inibizione della glucuronidazione delle statine.

Acidi grassi omega 3

Gli acidi grassi omega tre sono stati testati in numerosi

trial farmacologici con l'obiettivo di verificarne l'efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari. Sono state condotte anche alcune metanalisi che hanno dato risultati a volte discordanti, anche in conseguenza della difformità degli studi utilizzati. L'utilizzo di omega tre, alla dose da 1 a 1,8 g/die in soggetti in prevenzione secondaria ha dimostrato la riduzione significativa degli eventi cardiovascolari sia fatali che non fatali e anche della mortalità per tutte le cause.

Lo studio JELIS (Japan EPA Lipid Intervention Study) su di una popolazione giapponese composta da oltre 18.600 soggetti, di cui circa 15.000 in prevenzione primaria e i restanti in prevenzione secondaria, ha dimostrato che l'utilizzo di 1,8 g/die di omega tre aggiunti a una statina è in grado di ridurre del 19% gli eventi cardiovascolari. Interessante notare come in questo studio, nella sottopopolazione con elevati livelli di trigliceridi e basse HDL, la riduzione degli eventi sale al 53%.

Recentemente sono stati presentati i risultati del REDUCE-IT, studio randomizzato, in doppio cieco, che ha arruolato 8.179 pazienti (70% con malattia cardiovascolare accertata e il 30% con diabete e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare) che, nonostante fossero già in terapia con statine, avevano alti livelli di trigliceridi (da 150 a 499 mg/dL) e con LDL-C da 41 a 100 mg/dl con un valore mediano di 74 mg/dl. Sono stati assegnati in modo casuale a 2 g di un prodotto a base di acidi grassi omega-3 altamente purificato due volte al giorno o placebo e sono stati seguiti per una media di 4,9 anni. I risultati hanno mostrato riduzioni ampiamente significative del 25% nell'endpoint primario dello studio (un composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione coronarica o angina instabile) e un NNT per prevenire un evento solamente di 21 (Fig. 6). Anche nell'endpoint secondario di

Figura 6. Studio REDUCE-IT: endpoint primario. Morte CV, infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione coronarica, angina instabile (da: Bhatt DL 2019; mod.).

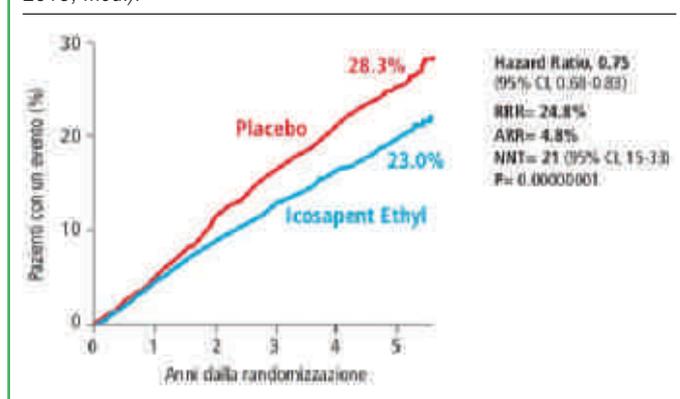
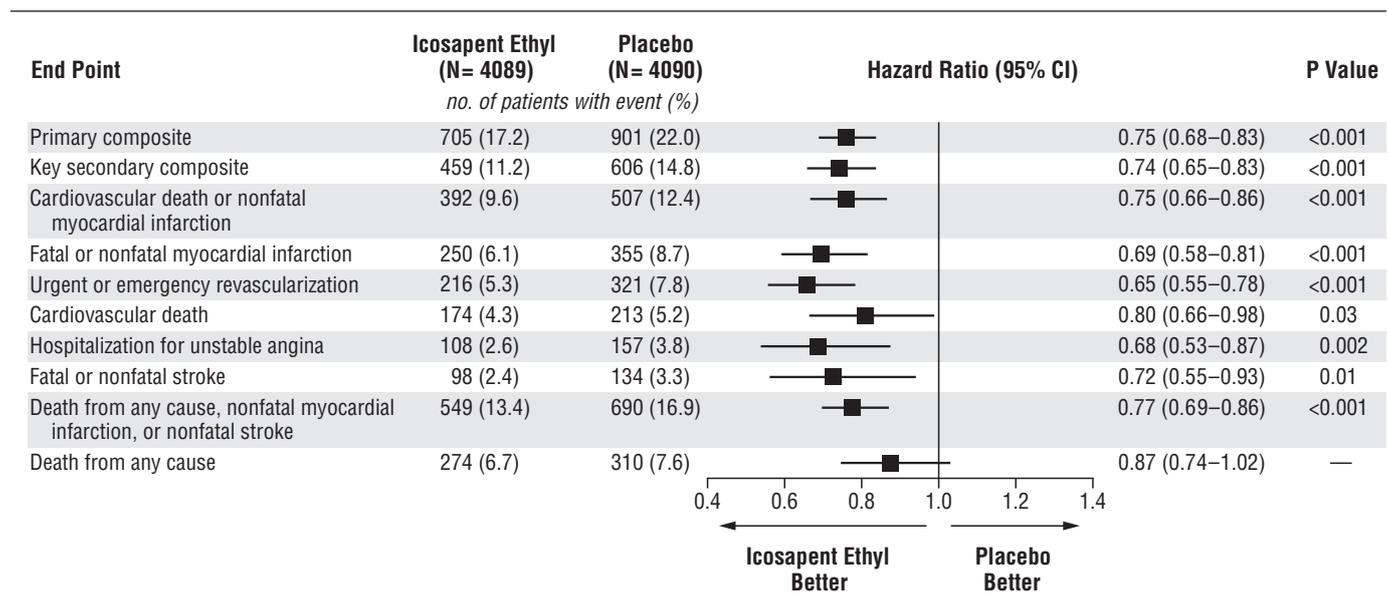


Figura 7. Test gerarchico degli endpoint. Viene mostrato il piano prestabilito per il test gerarchico degli endpoint. I tassi di tutti gli endpoint fino alla morte per qualsiasi causa erano significativamente inferiori nel gruppo degli icosapenti etilici rispetto al gruppo placebo (da: Bhatt DL 2019; mod.).



morte, infarto del miocardio o ictus si è avuta una riduzione significativa del 26% con un NNT di 28 per prevenire un evento. La solidità dei risultati dello studio REDUCE-IT è confermata dal fatto che le percentuali di tutti gli endpoint predefiniti dello studio, sia singoli che compositi, sono risultati significativamente inferiori nel gruppo in trattamento rispetto al gruppo placebo (Fig. 7). Inoltre, anche tutti i sottogruppi predefiniti si sono dimostrati a favore del gruppo in trattamento. Gli Autori hanno affermato che il risultato ottenuto nello studio REDUCE-IT è andato ben oltre alle loro aspettative e che la riduzione dei trigliceridi non può spiegare da sola l'entità del risultato ma entrano in gioco altri effetti degli acidi grassi omega 3, tra cui l'azione antiinfiammatoria, evidenziata con la riduzione della Proteina C Reattiva (hsCRP) dopo due anni di trattamento. Dopo che precedenti studi (Risk and Prevention Trial, ORI-

GIN) non erano riusciti a dimostrare l'efficacia dell'utilizzo di omega 3 sugli eventi cardiovascolari in prevenzione primaria, recentemente lo studio VITAL ha invece evidenziato l'efficacia degli omega-3 nella prevenzione primaria dell'infarto del miocardio. Lo studio VITAL è stato condotto su una popolazione di 25.871 americani adulti (età media 50 anni per gli uomini, 55 per le donne), senza storia di malattia cardiovascolare pregressa. I soggetti sono stati trattati con 1 g/die di omega-3 o placebo (e/o con Vitamina D3) per una durata di 5,3 anni. Dallo studio è emersa una riduzione del rischio di infarto del miocardio pari al 28% e del rischio di infarti fatali addirittura del 50%. L'effetto è stato maggiore tra i partecipanti che consumavano poco pesce (meno di 1,5 porzioni la settimana), tra i quali anche la riduzione degli eventi cardiovascolari totali è risultata significativa e pari al 19%.

Bibliografia

- Arca M, Borghi C, Pontremoli R et al. Hypertriglyceridemia and omega-3 fatty acids: Their often overlooked role in cardiovascular disease prevention. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2018;28(3):197-205.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380(1):11-22.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *European Heart Journal* 2016;37:2999-3058.
- D'Addato S, Palmisano S, Borghi C. How important are triglycerides as risk factors? *J Cardiovasc Med* 2017;18(suppl 1):e7-e12.
- Karalis DG. A Review of Clinical Practice Guidelines for the Management of Hypertriglyceridemia: A Focus on High Dose Omega-3 Fatty Acids. *Adv Ther* 2017;34:300-323.
- Manson JE, Cook NR, Lee IM et al. Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardio-vascular Disease and Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(1):23-32.
- Masuda D, Shizuya Y. Enhanced Intestinal Absorption of Cholesterol along with Increased Chylomicron Remnants for De novo Progression of Coronary Stenosis. *J Atheroscler Thromb* 2016;23:1-15.
- Reiner Z. Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol* 2017;14(7):401-411.
- Schwartz GS, Abt M, Bao W et al. Fasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2267-2275.

L'espansione capsulare dell'anca dopo terapia infiltrativa con Acido ialuronico: estensione di precedente studio pilota, osservazionale, in aperto. Integrazione con approccio psicologico alla terapia infiltrativa

The capsular expansion of the hip post infiltrative therapy with Hyaluronic Acid: extension of the previous observational, open-label pilot study. Integration with a psychological approach to the infiltrative therapy

C. Corsello¹, G. Corsello²

¹Specialista in Ortopedia e Traumatologia, Aragona (AG) - Studio medico "CORSELLO"

²Dott.ssa in Scienze e Tecniche Psicologiche, Università di Palermo

Abstract

Summary. Different aspects are debated in the intra-articular infiltrative procedure through Hyaluronic Acid (HA). These include the amount of HA to be injected and the number of infiltrations to be performed. In the treatment of osteoarthritis symptomatic hip, the HA used per via intra-articular eco-guided has demonstrated efficacy and safety. Then, the correlation between capsular expansion at baseline and post-intra-articular infiltration of HA, would allow to predict the validity of the treatment and to establish the optimal quantity of 2 ml of HA for the coxo-femoral articulation, which is 2 ml of HA at the rate of two weekly infiltrations in the first infiltrative approach. A psychological approach has been adapted to the infiltrative therapy of the hip, which involves the patient, the operator and the medical staff in order to achieve a "working alliance" that optimizes the adherence to the therapy.

Riassunto

Sommario. Nella procedura infiltrativa, intra-articolare, con Acido ialuronico (HA) diversi sono gli aspetti dibattuti. Tra questi la quantità di HA da iniettare ed il numero di infiltrazioni da eseguire. Nel trattamento dell'osteoartrosi sintomatica dell'anca l'HA, utilizzato per via intra-articolare ecoguidata, ha dimostrato efficacia e sicurezza. La correlazione, poi, tra espansione capsulare al basale e dopo infiltrazione intra-articolare di HA, permetterebbe di predire la validità del trattamento e di stabilire, per l'articolazione coxo-femorale, la quantità ottimale di 2 ml di HA alla cadenza di due infiltrazioni settimanali nel primo approccio infiltrativo. Alla terapia infiltrativa dell'anca è stato adattato un approccio psicologico che coinvolge il paziente, l'operatore e lo staff medico al fine di realizzare un'"alleanza di lavoro" che ottimizza l'adesione alla terapia.

Introduzione. Verificare, nell'osteoartrosi sintomatica dell'anca, l'utilizzo di 2 ml di HA lineare con peso molecolare >2.000 kDa nella quantità di 2 ml per singola iniezione, ripetuta a distanza di una settimana, per complessive due iniezioni, verificandone l'efficacia rispetto all'espansione capsulare, misurata ecograficamente, al basale e dopo infiltrazione, fornendo anche i parametri clinici funzionali e della sintomatologia dolorosa. Appurare la validità e l'efficacia di un originale approccio psicologico al paziente con coxartrosi candidato alla terapia infiltrativa.

Metodi. È stato condotto, da Dicembre 2017 ad Agosto 2018, uno studio secondo un disegno open label su 20 pazienti, 14 femmine e 6 maschi, di età compresa tra 27 e 90 anni, media 63,8 e diagnosi di osteoartrosi, sintomatica, dell'anca. Sono state praticate, per ogni paziente, due infiltrazioni intra-articolari ecoguidate all'anca di HA a cadenza settimanale. Esclusi pazienti che, nei 6 mesi precedenti, erano stati sottoposti a terapia infiltrativa, intra-articolare all'anca. È stato utilizzato HA lineare con peso molecolare >2.000 kDa (Syaloset® 2000 30 mg/2 ml), nella quantità di 2 ml per singola iniezione. I pazienti sono stati valutati al momento iniziale, cioè alla prima seduta infiltrativa, anche tramite studio ecografico al basale e ad ogni successiva seduta infiltrativa. Nessuno dei pazienti arruolati ha abbandonato lo studio. I pazienti sono stati informati a osservare le misure precauzionali raccomandate dopo

terapia intra-articolare, riposo assoluto, crioterapia e mantenimento della medicazione per le successive 24 ore. Tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto.

Conclusioni. Due infiltrazioni settimanali intra-articolari all'anca con 2 ml di HA lineare con peso molecolare >2.000 kDa (Syaloset® 2000 30 mg/2 ml) determinano, rispetto al basale, un'espansione capsulare dell'articolazione coxo-femorale, rilevata ecograficamente, consensuale alla ripresa funzionale ed alla riduzione della sintomatologia dolorosa in soggetti affetti da coxartrosi. È possibile, quindi, instaurare un trattamento riabilitativo precoce. Ripristinare l'espansibilità capsulare, mediante due infiltrazioni intra-articolari con 2 ml HA lineare di peso molecolare >2.000 kDa (Syaloset® 2000 30 mg/2 ml), ricreerebbe i fisiologici gradienti pressori intracapsulari e la fisiologica circolazione del liquido sinoviale. Il dato dell'espansibilità capsulare, verificato ecograficamente, è un parametro facilmente rilevabile e ripetibile nonché correlabile alla ripresa funzionale ed al miglioramento delle condizioni cliniche dell'anca. Utile ed efficace il supporto dello psicologo nella comunicazione medico-paziente e nel coinvolgimento attivo del paziente alla procedura infiltrativa per la realizzazione della cosiddetta "alleanza di lavoro".

Parole chiave. Coxartrosi - Acido ialuronico - Espansione capsulare - Trattamento ecoguidato - Rigidità articolare - Alleanza di lavoro.

Introduzione

Nel precedente articolo, "L'espansione capsulare dell'anca dopo terapia infiltrativa con Acido ialuronico (HA), correlazione con la funzionalità articolare: risultati di uno studio pilota, osservazionale, in aperto" (C. Corsello, S. Russo, G. Corsello. *NPT Nuove Prospettive in Terapia*, Anno XXVIII - n. 1/2018 - 2018 MEDIZIONI), è stata verificata la correlazione tra espansibilità capsulare dopo trattamento infiltrativo intra-articolare con HA lineare di peso molecolare >2.000 kDa (Syaloset® 2000 30 mg/2 ml) e miglioramento clinico. È emerso che pazienti affetti da coxartrosi grave (IV stadio di Kellgren e Lawrence), sintomatici e con limitazione funzionale dell'articolazione coxo-femorale in cui si otteneva, rispetto al basale, una maggiore espansione

capsulare dopo la procedura infiltrativa, manifestavano una significativa ripresa funzionale e clinica. Questa osservazione è stata messa in relazione al dato del ripristino dell'espansibilità mediante infiltrazione intra-articolare con HA che, ricreando i normali gradienti pressori intra-capsulari, favorirebbe la fisiologica circolazione del liquido sinoviale. La misurazione dello spazio articolare (JS) e quella dell'espansibilità capsulare dopo terapia infiltrativa sono diventati, nella mia pratica clinica, parametri essenziali della procedura. Proseguendo nell'arruolamento di altri pazienti e dalla revisione della casistica personale si è consolidata la convinzione che l'espansione capsulare (CE), dopo terapia infiltrativa ed il suo mantenimento, rappresentino un elemento predittivo del successo della procedura e potrebbero rappresentare un parametro oggettivo del miglioramento

Figura 1. Rapporto espansione capsulare - Rigidità.

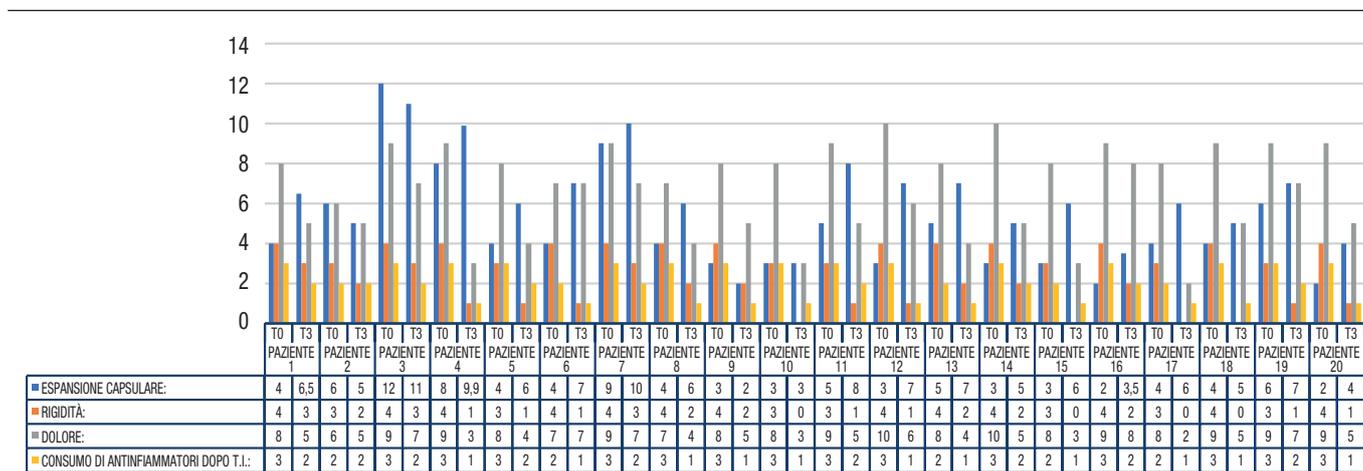
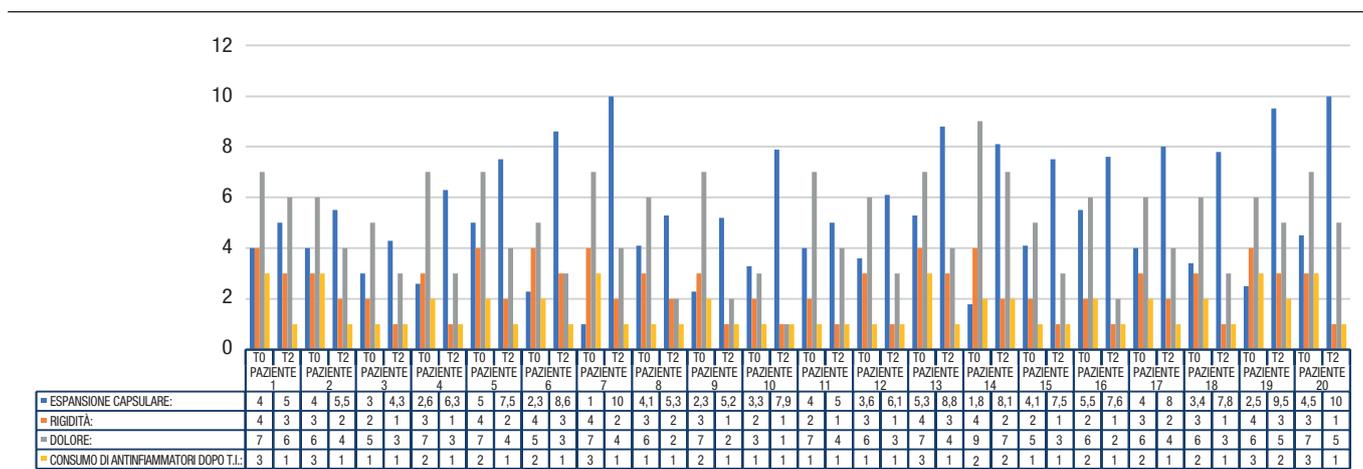


Figura 2. Rapporto espansione capsulare - Rigidità "extension study".



clinico della patologia artrosica in relazione, cioè, ai parametri della rigidità articolare e del consumo di FANS (Fig. 1). Si è potuto osservare che un incremento di un terzo e di metà della misura della CE rispetto alla misura rilevata al basale dello JS, rappresenti un parametro numerico favorevole per il ripristino della fisiologica circolazione del liquido sinoviale. La condizione favorevole ("beneficial condition") per il ripristino della circolazione del liquido sinoviale in un'anca artrosica è stato osservato essere un incremento, allo studio ecografico, della CE pari almeno al 25-50% dello JS iniziale. Tale prerogativa ecografica, dei cosiddetti "responders", si otteneva, stabilmente, dopo la seconda infiltrazione. Lo studio è proseguito, quindi, effettuando due infiltrazioni a cadenza settimanale (non più tre) intra-articolari ecoguidate dell'anca con 2 ml di HA lineare del peso molecolare >2.000 kDa (Syaloset® 2000 30 mg/2 ml) e sono stati verificati i risultati (Fig. 2). Ciò rappresenta l'estensione del precedente studio.

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio, secondo un disegno open-label, su venti pazienti affetti da coxartrosi (II – IV° stadio di Kellgren e Lawrence); ai venti pazienti prescelti, affetti da coxartrosi sintomatica, sono stati determinati, al basale e nel corso dello studio, i diversi parametri di outcome scelti: espansione capsulare, punteggio WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), scala numerica NRS e consumo di FANS. Praticate due infiltrazioni intra-articolari di HA, ecoguidate all'anca, a cadenza settimanale. Sono stati esclusi pazienti che, nei sei mesi precedenti, erano stati sottoposti a terapia infiltrativa, intra-articolare all'anca. È stato utilizzato HA lineare con peso molecolare >2.000 kDa (Syaloset® 2000 30 mg/2 ml), nella quantità di 2 ml per singola iniezione. I pazienti sono stati valutati al momento iniziale, cioè alla prima seduta infiltrativa, anche mediante studio ecografico al basale, e a ogni successiva seduta infiltrativa. Nessuno dei pazienti arruolati ha abbandonato lo studio. I pazienti sono stati informati a osservare le misure precauzionali raccomandate dopo terapia intra-articolare, riposo assoluto, crioterapia e mantenimento della medicazione per le successive ventiquattro ore. Tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto. Lo studio è stato condotto secondo le linee guida di buona pratica clinica e gli standard etici per la sperimentazione nell'uomo. Lo studio è iniziato a Dicembre 2017 e concluso ad Agosto 2018 ad Aragona (AG). Utilizzato un ecografo ALOKA Prosound 3500 con sonda convex 3-5 MHz e sonda lineare 7,5 MHz. I pazienti, preliminarmente sottoposti a studio ecografico, sono esaminati in posizione supina, al basale e con l'anca in intrarotazione di 15-20°. L'articolazione coxo-fe-

morale è analizzata attraverso un accesso parasagittale anteriore, lateralmente ai vasi femorali. Il trasduttore viene allineato all'asse lungo del collo femorale, procedendo in senso prossimo distale e partendo dalla SIAI. Sono state assunte immagini delle articolazioni coxo-femorali al basale, in fase pre-infiltrativa, con valutazione morfologica dell'articolazione e successiva valutazione dimensionale della capsula articolare.

Lo studio ecografico ha compreso, anche, il labbro acetabolare che, una volta individuato, viene esaminato in dinamica, per verificare il noto effetto di "sigillo" sull'articolazione coxo-femorale, mediante movimenti passivi di intra-extrarotazione ed abduzione dell'arto interessato. L'effetto ecografico di un labbro acetabolare normale è quello di "saracinesca" che si chiude, uniformemente, sull'articolazione.

La disinfezione della zona da infiltrare viene effettuata con clorexidina, di seguito rimossa mediante lavaggio della zona con fisiologica sterile. Delimitata la superficie utile per l'infiltrazione, su questa viene applicata una medicazione sterile, adesiva e trasparente. Preliminarmente alla disinfezione, la superficie cutanea può essere pretratta con spray analgesico e l'infiltrazione intra-articolare di HA essere preceduta da infiltrazione dei tessuti superficiali con 1 cc di mepivacaina o lidocaina.

L'infiltrazione intra-articolare è effettuata inserendo un ago spinale 20 G da 9 a 15 cm (a seconda del morfotipo del paziente) usando un approccio antero-superiore. Mediante la guida ecografica, in tempo reale, l'ago viene introdotto fino a toccare, con la punta, il piano osseo femorale. La preparazione di HA viene quindi iniettata e la posizione intrarticolare è verificata mediante la visualizzazione ecografica diretta del fluido che sovrastende la capsula articolare.

Dopo l'infiltrazione si procede alla misurazione della CE, in sede medio-cervicale (prima misurazione) ed ai rispettivi lati, ottenendo una media dell'espansione. Altra misurazione, con gli stessi reperi ecografici, viene effettuata dopo flessione passiva e conseguente estensione fuori carico, dell'arto infiltrato, riportandone il valore medio.

Farmacologia

L'Acido ialuronico sale sodico è formato da catene ripetute da unità disaccaridiche di N-Acetil-D-Glucosammina e glucuronato di sodio e rappresenta una componente fondamentale del liquido sinoviale, cui conferisce le particolari proprietà viscoelastiche. Le informazioni desunte dalla prescrizione autorizzata dell'HA utilizzato, HA lineare con peso molecolare >2.000 kDa (Syaloset® 2000 30 mg/2 ml), rilevano che trattasi di dispositivo medico con proprietà viscoelastiche costituito da una soluzione sterile, apirogena ed isotonica di Acido ialuronico sale sodico

purificato e ottenuto per via fermentativa e che è un sostituto del liquido sinoviale per pazienti affetti da artropatia degenerativa o meccanica. In 1 ml di soluzione iniettabile sono contenuti 15 mg di ialuronato di sodio.

Approccio psicologico

Il paziente viene, preliminarmente erudito sulla procedura infiltrativa, ma, soprattutto, riceve informazioni sulla diagnosi formulata, la tipologia del trattamento e la sua attuazione, compresa la condotta che dovrà mantenere dopo l'effettuazione della terapia infiltrativa. Poiché si tratta di terapia invasiva il paziente deve conoscerne rischi, le possibili complicanze e gli effetti collaterali nonché la possibilità di attuare terapie alternative. La valutazione clinica è corredata da dati clinici obiettivi, desunti dall'esame clinico, e rilievi strumentali, acquisiti all'atto della diagnosi, richiesti successivamente, se utili per l'approfondimento diagnostico, o aggiornati nel corso del trattamento (le ecografie di controllo ad esempio). Tutti questi dati devono concorrere a porre l'indicazione al trattamento e proseguirlo. Oltre a tali informazioni al paziente viene consegnata un'informativa scritta che avrà modo di leggere al proprio domicilio, dopo la visita. Necessario acquisire il consenso al trattamento in forma scritta come disposto dalla legge 219 del 2017. Il consenso informato viene sottoscritto dal paziente in presenza di un familiare o da una persona di sua fiducia e del personale dello studio. L'operatore e lo staff dello studio, a sua volta, vengono formati ed indirizzati all'approccio del paziente dallo psicologo. È nota ed ormai consolidata l'efficacia della terapia infiltrativa spesso attuata per patologie croniche dell'apparato osteoarticolare. Tali patologie hanno un notevole impatto sull'autonomia, sulla funzionalità articolare e la qualità di vita del paziente. Per il paziente sono determinanti la decisione della scelta terapeutica e l'adesione alla terapia proposta; la scarsa adesione alla terapia è causa di fallimento terapeutico con ripercussioni negative sullo stato di salute del paziente. È stato dimostrato che un'inadeguata comunicazione medico-paziente conduce ad una scarsa adesione terapeutica e, di contro, un maggiore coinvolgimento dei pazienti migliora l'adesione. Lo scopo è quello di instaurare un'"alleanza di lavoro" che implica l'adesione e la soddisfazione del paziente al trattamento medico. Il modello decisionale adottato è stato quello della "condivisione" delle scelte terapeutiche (scartati quello "paternalistico" e del "trasferimento di informazioni"): medico e paziente esprimono il proprio parere sulle diverse opzioni terapeutiche per giungere ad un accordo, ad una condivisione sulla terapia più idonea. L'operatore espone in modo comprensibile le evidenze scientifiche sull'argomento, i rischi ed i vantaggi della procedura, valutando le esigenze e

le richieste del paziente che le farà proprie attuando, quindi il modello "Shared Decision-Making" (Processo decisionale condiviso), nel nostro caso proposto dallo psicologo ed applicato dall'operatore.

Nello specifico della terapia infiltrativa per patologia osteoartrosica dell'anca, differente nel timing e nell'approccio rispetto ad altre articolazioni, la condivisione della scelta terapeutica è stata agevolata dalla informazione chiara e dettagliata dello stato dell'articolazione e del piano di trattamento in rapporto ai diversi parametri utilizzabili:

- gradi del range del movimento e prevedibili miglioramenti;
- funzionalità articolare attuale (espressa anche percentualmente);
- necessità di preservare quella rimanente (percentuale residua);
- accertamento strumentale dell'articolazione;
- commento degli esami strumentali;
- esami ecografici seriati con misurazione dell'espansibilità capsulare, modifiche e raffronti in corso di terapia.

Queste ed altre informazioni realizzano quel processo di "empowerment" (coinvolgimento-partecipazione del paziente) che rende possibile una scelta consapevole al trattamento e alla sua adesione, il cosiddetto "ruolo attivo del paziente". Questo "accordo terapeutico" significa che il paziente è stato edotto del suo stato patologico e coinvolto attivamente nell'attuazione del suo piano di trattamento. Uno degli scopi dell'approccio psicologico alla terapia infiltrativa è rendere i pazienti "empowered", consapevoli, informati e decisi a migliorare la propria qualità di vita. L'operatore poi deve, ulteriormente, stimolare il coinvolgimento del paziente invogliandolo a porre domande. Il nostro sforzo come operatore e staff medico è quello di acquisire, con lo psicologo, un training sufficiente per incrementare la comunicazione con il paziente, migliorare le conoscenze dei pazienti ed ottimizzarne le scelte terapeutiche. Si ottiene, quindi, una maggiore aderenza alla terapia, il paziente affronta meglio la malattia e si raggiungono risultati favorevoli per la salute e la qualità di vita.

Risultati

Alla fine dello studio i pazienti trattati con un ciclo di due infiltrazioni intra-articolari, ecoguidate, con HA lineare con peso molecolare >2.000 kDa (Syaloset® 2000 30 mg/2 ml), hanno mostrato un miglioramento dell'articolazione dell'anca ed una diminuzione del dolore rispetto al basale (Fig. 3, media dei valori). I punteggi del dolore, dopo trattamento, erano significativamente più bassi ed i pazienti non hanno manifestato il bisogno di assumere FANS (Fig. 4, media dei valori).

La rigidità articolare, valutata con la WOMAC, sub-scala semplificata, si è ridotta dopo terapia infiltrativa. Il miglioramento

Figura 3. Media dei valori al basale; ciclo di due infiltrazioni settimanali.

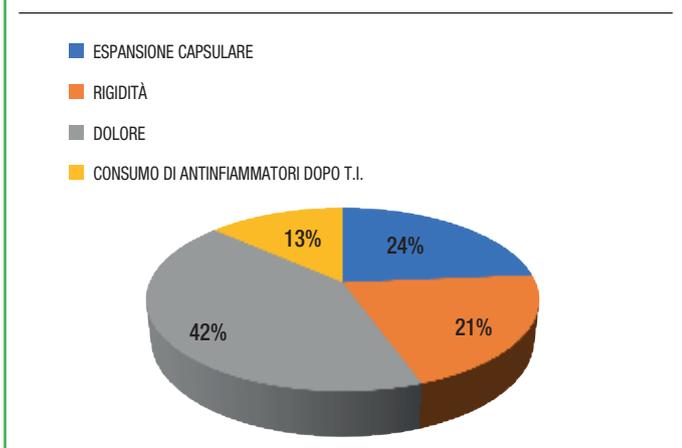


Figura 5. Media dei valori con un ciclo di tre infiltrazioni settimanali.

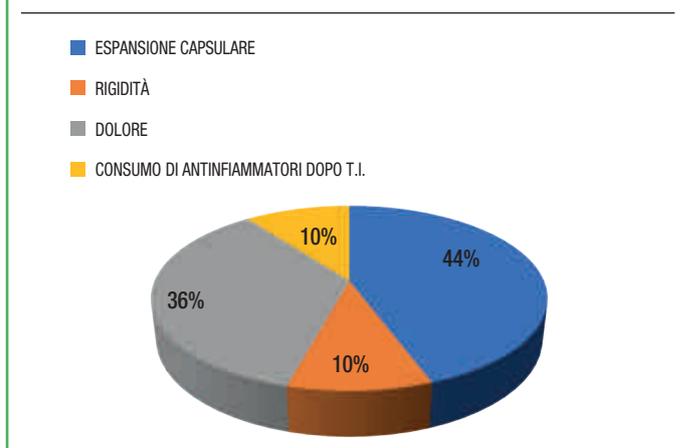


Figura 4. Media dei valori a fine trattamento; ciclo di due infiltrazioni settimanali.

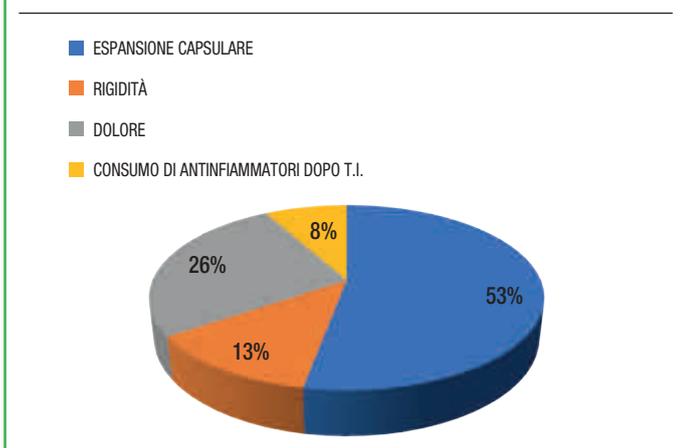
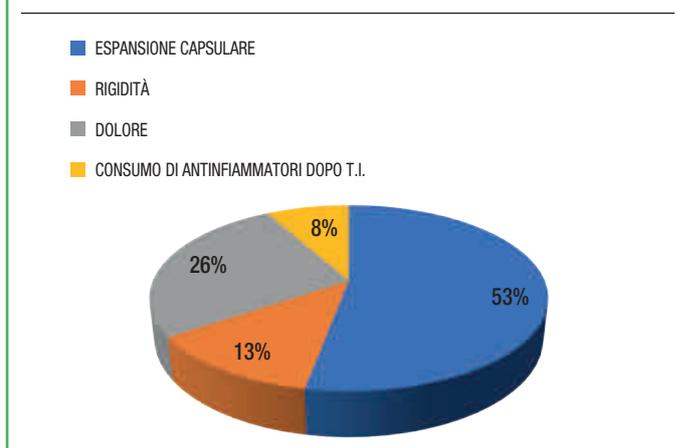


Figura 6. Media dei valori con un ciclo di due infiltrazioni settimanali.



del range articolare dell'anca è risultato significativo nei casi in cui la CE, dopo infiltrazione con HA, è stata superiore al 25% o pari al 50% rispetto alla misurazione ecografica dello JS basale. I pazienti che hanno iniziato precocemente la mobilizzazione dell'anca, sulla scorta della positività dell'espansibilità, hanno mostrato un recupero articolare maggiore. Nessun evento avverso è stato segnalato con l'HA utilizzato.

Discussione

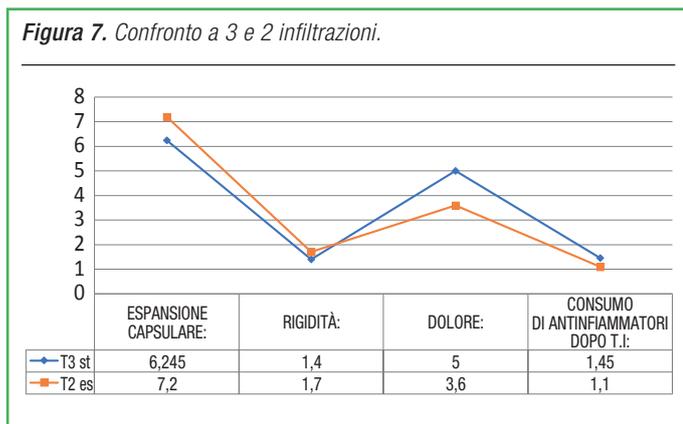
Praticare, nell'osteoartrosi sintomatica dell'anca, due infiltrazioni intra-articolari, ecoguidate, con HA lineare di peso molecolare >2.000 kDa (Syaloset® 2000 30 mg/2 ml), ha sull'espansibilità capsulare, rilevata ecograficamente, un risultato sovrapponibile al ciclo infiltrativo di tre infiltrazioni settimanali

(Fig. 5, media valori ciclo 3 infiltrazioni settimanali; Fig. 6, media valori ciclo 2 infiltrazioni settimanali).

L'estensione dello studio, quindi, evidenzia la validità dell'approccio con due infiltrazioni settimanali e convalida che la CE rappresenta un indice del recupero della funzionalità dell'anca.

Già dalla prima infiltrazione la misurazione della CE, se rapportata allo JS ecografico basale, è indicativa dello stato della capsula articolare e delle altre strutture ad essa correlate. Il dato della CE è ottenibile in tempo reale in corso di procedura infiltrativa, è riproducibile e paragonabile. Durante la procedura infiltrativa, cioè, il dato dell'espansibilità permette una percezione immediata della risposta della capsula all'introduzione dell'HA. Nella successiva seduta, le misurazioni al basale e post-infiltrazione, paragonate al basale, evidenziano lo stato dell'espansione, mantenimento ed

Figura 7. Confronto a 3 e 2 infiltrazioni.



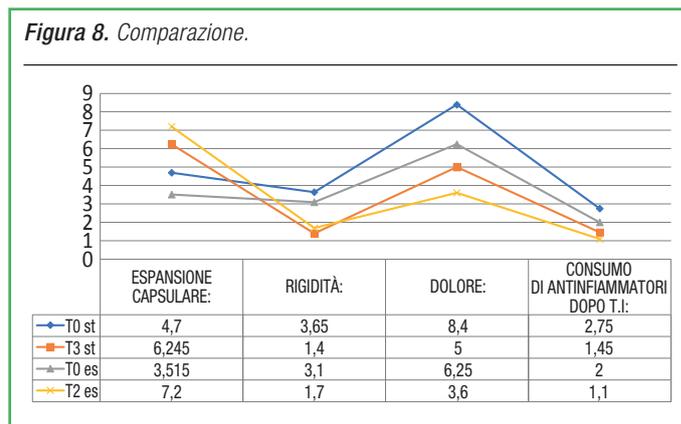
eventuale incremento. I dati sono sempre correlati all'articolari dell'anca; secondariamente al dolore ed all'eventuale consumo di FANS.

Nei casi in studio, in cui è stato rilevato un incremento della CE post-infiltrativa rispetto del basale, è stata immediatamente intrapresa terapia fisiochinesiterapica di kinesi attiva assistita e stretching manuale dell'anca per ridurre la rigidità articolare. Con la riduzione della rigidità si è notata una diminuzione della sintomatologia dolorosa e, quando presente, la risoluzione dell'atteggiamento in extrarotazione dell'arto inferiore; tutto ciò, sempre, strettamente connesso all'incremento dell'espansione capsulare. Il risultato funzionale, come detto, è amplificato da una mobilizzazione precoce dell'anca (Fig. 7). L'espansibilità capsulare è dipendente dallo stato delle fibre capsulari, dall'integrità del labbro acetabolare, della zona orbicolare e del legamento acetabolare trasverso. Il fisiologico meccanismo della circolazione del liquido sinoviale è, verosimilmente, influenzato dall'espansione capsulare, poiché gradienti pressori non sono riproducibili in cavità inestensibili come sovente si osserva nella coxartrosi. La normalizzazione della circolazione del liquido sinoviale permette la mobilizzazione e lo spandimento dei nutrienti dalla sinoviale ai capi articolari, svolgendo la funzione di condroprotezione, risultato atteso nel medio-lungo periodo.

Conclusioni

L'estensione del precedente studio pilota sull'espansibilità capsulare in corso di terapia infiltrativa con HA nella coxartrosi si è resa necessaria, in primo luogo, per ragioni di obiettività clinica e scientifica (Fig. 8). La terapia infiltrativa con HA viene praticata con troppa variabilità ed invece servono indirizzi condivisi. La letteratura scientifica dell'argomento è abbondante e sempre crescente ma, spesso, di scarsa evidenza.

Figura 8. Comparazione.



Per questo sarebbe auspicabile la definizione di un algoritmo di trattamento che possa affiancare l'opinione degli esperti.

Proseguendo i trattamenti con HA lineare con peso molecolare >2.000 kDa (Syaloset® 2000 30 mg/2 ml), nella quantità di 2 ml per singola iniezione, utilizzando gli stessi parametri e, focalizzando sempre l'attenzione sull'espansibilità capsulare, è emersa una sostanziale sovrapposibilità dei risultati nei pazienti trattati con due infiltrazioni settimanali rispetto a quelli già acquisiti con tre infiltrazioni settimanali (gruppo trisettimanale, "primo studio").

Il confronto è stato effettuato nel breve periodo post-infiltrativo, perché i parametri utilizzati sono quelli dell'apprezzamento immediato, espansione capsulare (CE) in real-time, dolore e funzionalità articolare dopo procedura, riduzione di utilizzo di analgesici. Il gruppo di pazienti a cui è stata praticata la procedura trisettimanale è stato utilizzato come "gruppo controllo" ed il raffronto è stato fatto utilizzando la stessa tipologia di HA (lineare con peso molecolare >2.000 kDa); effettuata una seduta infiltrativa in meno.

Altri trial e successive osservazioni potranno comunque chiarire se, nel medio-lungo periodo, la capacità di viscosupplementazione possa essere maggiore utilizzando tre infiltrazioni iniziali.

Molto utile il supporto dello psicologo alla procedura infiltrativa per la realizzazione di una maggiore adesione terapeutica, per l'approccio con il paziente e la formazione del personale medico sulla comunicazione. In ambito comunicativo ed informativo sono risultati preziosi i dati clinici e strumentali raccolti al basale e quelli in corso di trattamento che, alla comparazione, hanno fornito al paziente la percezione immediata dell'esito del trattamento. Il coinvolgimento al trattamento infiltrativo si realizza pienamente rendendo il paziente consapevole della sua malattia, della preservazione del suo stato di salute e dei margini di miglioramento della qualità di vita.

Bibliografia

- Corsello C, Russo S, Corsello G. L'espansione capsulare dell'anca dopo terapia infiltrativa con Acido ialuronico, correlazione con la funzionalità articolare: risultati di uno studio pilota, osservazionale, in aperto. *NPT - Nuove Prospettive in Terapia* Anno XXVIII - n. 1/2018, 3-14 - 2018 MEDIZIONI.
- Fuertes JN, Mislowack A, Bennett J, Laury Paul L, Gilbert TC, Fontan G, Boylan LS. The physician-patient working alliance. *Patient Education and Counseling* 2007;66:29-36 ELSEVIER.
- Moja EA, Poletti P, Ministero della Salute, Direzione Generale della programmazione Sanitaria, Ufficio III, Comunicazione e performance professionale: metodi e strumenti, Il Modulo, La comunicazione medico - paziente e tra operatori sanitari. Aprile 2016.
- Prigge JC, Dietz B, Homburg C, Hoyer WD, Burton JL. Patient empowerment: A cross-disease exploration of antecedents and consequences, *Intern. J of Research in Marketing* 2015;32:375-386 ELSEVIER.
- Renzi C, Goss C, Mosconi P. L'importanza della partecipazione dei pazienti e delle famiglie per ottimizzare l'adesione alla terapia e gli esiti di salute. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 05/2009, 3-7, RIAP.

ASA nella prevenzione primaria nel paziente diabetico: una nuova speranza

ASA in primary prevention in the diabetic patient: a new hope

Augusto Zaninelli

The System Academy, Firenze

Abstract

*Giving acetylsalicylic acid (ASA) in primary prevention in diabetic patients reduces cardio and cerebro-vascular events and all-cause mortality or induces serious health side effects related to bleeding and hemorrhage? This dilemma has been trying to answer for several years with sometimes conflicting evidence. **There is no doubt that, as shown by many observations, the benefit in terms of primary prevention exists, but like all active treatments, even serious side effects must be considered, in a global risk/benefit assessment.** Therefore, the decision to establish a therapy with ASA in primary prevention in diabetic subjects should be made by analyzing each case, personalizing the approach to each Patient, evaluating the risk level linked to modifiable factors and non-modifiable genetic patterns.*

Il 26 agosto 2018, in contemporanea al Congresso Annuale della Società Europea di Cardiologia e sulla prestigiosa rivista internazionale New England Journal of Medicine, sono stati presentati i dati dello studio ASCEND (1), uno studio di prevenzione cardiovascolare in soggetti portatori di diabete mellito, nel quale si è valutato l'impatto sugli esiti dell'impiego di acido acetilsalicilico (ASA) a 100 mg versus placebo.

Lo studio ASCEND

Lo studio ha visto la partecipazione di 15.480 soggetti, tutti con la presenza di diabete mellito, ma senza evidenza di malattia cardiovascolare in atto o pregressa e seguiti per un follow-up medio di 7,4 anni per la valutazione della comparsa di importanti eventi vascolari come l'infarto del miocardio, l'ictus, il TIA, o la morte per qualsiasi causa vascolare. Allo stesso tempo, altro obiettivo primario dichiarato era la valutazione di eventi emorragici maggiori come, per esempio, emorragie intracraniche, sanguinamento significativo corneale, sanguinamento del tratto gastro-intestinale oppure altre condizioni di sanguinamento grave. I partecipanti sono stati divisi in due gruppi assolutamente comparabili, uno dei quali assumeva ASA 100 mg e l'altro, invece, il

Riassunto

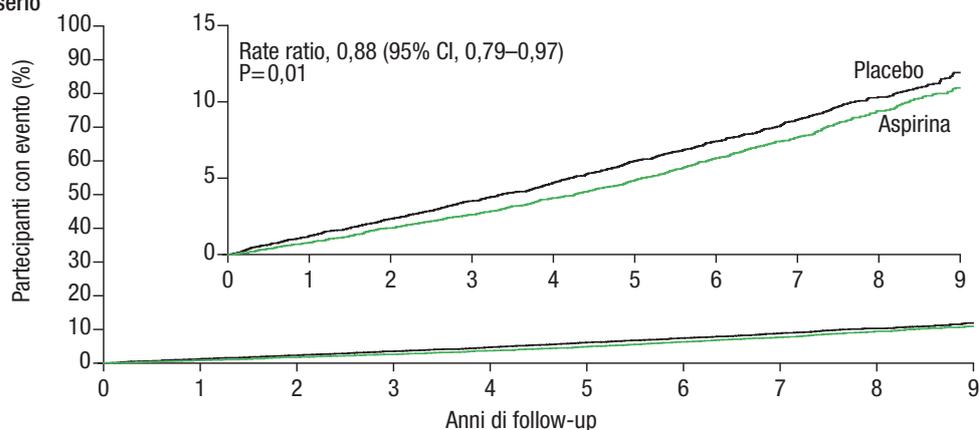
*Somministrare acido acetilsalicilico (ASA) in prevenzione primaria nei pazienti diabetici riduce gli eventi cardio e cerebro-vascolari e la mortalità per tutte le cause o produce seri danni alla salute legati ai sanguinamenti e alle emorragie? A questo dilemma si sta tentando di rispondere da diversi anni con evidenze a volte contrastanti. **È indubbio che, come dimostrato da molte osservazioni, il beneficio in termini di prevenzione primaria esiste, ma come tutti i trattamenti attivi gli effetti indesiderati anche gravi vanno tenuti in conto, in una valutazione globale di rischio/beneficio.** Pertanto la decisione di instaurare una terapia con ASA in prevenzione primaria nei soggetti diabetici va presa analizzando caso per caso e personalizzando l'approccio a ciascun paziente in considerazione del livello di rischio legato a fattori modificabili e a predisposizioni genetiche non modificabili.*

placebo. Durante il periodo di osservazione si è verificata una bassa percentuale di eventi cardiovascolari definiti secondo l'obiettivo primario in entrambi i gruppi, anche se c'è da dire che il gruppo che assumeva aspirina ha avuto un numero significativamente minore di eventi rispetto al placebo (658 eventi [8,5%] vs 743 [9,6%]; rate ratio, 0,88; 95% confidence interval [CI], 0,79 to 0,97; P = 0,01) (Fig. 1). Tuttavia, un maggior numero di sanguinamenti importanti sono stati registrati nel gruppo che assumeva l'aspirina rispetto al gruppo placebo, anche qui in modo statisticamente significativo, anche se numericamente il numero degli eventi collaterali è stato meno della metà degli eventi cardiovascolari, confermando quindi, all'interno del totale dei partecipanti, una esigua comparsa anche di effetti collaterali (314 (4,1%) nel gruppo aspirina e 245 (3,2%) nel gruppo placebo, rate ratio 1.29; 95% CI, 1,09 to 1,52; P = 0,003) (Fig. 2).

Gli autori del lavoro, quindi, concludevano dicendo che l'aspirina previene la comparsa di eventi cardiovascolari nelle persone con diabete e senza evidenti malattie cardiache all'ingresso dello studio, ma allo stesso modo produceva un maggiore sanguinamento, per cui il possibile beneficio legato alla comparsa di malattia veniva largamente controbilanciato dal rischio di sanguinamento.

Figura 1. Primo evento vascolare serio durante il follow-up (da: ASCEND Study Collaborative Group. N Engl J Med 2018; mod.).

A Primo evento vascolare serio



Numero a rischio	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Placebo	7740	7618	7486	7342	7188	7001	5771	3890	2200	1430
Aspirina	7740	7655	7536	7404	7252	7096	5825	3966	2222	1428
Beneficio cumulativo per 1.000 partecipanti nel gruppo dell'aspirina		4±2	6±2	9±3	10±3	13±4	11±4	12±5	9±6	10±7

B Primo evento vascolare serio, secondo l'anno del follow-up

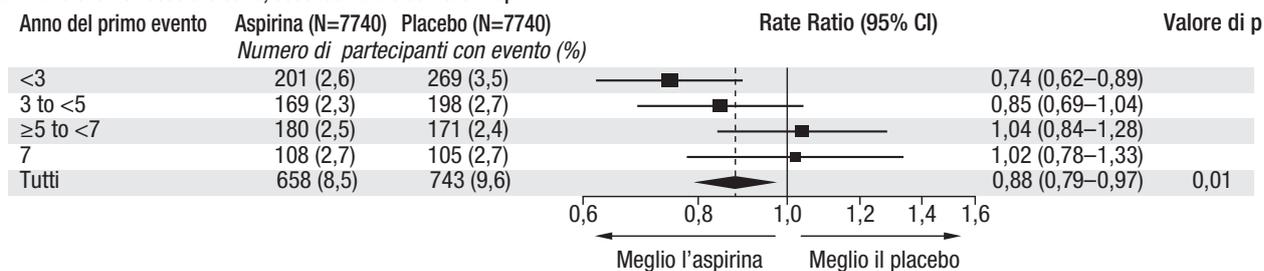
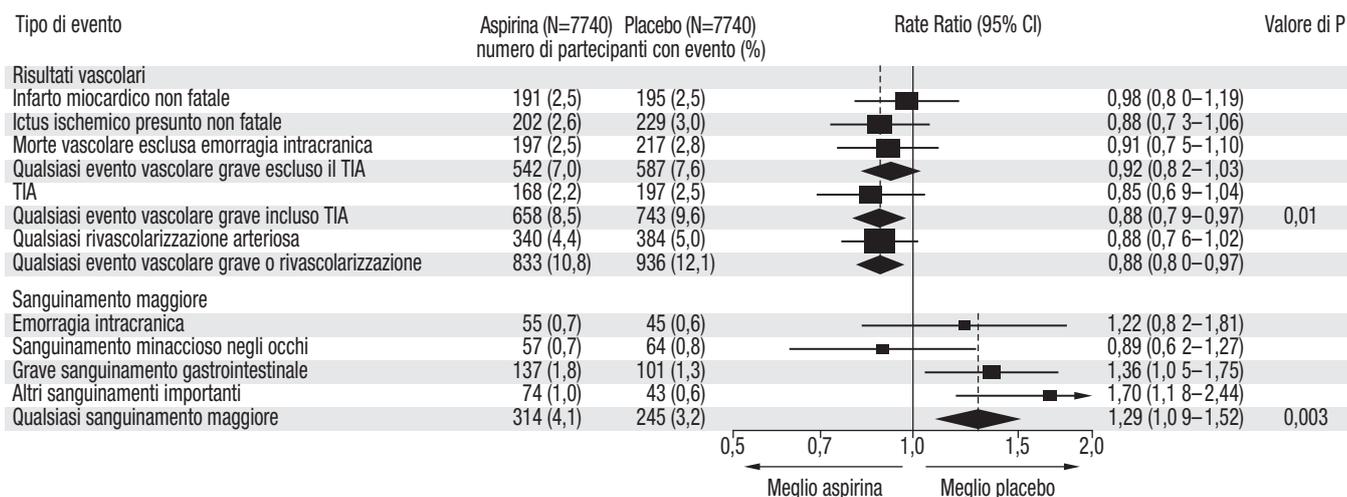


Figura 2. Effetti dell'assegnazione al gruppo di aspirina su componenti di eventi vascolari gravi, risultato combinato di eventi vascolari gravi o rivascolarizzazione e sanguinamento maggiore e le sue componenti (da: ASCEND Study Collaborative Group. N Engl J Med 2018; mod.).



Discussione

L'impiego dell'ASA a basse dosi nella prevenzione del primo evento cardiovascolare in soggetti affetti da diabete mellito è da sempre una sfida importante nel panorama dell'impiego dei farmaci in prevenzione primaria, sia per il fatto che si considera il paziente diabetico come un individuo a rischio elevato o molto elevato, sia perché alcuni pazienti diabetici sono portatori di una mutazione genetica che li rende meno sensibili all'effetto antiaggregante dell'ASA.

Agli inizi del nuovo secolo, quindi, si è presa in considerazione l'opportunità di eseguire studi randomizzati e controllati su questa popolazione di pazienti che non avevano ancora avuto un evento cardio o cerebro-vascolare.

Un primo consistente lavoro scientifico è stato condotto nei primi anni 2.000 in Giappone ed è identificato dalla sigla JPAD (2). Si è trattato di uno studio randomizzato in aperto su oltre 2.500 pazienti diabetici senza evidenza di patologia aterosclerotica. Il trattamento utilizzato era ASA a basse dosi (81-100 mg) verso trattamenti alternativi, dato che in Giappone non è permesso l'uso del placebo. L'osservazione media è stata di 4,7 anni e i risultati non hanno raggiunto l'endpoint principale rappresentato dalla riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori fatali e non. **In realtà ad un'analisi più accurata, pur non raggiungendo la significatività statistica, gli eventi sono stati chiaramente a favore del trattamento con ASA, con una riduzione del rischio relativo del 20%, che però non raggiunge la significatività statistica probabilmente per un sottodimensionamento del campione dello studio e per il fatto che la popolazione studiata era a rischio molto basso. Gli endpoint secondari inerenti alla riduzione della mortalità cardiovascolare nella coorte trattata e gli eventi, negli over 65, erano invece stati raggiunti.** Nello studio JPAD si cominciava a prendere coscienza del fatto che i soggetti con diabete mellito non sono tutti a priori, per definizione, a rischio alto o molto alto, ma la diffusione della malattia oramai era stratificata su una varietà molto ampia di individui comprendenti anche le categorie di rischio basso o intermedio.

Due anni dopo, sono stati pubblicati i risultati di un'altra **osservazione molto seria**, lo studio Fremantle (3), che ha seguito soggetti diabetici reclutati dal 1993 al 1996, seguendoli fino al 2007. **In questo caso i risultati hanno confermato numeri statisticamente significativi in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità per tutte le cause, con particolare effetto vantaggioso, per quest'ultima, nel sottogruppo di pazienti con età maggiore o uguale a 65 anni.** Gli autori, infatti, concludevano che una assunzione regolare di una bassa dose giornaliera di ASA era in grado di ridurre gli eventi cardio e cerebro-vascolari mortali, unita-

mente a una riduzione della mortalità per qualunque causa in un gruppo di pazienti con diabete mellito di tipo due, in prevenzione primaria anche a rischio cardiovascolare basso.

L'anno successivo veniva pubblicata la metanalisi di Butalia e collaboratori (4) che, su un totale di quasi 12.000 pazienti affetti da diabete mellito, riscontrava una riduzione significativa del rischio relativo di sviluppare un evento cardio o cerebro-vascolare maggiore, includendo mortalità e morbilità per infarto del miocardio, ictus cerebrale ischemico, rivascolarizzazione coronarica, arteriopatia agli arti inferiori e mortalità per tutte le cause, valutando anche la comparsa di effetti indesiderati come emorragie da tutti i distretti, in particolare quello cerebrale e il tratto gastro-intestinale, raggiungendo un livello di rischio accettabile, in quanto per ogni 109 eventi complessivi evitati con la terapia con ASA a basse dosi, si erano verificati 19 sanguinamenti maggiori. **Gli autori, quindi, concludevano che i risultati di questa metanalisi che comprendeva sia due studi esclusivamente dedicati alla osservazione di pazienti diabetici, sia altri quattro studi in cui la sottopopolazione di pazienti diabetici era stata estrapolata dal resto degli individui osservati, propendeva a favore della prevenzione primaria con ASA a basse dosi, a fronte di un rischio assolutamente accettabile e contenuto di sviluppare emorragie clinicamente gravi o significative.**

Ovviamente, il dibattito della comunità scientifica internazionale non si è fermato qui e nella valutazione rischio/beneficio dell'impiego dell'ASA a basse dosi in prevenzione primaria nel gruppo di pazienti diabetici, si sono registrate posizioni a favore e posizioni contro, tutte supportate da evidenze o esperienze varie. Anche lo studio ASCEND si presta a molti commenti e considerazioni.

Lo studio è stato piuttosto sbrigativamente etichettato come negativo, in quanto l'esiguità del numero degli eventi manifestatisi nel corso del periodo di osservazione in entrambi i gruppi da un lato e la prevalenza di maggiori effetti collaterali a carico del gruppo che faceva ASA a 100 mg, dall'altro hanno prodotto un giudizio di mancato obiettivo per quanto riguarda la valutazione rischio/beneficio del trattamento.

Il primo commento che si deve fare è che, rispetto ad una ventina di anni fa quando, soprattutto negli Stati Uniti, si adduceva l'assioma che un paziente con diabete mellito poteva essere di fatto assimilato ad un paziente che aveva già avuto un infarto del miocardio, l'interpretazione del valore clinico del diabete e del livello di rischio ultimamente è decisamente cambiato. Infatti, grazie anche ai nuovi farmaci, a precoci individuazioni di situazioni di iper- o disglicemia e ad una maggiore consapevolezza della malattia diabetica della popolazione generale, non tutte le persone con diabete mellito possono essere classificate allo stesso livello di rischio cardiovascolare. In particolare, analizzando la tipologia della popolazione arruolata

nello studio ASCEND si nota come non più di un sesto di tutti i pazienti, sia del gruppo di trattamento, sia nel gruppo placebo si potesse considerare a rischio elevato di sviluppare un evento cardiovascolare. A ciò si aggiunge un'altra doverosa considerazione legata al fatto che alcuni sottogruppi di pazienti diabetici hanno in passato dimostrato di avere delle alterazioni genetiche che riducono di molto la sensibilità ASA oppure, ribaltando il concetto, risultano resistenti all'azione antiaggregante piastrinica dell'aspirina. Anche se gli autori di questo lavoro, nel commento della discussione, riferiscono di non aver notato fenomeni di resistenza al farmaco, in entrambi i gruppi, resta comunque il fatto che l'ASA potrebbe, in pazienti diabetici, non trovare una completa indicazione.

In realtà, però, uno dei possibili commenti che va fatto è che molto probabilmente, pur essendo costituita da pazienti con diabete mellito, il rischio generale globale della popolazione coinvolta nello studio era tutto sommato moderato, o al massimo intermedio, e questo spiega comunque l'esiguo numero di eventi. Tuttavia, pur di fronte a percentuali di comparsa di infarto del miocardio, ictus o morte vascolare basse, la significatività statistica per cui nel gruppo con aspirina si sono verificati meno eventi, è in ogni caso da considerare, sottolineare e osservare con attenzione.

La comparsa di sanguinamento ha presentato percentuali ancor più basse, circa la metà rispetto alle percentuali degli eventi ed è risultato, per quasi la metà dei pazienti, proveniente da emorragie del tratto gastro-intestinale soprattutto delle alte vie. Percentuali minori si sono avute per il sanguinamento congiuntivale, per sanguinamenti intracranici ed emorragie provenienti da altri organi e apparati come ematuria o epistassi. L'incidenza di un sanguinamento fatale è stata uguale nei due gruppi, peraltro bassissima, iscrivendosi allo 0,2% di probabilità di comparsa sia per il gruppo con aspirina, sia per il gruppo con placebo, così come l'incidenza di ictus emorragico assestatasi allo 0,3% per entrambi i gruppi.

Le figure riportate provengono dal lavoro originale: la prima mostra i vantaggi legati alla riduzione del rischio della comparsa del primo serio evento cardiovascolare e la seconda della comparsa, invece, degli effetti di collaterali emorragici.

Bibliografia

1. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2018;379(16): 1529-1539.
2. Ogawa H. Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators: low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300(18):2134-2141.
3. Ong G, Davis TM, Davis WA. Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting: the Fremantle Diabetes study. *Diabetes Care* 2010;33(2):317-321.
4. Butalia S, Leung AA, Ghali W, Rabi DM. Aspirin effect on the incidence of major adverse cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular Diabetology* 2011;10:25.
5. Cardioaspirin RCP giugno 2018.

Conclusione

La definizione di studio negativo per la somministrazione di ASA nei pazienti diabetici, in una forma di prevenzione per coloro che non hanno avuto evidenza di una malattia cardiovascolare manifesta, appare sicuramente un po' frettoloso. Dati positivi in termini di significativa prevenzione cardiovascolare, endpoint dello studio, comunque emergono nello studio ASCEND e consentono di avere quindi una valutazione ulteriore nella considerazione della gestione del rischio globale del paziente diabetico, da parte del Medico. È evidente che il Medico deve valutare la bilancia fra l'efficacia di un farmaco e il rischio che questi sviluppi effetti collaterali. Questa considerazione va rapportata alle caratteristiche del paziente in osservazione.

Come è noto, la medicina non è una scienza esatta, ma è una scienza del possibile e del probabile e quindi definire a priori l'inutilità della somministrazione di ASA in un paziente con diabete mellito, sulla scorta dei risultati dello studio ASCEND, diventa comunque una affermazione un po' azzardata, in quanto la medicina è anche personalizzazione degli interventi e anche precisione delle scelte terapeutiche. **Inoltre va considerato che non più del 20% dei pazienti in studio assumevano degli inibitori della pompa protonica, che invece hanno dimostrato avere effetti protettivi sul sanguinamento del tratto superiore gastroenterico in pazienti che assumono ASA, non dimenticando che nel nostro Paese, rispetto al Regno Unito dove è stato condotto lo studio, molti più pazienti assumono inibitori della pompa protonica.**

L'impiego quindi, di ASA, nel complesso terapeutico del paziente con diabete mellito, ha dimostrato una efficacia preventiva e pertanto va considerato, tenendo conto del livello globale di rischio del paziente di sviluppare un evento cardiovascolare e del suo livello globale di sviluppare un sanguinamento o una emorragia.

Le ultime evidenze, recentemente riportate in RCP, suggeriscono, inoltre, di considerare anche un potenziale effetto preventivo oncologico nel paziente cardiovascolare (5).

Ultima considerazione sulla dose terapeutica: in Italia la dose approvata da AIFA per la prevenzione primaria è 100 mg/die (5).

Acido lipoico: antiossidante “all-round”

F. Scaglione

Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano

Abstract

Lipoic acid, a substance that has been currently the subject of many studies in the field of nutrition and nutraceuticals, is found in most prokaryotic and eukaryotic cells and in various products such as meat, liver and heart. It functions as an antioxidant. Discovered in 1937, it was isolated from the liver in 1951 and used for the first time in Germany in 1959 for the treatment of Amanita phalloides poisoning. In 1966, it was used for the treatment of liver cirrhosis, fungus poisoning and heavy metals intoxications. In the following years its physiological role was well defined by investigating its antioxidant mechanisms.

This paper illustrates redox regulation, the physiology and pathophysiology of alpha-lipoic acid, foods containing alpha-lipoic acid (animal tissues and vegetables such as potatoes, broccoli and spinaches, red meats, liver and heart), its administration and pharmacokinetics, its safety and toxicity, its antioxidant action, its administration as a racemic mixture, its action as a metal chelator, inducer of endogenous antioxidants, its glucose metabolism, its effects on the vascular system and on inflammations.

L'acido lipoico (LA), conosciuto anche come acido alfa-lipoico (ALA) o anche acido tiottico, è una sostanza che ha destato molto interesse sia in medicina sia in ambito nutrizionale e nutraceutico. LA è presente nella maggior parte delle cellule pro- e eucariotiche. Nella nostra dieta può essere trovato in diversi prodotti come carne, fegato e cuore. La funzione fisiologica, soprattutto come antiossidante, di LA è ora ben conosciuta e si trova nei libri di testo.

Cenni storici

L'acido lipoico (LA) fu scoperto per la prima volta nel 1937, quando Snell scoprì che un tipo di batterio utilizzava l'acido lipoico del succo di patate per riprodursi (1). Questo fenomeno ha portato a pensare all'acido alfa-lipoico come fattore di crescita della patata! Nel 1951 Reed et al. (2) hanno tentato di isolare l'acido lipoico dal fegato. Ci sono voluti 100 kg di fegato per isolarne 30 mg. Negli anni successivi è stata chiarita la sua struttura molecolare (acido 1,2-ditiolan-3-pentanoico). Il primo uso clinico di ALA fu registrato in Germania nel 1959 per il trattamento

Riassunto

L'acido lipoico è una sostanza attualmente molto studiata in medicina, sia in ambito nutrizionale sia nutraceutico; è presente nella maggior parte delle cellule pro- ed eucariotiche, si trova in vari prodotti come carne, fegato e cuore, ha una funzione antiossidante. Scoperto nel 1937, è stato isolato dal fegato nel 1951 e usato per la prima volta in Germania nel 1959 per il trattamento dell'avvelenamento da Amanita phalloides. Nel 1966 venne adoperato per la cirrosi epatica, l'avvelenamento da funghi e l'intossicazione da metalli pesanti. Negli anni successivi il suo ruolo fisiologico è stato ben definito, approfondendo i suoi meccanismi anti-ossidanti.

In questo articolo vengono illustrate la regolazione redox, la fisiologia e la fisiopatologia dell'acido alfa-lipoico, le fonti alimentari in cui è presente (tessuti animali e vegetali come patate, broccoli e spinaci, carni rosse, fegato e cuore), la sua somministrazione e farmacocinetica, la sicurezza e la tossicità, l'azione antiossidante, la sua somministrazione come miscela racemica, la sua azione come chelatore di metallo, induttore di antiossidanti endogeni, il suo metabolismo glucidico, i suoi effetti sul sistema vascolare e sulle infiammazioni.

dell'avvelenamento da *Amanita phalloides*, comunemente noto all'epoca come “fungo della morte”. Nel 1966, i medici tedeschi iniziarono a somministrare l'acido lipoico a pazienti con cirrosi epatica, avvelenamento da funghi e intossicazione da metalli pesanti. In origine, la logica per questo trattamento era l'osservazione che i pazienti con cirrosi epatica e diabete mellito presentavano livelli più bassi di acido lipoico. Si è ipotizzato che l'integrazione con l'acido lipoico contribuisse a superare la carenza, e in tal modo a ripristinare l'equilibrio redox.

Negli anni a venire il ruolo fisiologico dell'acido lipoico è stato ben definito approfondendo i suoi meccanismi anti-ossidanti

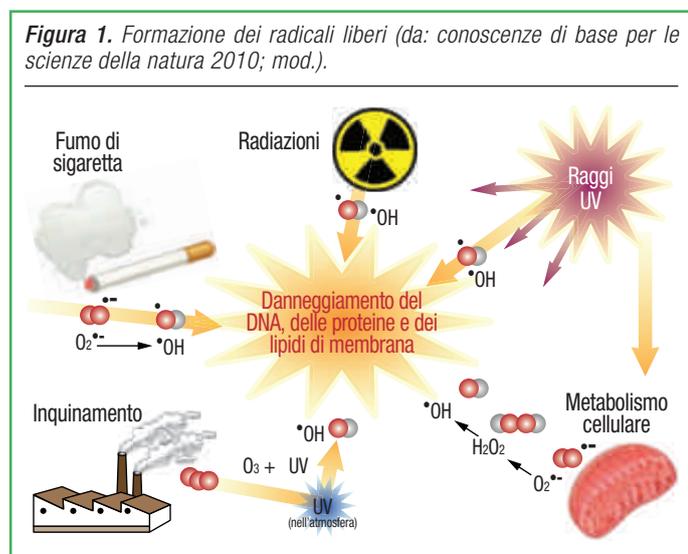
Cenni sulla regolazione redox

Omeostasi redox: produzione di ROS ed eliminazione

Il sistema redox è essenziale per mantenere l'omeostasi cellulare. In condizioni fisiologiche, le cellule mantengono l'equilibrio redox attraverso la generazione e l'eliminazione di specie reattive dell'ossigeno/azoto (ROS/RNS).

I ROS comprendono specie radicali come il superossido (O_2^-) e il radicale idrossilico (HO^\bullet), insieme a specie non radicali come il perossido di idrogeno (H_2O_2). Gli RNS includono ossido nitrico (NO) e perossinitrito ($ONOO^-$) (3). I ROS sono derivati dall'ossigeno e sono componenti comuni degli organismi eucarioti. La riduzione dell'ossigeno molecolare è il principale meccanismo per la formazione dei ROS. Il prodotto iniziale, il superossido, risulta dall'aggiunta di un singolo elettrone all'ossigeno molecolare. Il superossido può essere eliminato rapidamente dalla superossido-dismutasi (SOD), ottenendo H_2O_2 e O_2 , che può, tuttavia, essere riutilizzato per generare radicali superossido.

Entrambe le fonti esogene ed endogene contribuiscono alla formazione intracellulare di ROS/RNS. Le fonti esogene includono l'irradiazione (cioè irradiazione UV, raggi X, raggi gamma), inquinanti atmosferici e sostanze chimiche (Fig. 1) (4).



La principale fonte endogena di ROS intracellulare sono i mitocondri, dove O_2 è generato dalla perdita di elettroni dai complessi I e III della catena di trasporto degli elettroni (3). Anche i microsomi e i perossisomi sono fonti di ROS, principalmente H_2O_2 .

Le cellule sono dotate di sistemi antiossidanti enzimatici e non enzimatici per eliminare ROS/RNS e mantenere l'omeostasi redox. Una delle principali classi di antiossidanti enzimatici, che catalizzano la dismutazione di O_2 in H_2O_2 , è nota come superossido-dismutasi (SOD). Un altro importante sistema di controllo dei radicali ossidanti è la glutatione-perossidasi (GPX) ubiquitariamente espressa.

Questi principali meccanismi, insieme ad altri, formano un complesso sistema che mantiene il delicato equilibrio tra generazione di ROS e loro eliminazione.

Una disfunzione di uno di questi meccanismi potrebbe portare ad alterazioni dello stato di ossidoriduzione cellulare. Un aumento della produzione di ROS o una diminuzione della capacità di scavenging dei ROS a causa di stimoli esogeni o alterazioni metaboliche endogene possono alterare l'omeostasi redox, portando ad un aumento generale dei livelli di ROS intracellulare o dello stress ossidativo. L'aumento dello stress ossidativo gioca un ruolo cruciale in una varietà di patologie quali cancro, malattie neurodegenerative, cardiovascolari e invecchiamento (Tab. I) (5).

Tabella I. Patologie più frequentemente associate allo stress ossidativo (da: Osservatorio Internazionale dello Stress Ossidativo; mod.).

1. Aceruloplasminemia	32. Disfunzione erettile	61. Obesità
2. Amiloidosi sistemica	33. Dislipidemie	62. Osteoartrite
3. Anemia falciforme	34. Displasia broncopulmonare grave neonatale	63. Osteoporosi
4. Angina instabile	35. Eclampsia/pre-eclampsia	64. Pancreatite
5. Apnea notturna	36. Epatite cronica C	65. Photoageing
6. Arteriotopia coronarica	37. Epatopatia alcolica	66. Pneumopatie interstiziali
7. Artrite cronica giovanile	38. Fibrosi polmonare retrolentocolare	67. Progeria
8. Artrite psoriasica	39. Fibrosi cistica	68. Psoriasi
9. Asbestosi	40. Fibrosi polmonare idiopatica	69. Retinopatia dei prematuri
10. Asma	41. Infarto del miocardio	70. Sarcoidosi
11. Atassia di Friedreich	42. Infertilità maschile	71. Sclerodermia
12. Atassia teleangiectasia	43. Infezione e infiammazione da <i>Helicobacter pylori</i>	72. Sclerosi laterale amiotrofica
13. Aterosclerosi	44. Insufficienza renale cronica/emodialisi	73. Sclerosi multipla
14. Atrite reumatoide	45. Insufficienza venosa	74. Scompenso cardiaco
15. Baropatie	46. Iper-omocisteinemia	75. Sepsis
16. Broncopneumopatia cronica ostruttiva	47. Iperensione arteriosa	76. Sferocitosi
17. Broncopneumopatie professionali	48. Iperensione polmonare	77. Sindrome da distress respiratorio
18. By-pass cardiopolmonare	49. Ischemia/ictus cerebrale	78. Sindrome da fatica cronica
19. Cancro del polmone	50. Leismaniosi cutanea	79. Sindrome da immunodeficienza Acquisita (AIDS)
20. Carcinoma a cellule renali	51. Leucemia	80. Sindrome di Down
21. Cataratta	52. Lupus eritematoso Sistemico	81. Sindrome di Menière
22. Cellulite	53. Malattia di Alzheimer	82. Sindrome di Werner
23. Cirrosi biliare primitiva	54. Malattia di Creutzfeldt-Jakob	83. Sindrome di Zellweger
24. Cirrosi epatica	55. Malattia di Parkinson	84. Sindromi mielodisplastiche
25. Coliti	56. Malattia parodontale	85. Sinucleinopatie
26. Compromissione cognitiva minima	57. Malattia reumatica	86. Taupatie
27. Corea di Huntington	58. Meningite	87. Trapianto renale
28. Danno da ischemia-riperfusion	59. Miocardite	88. Tuberculosis
29. Degenerazione maculare	60. Morbo di Crohn	89. Uremia
30. Dermatite atopica		90. Ustioni
31. Diabete mellito		

In questa trattazione verranno delineati gli effetti fisiologici dell'acido lipoico con particolare attenzione al suo effetto antiossidante.

Il composto ha un centro chirale all'atomo di carbonio C3 (Fig. 2). La configurazione R è quella naturale (Tab. II).

Figura 2. Formula di struttura dell'acido lipoico.

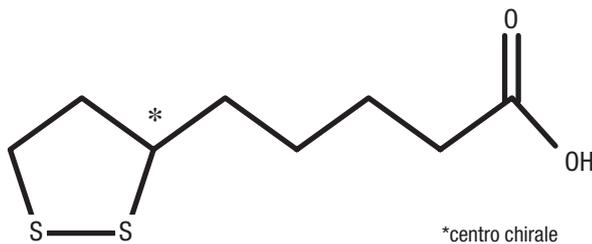


Tabella II. Caratteristiche dell'acido lipoico.

- Nome IUPAC: acido (R)-5-(1,2-ditiolano-3-il) pentanoico
- Nomi alternativi: acido α -lipoico (acido alfa lipoico), acido tioctico, acido 6,8-ditioottanoico
Caratteristiche generali
- Formula bruta o molecolare: C ₈ H ₁₄ O ₂ S ₂
- Massa molecolare (u): 206,33 g/mol
- Aspetto: cristalli aghiformi gialli
- Numero CAS: 1077-28-7
- Numero EINECS: 214-071-2

Acido lipoico: fisiologia e fisiopatologia

L'acido lipoico è una molecola anfipatica di piccole dimensioni, formata da otto atomi di carbonio, due di ossigeno nel gruppo carbossilico e due di zolfo. In natura esiste sotto due forme, come disolfuro ciclico (forma ossidata) o come catena aperta con il nome di acido diidrolipoico, che mostra due gruppi sulfidrilici in posizione 6 e 8; le due forme sono però facilmente interconvertibili tramite reazioni redox. L'acido lipoico partecipa a diversi meccanismi antiossidativi, quali la riduzione del glutathione (GSH) e dell'acido ascorbico. La vitamina C ridotta riattiva la vitamina E ossidata (cromanossil radicale) riducendola a tocoferolo (vitamina E attiva).

LA può andare incontro sia a reazioni di ossidoriduzione, sia fungere da trasportatore di elettroni o di gruppi acetilici. È altamente assorbibile attraverso la membrana cellulare, svolgendo la sua azione antiossidante all'interno e all'esterno della cellula. L'acido lipoico è un cofattore di numerosi enzimi che intervengono nella decarbossilazione ossidativa del piruvato e di altri chetoacidi, venendovi continuamente rigenerato. Svolge un ruolo importante anche nel controllo del glucosio e nella prevenzione di patologie come la cataratta e l'ictus.

Fonti alimentari

L'acido alfa-lipoico è presente prevalentemente nei mitocondri, per cui lo si trova sia in tessuti animali sia vegetali. Si trova in abbondanza in patate, broccoli e spinaci, anche se la fonte principale rimangono le carni rosse e, in particolare, il fegato e il cuore. I livelli di assunzione raccomandati non consentono di stabilire una dose giornaliera raccomandata (RDA); solo per i pazienti diabetici, diversi studi hanno consentito di individuare una dose utile di 600 mg/die o superiore (3). Viene consigliata la contemporanea somministrazione di vitamine del gruppo B perché l'acido alfa-lipoico ne può provocare una perdita (5).

Somministrazione e farmacocinetica

Il cibo fornisce solo piccole quantità di LA. Per questo motivo la dieta, spesso, non è in grado di rendere rapidamente disponibile il composto come antiossidante. La supplementazione di prodotti a base di LA aumenta rapidamente i livelli di LA libero, rendendolo disponibile nel plasma, in quantità relativamente elevate (6). Gli effetti biologicamente rilevanti o terapeutici dell'ALA dipendono dalla frazione plasmatica libera. Dopo somministrazione per via endovenosa LA ha una breve emivita (circa 30 min.) e viene facilmente metabolizzato ed eliminato. A seguito di assunzione per via orale, LA è velocemente assorbito e convertito, in vari tessuti, nella sua forma ridotta e più attiva, il DHLA. L'assorbimento intestinale avviene in gran parte in modo attivo, probabilmente per mezzo di alcune proteine carrier, tra cui il trasportatore multivitaminico Na⁺ dipendente, responsabile anche del trasporto di LA dal plasma all'interno dei tessuti (7). L'assorbimento a stomaco pieno è minore di quello a stomaco vuoto (Tab. III).

Tabella III.

	Endovenosa		Soluzione orale		Compresse	
	(R)	(S)	(R)	(S)	(R)	(S)
AUC _{0-t} -inf (ng·ml ⁻¹ ·h)	1860±118	1480±107	680±69	390±40	410±38	250±26
C _{max} (ng·ml ⁻¹)	13.500±1126	12.200±1137	2240±349	1320±199	490±78	310±46
T _{max} (h)			0,21±0,02	0,21±0,02	0,9±0,21	0,9±0,21

Parametri farmacocinetici dei due enantiomeri (R e S) di acido lipoico nell'uomo, valutati dopo assunzione per via orale di 600 mg di LA a digiuno ed a stomaco pieno (8). I dati sono la media ± errore standard (SEM).

Sicurezza e tossicità

L'uso di LA come integratore nutraceutico è aumentato in modo significativo e pertanto sono emerse domande sulla sua sicurezza ed efficacia. Sebbene non sia stato stabilito un limite massimo per il consumo di LA nell'uomo, livelli sicuri di assunzione orale acuta di LA sono stati definiti negli animali, con differenze marcate a seconda delle specie (Tab. IV).

Tabella IV. Tossicità acuta di LA.

Modello	LD50 (via orale)
Cane	400-500 mg/kg (9)
Gatto	30 mg/kg (10)
Topo	500 mg/kg (11)
Ratto	>2000 mg/kg (12)

Come si evince dalla tabella IV LA è una sostanza altamente ben tollerata. Nel caso di LA cronicamente somministrato a ratti maschi e femmine per quattro settimane mediante sonda gastrica, un "NOAEL" (nessun livello di effetti avversi osservati) è stato calcolato in 61,9 mg LA/kg di peso corporeo al giorno.

Per gli esseri umani sono state intraprese numerose sperimentazioni cliniche con LA che hanno anche valutato effetti avversi sulla salute nei partecipanti utilizzando supplementi di LA fino a 2.400 mg/die senza effetti avversi segnalati rispetto al placebo. LA è stata anche somministrata per via endovenosa a dosi di 600 mg/die per tre settimane senza evidenza di gravi effetti collaterali (13). Dosi orali di 1.800 mg di LA (600 mg t.i.d. per 6 mesi) non hanno evidenziato effetti avversi significativi rispetto al placebo (14).

Azione antiossidante

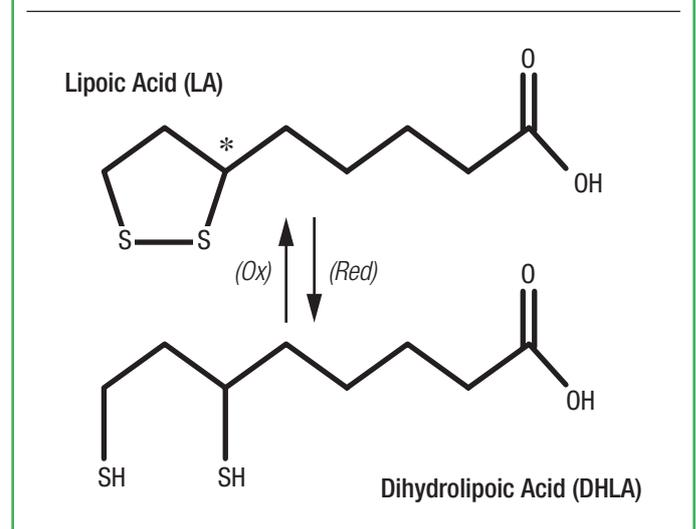
Le applicazioni di LA come antiossidante, e in particolare la necessità di comprendere l'influenza di LA sui processi patofisiologici, hanno riaperto l'interesse scientifico in questo composto.

La reattività chimica di LA è principalmente conferita dal suo anello ditiolano. Le forme ossidate (LA) e ridotte (DHHLA) creano una potente coppia redox che ha un potenziale di riduzione

standard di -0,32 V. Ciò rende DHHLA uno degli antiossidanti naturali più potenti. Infatti, vi sono prove che sia LA che DHHLA sono in grado di avere attività scavenging in molte varietà di specie reattive dell'ossigeno. Sia LA che DHHLA possono eliminare radicali idrossilici e acido ipocloroso, mentre LA inattiva anche l'ossigeno singoletto.

LA ha un'attività antiossidante simile al glutathione ridotto (GSH) ma migliore rispetto al glutathione disolfuro (GSSG). Ad esempio, la capacità di LA di proteggere l' α 1-antiproteinasasi contro l'inattivazione da acido ipocloroso è paragonabile a quella del glutathione ridotto (GSH) e altri tioli, mentre GSSG non è in grado di proteggere da questo danno indotto da acido ipocloroso.

Figura 3. La struttura molecolare dell'acido lipoico e dell'acido diidrolipoico.



L'attività antiossidante della forma ridotta di LA (Fig. 3), o acido diidrolipoico (DHHLA), è superiore a quella di LA non ridotto. Pertanto, molto interesse è stato focalizzato sullo stato di riduzione di LA. LA può essere ridotto a DHHLA da diversi enzimi. Nei mitocondri la lipoamide deidrogenasi catalizza l'ossidazione di un gruppo diidrolipoile a un gruppo lipoile. In questa reazione NAD⁺ viene convertito in NADH. La lipoamide deidrogenasi può anche catalizzare la riduzione di LA a scapito di NADH. Nel citosol, GSSG-reduttasi può ridurre LA. In questa reazione si consuma NADPH. Entrambi gli enzimi hanno una stereospecificità opposta: la GSSG-reduttasi dei mammiferi riduce preferenzialmente l'enantiomero S mentre la lipoamide deidrogenasi riduce preferenzialmente l'enantiomero R (15).

Due gruppi tiolici

L'attività antiossidante diretta di DHLA risiede nei suoi gruppi tiolici. La reattività chimica dei gruppi tiolici in DHLA è, tuttavia, inferiore a quella di GSH. Vi sono, tuttavia, esempi di reazioni in cui l'attività di DHLA è superiore a quella di GSH. Un esempio ben studiato è l'interazione di tioli con ebselen (16). Ebselen è un composto organico del selenio a basso peso molecolare che simula l'attività GSH-perossidasi contenente selenio. Nella sua attività perossidasi, ebselen viene prima ridotto al corrispondente selenolo. L'uso di DHLA invece del GSH come riducente aumenta drasticamente il tasso di formazione del selenolo, per cui la reazione intramolecolare dell'intermedio di ebselen-DHLA è molto più veloce della reazione intramolecolare dell'addotto di GSH di ebselen con un altro GSH. Sulla base di questi risultati si può concludere che quando sono necessari due gruppi tiolici la reattività di DHLA è superiore a quella di GSH.

Un altro esempio della straordinaria reattività di DHLA è la riparazione dei residui di metionina danneggiati dall'ossidazione. La metionina sulfossido-reduttasi (PMRS) è in grado di riparare questo danno ossidativo. È stato riscontrato che DHLA può migliorare la riparazione mediata da PMRS fornendo gli equivalenti di riduzione necessari.

Sia LA che DHLA possono proteggere l' α 1-antiproteinasi contro l'inattivazione indotta da acido ipocloroso, eliminando l'acido ipocloroso. L'attività antiossidante supplementare di DHLA è che promuove la riparazione dell' α 1-antiproteinasi ossidata migliorando l'attività della PMSR (17).

Miscela racemica

Come supplementazione LA viene somministrato comunemente come miscela racemica. Sorprendentemente, la somministrazione di LA racemica ad animali da esperimento ha prodotto più DHLA che la somministrazione dell'enantiomero R puro o dell'enantiomero S. Ciò può essere spiegato dal rapido scambio non enzimatico di ditiolo-disolfuro tra entrambi gli enantiomeri. La lipoamide deidrogenasi riduce preferenzialmente l'R-LA. In una successiva reazione, l'R-DHLA formato può ridurre non enzimaticamente l'S-LA. Ci si può aspettare un analogo effetto sinergico di S-LA sulla riduzione di R-LA da parte della GSSG-reduttasi. L'effetto sinergico che entrambi gli enantiomeri possono avere sulla riduzione dell'altro enantiomero può spiegare i livelli più alti di DHLA trovati dopo la somministrazione della miscela racemica rispetto a quella dopo la somministrazione di uno solo degli enantiomeri (18).

Sulla base di questi studi la miscela racemica ha un effetto te-

rapeutico superiore. A nostra conoscenza, LA sarebbe il primo composto di cui, nonostante l'attivazione enzimatica stereospecifica, l'uso di una miscela racemica sia preferito rispetto all'utilizzo di uno degli enantiomeri

LA come un chelatore di metallo

Oltre ad essere "spazzini" diretti di specie reattive dell'ossigeno, sia LA che DHLA chelano i metalli redox-attivi *in vitro* e *in vivo*. Le forme ossidate e ridotte legano un numero di ioni metallici, ma con proprietà diverse a seconda del metallo chelato. Studi *in vitro* mostrano che LA si lega preferenzialmente a Cu^{2+} , Zn^{2+} e Pb^{2+} , ma non può chelare Fe^{3+} , mentre DHLA forma complessi con Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} , Hg^{2+} e Fe^{3+} (19). La chelazione mediata da DHLA di ferro e rame nel cervello ha avuto un effetto positivo nella patologia della malattia di Alzheimer riducendo il danno dei radicali liberi (20). Pertanto, le evidenze suggeriscono che DHLA lega i metalli di transizione in modo redox-inattivo e, a sua volta, attenua le reazioni dei radicali liberi metal-catalizzate nelle condizioni in cui si accumulano.

LA come induttore di antiossidanti endogeni

Vari studi mostrano che LA può agire anche indirettamente per mantenere lo stato antiossidante cellulare, inducendo l'assorbimento o migliorando la sintesi di antiossidanti endogeni a basso peso molecolare o migliorando l'attività di enzimi antiossidanti. Ad esempio, LA aumenta i livelli di ascorbato intracellulare, aumentando l'efficienza del trasportatore di vitamina C sodio-dipendente, il cui declino con l'età è almeno in parte responsabile del declino dell'ascorbato epatico (21). Inoltre, è stato osservato che la riduzione dell'acido deidroascorbico ad ascorbato nei mitocondri del fegato di ratto è stata migliorata in presenza di LA (22). Questi studi indicano quindi che LA può migliorare indirettamente i livelli di ascorbato endogeno inducendo l'assorbimento dal plasma sanguigno. In concomitanza con il miglioramento dello stato di ascorbato, LA aumenta sensibilmente il glutatione intracellulare (GSH), dovuto principalmente al fatto che DHLA riduce la cistina a cisteina, che è il substrato limitante per la sintesi di GSH. Inoltre, LA può anche aumentare i livelli di cisteina cellulare aumentando l'assorbimento di cistina dal plasma seguito dalla sua riduzione a cisteina (23,24). Questi risultati dimostrano che LA è un agente efficace per ripristinare sia il

declino associato all'età dell'equilibrio redox, sia per aumentare i livelli di GSH che diminuiscono con l'età. Tuttavia, LA ha anche dimostrato di essere un efficace regolatore delle vie di segnalazione. Alcuni lavori recenti hanno dimostrato che LA induce la sintesi GSH de novo in forma trascrizionale (6).

LA e metabolismo glucidico

LA coopera con l'insulina nel trasporto del glucosio a livello intracellulare. Questo effetto di LA sulla cinetica del glucosio non è diretto ma richiede l'attivazione di mediatori e supporta anche l'idea che LA o DHLA modulino l'IR/PI3K/Akt a diversi livelli. Nel muscolo scheletrico, LA aumenta l'afflusso del trasportatore del glucosio GLUT4 dal suo sito di stoccaggio nel Golgi al sarcolemma, in modo che l'assorbimento di glucosio venga stimolato dall'aumento locale del trasportatore (25,26).

Studi *in vivo* hanno dimostrato che la somministrazione di LA (30 mg/kg al giorno per 15 giorni) in un modello animale di resistenza all'insulina ha migliorato l'attività di trasporto del glucosio e la tolleranza del glucosio (27).

L'interazione di LA con componenti regolatori della cascata di segnalazione dell'insulina si è dimostrata funzionalmente vantaggiosa per l'assorbimento del glucosio nei muscoli scheletrici. Migliorare la tolleranza del glucosio è utile contro la resistenza all'insulina sia in modelli animali (28) sia in pazienti con diabete di tipo 2 trattati con LA sia per via endovenosa che orale (29,30).

Effetti di LA sul sistema vascolare

Le cellule endoteliali vascolari, prevengono l'adesione piastrinica e regolano la pervietà dei vasi sanguigni. L'elasticità della parete del vaso è regolata dall'ossido nitrico (NO), un gas prodotto dalla sintesi dell'ossido nitrico endoteliale (eNOS). La perdita di attività eNOS causa disfunzione endoteliale caratterizzata da una ridotta vasodilatazione, un ambiente proinfiammatorio, e uno stato protrombotico. Lo stress ossidativo è stato implicato nella disfunzione endoteliale sulla base del fatto che gli antiossidanti, come l'acido ascorbico e LA, migliorano lo stato redox del plasma e la vasodilatazione NO-mediata dipendente dall'endotelio (31). Il meccanismo con cui LA ottiene questo risultato significativo avviene attraverso l'attivazione di mediatori intracellulari. È noto, per esempio, che la via del segnale PI3K/Akt, attivata dal recettore dell'insulina, svolge un ruolo impor-

tante nell'attivazione di eNOS. Studi hanno dimostrato che LA è capace di attivare questa via (32). A rafforzare questo concetto, è stato l'aver dimostrato che LA aumenta in modo significativo la sintesi di NO in cellule endoteliali aortiche umane (33), migliorando la perdita di fosforilazione di eNOS osservata nell'aorta da ratti anziani attraverso Akt (34).

Questi studi evidenziano un alto potenziale di LA nel migliorare la disfunzione endoteliale. Finora, tuttavia, solo lo studio clinico ISLAND ha esaminato LA come potenziale rimedio per la disfunzione endoteliale (35). I risultati di questo studio hanno mostrato che la somministrazione orale di LA (300 mg/die per 4 settimane) e/o irbesartan (150 mg/die per 4 settimane) a pazienti con sindrome metabolica ha migliorato la vasodilatazione flusso-mediata dipendente dal flusso endoteliale.

LA e infiammazione

Data la natura ossidativa dell'infiammazione, le strategie terapeutiche volte a mitigare la produzione di ossidanti e il danno ossidativo sono state studiate per decenni in vari modelli di infiammazione. In linea con questa strategia, LA è stata studiata per le sue proprietà antiossidanti nell'infiammazione indotta da citochine; e anche per il suo effetto inibitore di NF-kappaB (36), importante fattore di trascrizione nella risposta infiammatoria. Gli studi mostrano che LA riduce numerosi fattori proinfiammatori. Riduce l'espressione della molecola di adesione delle cellule vascolari-1 (VCAM-1) e dell'adesione endoteliale dei monociti umani (37) e inibisce l'espressione NF-kappaB-dipendente della metalloproteinasi-9 (38). Allo stesso modo, LA (25-100 µg/ml=122-486 µM) impedisce la sovraespressione della molecola di adesione intercellulare-1 (ICAM-1) e la molecola di adesione cellulare vascolare-1 (VCAM-1) (39). L'artrite indotta da collagene è stata attenuata da LA (10-100 mg/kg i.p.) in topi DBA/1 mediante riduzione di citochine infiammatorie come TNF-alfa e inibizione parziale del legame di NFkB al DNA (40).

Ad oggi, le proprietà anti-infiammatorie di LA sono state raramente studiate negli esseri umani. Lo studio ISLAND ha mostrato una diminuzione significativa del 15% dei livelli sierici di interleuchina-6 dopo 4 settimane di integrazione con LA (300 mg/die). Questa scoperta può rivelarsi importante per la salute umana perché l'interleuchina-6 è un marker riconosciuto di infiammazione nelle placche aterosclerotiche coronariche e regola anche l'espressione di altre citochine infiammatorie, come l'interleuchina-1 e il TNF-alfa. Tuttavia, il corpo delle prove è attualmente troppo limitato per essere conclusivo.

In conclusione le sostanze antiossidanti, in presenza di squilibri del sistema redox in senso ossidativo, possono prevenire l'insorgenza di patologie, possono ritardare i processi patologici o addirittura prendere parte alla riparazione. Molti risultati sperimentali mostrano che sia l'acido lipoico che il DHLA possono migliorare la capacità antiossidante dei tessuti contro le diverse forme di stress ossidativo.

Appare utile alla fine di questa trattazione fornire alcune informazioni sulla misurazione dello stress ossidativo.

La misurazione dello stress ossidativo

Purtroppo lo stress ossidativo non dà luogo a manifestazioni cliniche specifiche, per cui può essere identificato solo se il clinico ne sospetta la presenza e invita il paziente a sottoporsi ad alcuni semplici test di laboratorio su un piccolo campione di sangue (41).

L'indagine elettiva per misurare i radicali liberi in un organismo vivente è la spettroscopia di risonanza magnetica o di spin dell'elettrone (EPR o ESR). Sfortunatamente, però, questa implica una tecnica piuttosto complessa, richiede una strumentazione e delle professionalità non disponibili in tutti i laboratori, ed è particolarmente costosa. Anche quando correttamente eseguita, inoltre, l'ESR fornisce informazioni solo sulla produzione di radicali liberi non sugli antiossidanti, mentre lo stress ossidativo è la conseguenza della rottura di un equilibrio tra produzione di specie ossidanti ed efficienza dei sistemi di difesa antiossidanti (41). L'esistenza in un organismo vivente di radicali liberi, non altrimenti misurabili routinariamente, viene valutata attraverso la documentazione (nei tessuti e/o nei liquidi extracellulari) della presenza di specie molecolari variamente modificate dall'attacco ossidativo. In tale contesto, poiché la perossidazione è uno dei più comuni meccanismi del danno indotto dai radicali liberi, il dosaggio degli idroperossidi (ROOH) fornisce un'indicazione molto affidabile dell'entità del danno ossidativo subito dall'organismo (41).

Essendo la formazione della ruggine – passaggio del ferro dallo stato ferroso (Fe²⁺) a quello ferrico (Fe³⁺) – una delle reazioni di ossidazione più diffuse in natura, ed essendo il ferro fisiologicamente presente nel nostro organismo, appare evidente che la capacità di un campione di plasma di riportare una soluzione di questo metallo di transizione dallo stato ferrico a quello ferro-

so può essere chiaramente assunta come un'indicazione della capacità antiossidante del campione biologico in esame (41).

I test di laboratorio attualmente disponibili esplorano o la componente pro-ossidante (produzione di radicali liberi) o la componente anti-ossidante (attività antiossidante) dello stress ossidativo (Tab. V) (41).

Tabella V. Comuni metodi per valutare lo stress ossidativo.

Status proossidante	Status antiossidante
d-ROMs test	BAP test
TBAR test (MDA)	OXY-Adsorbent test
Dosaggio lipoperossidi (LPO)	Total antioxidant status (TAS)
Dosaggio isoprostani	-Shp test
Chemiluminescenza	Dosaggio singoli antiossidanti

I test del Panel Carratelli sono molto utili come test di medicina preventiva, poiché forniscono un'indicazione sullo stato di benessere generale dell'organismo. Poiché lo stress ossidativo non dà luogo a manifestazioni specifiche, i test sarebbero utili a coloro che:

- sono esposti in maniera frequente a fattori pro-ossidanti (es. stili di vita non corretti, inquinanti nell'ambiente di lavoro);
- sono costretti a subire trattamenti specifici (es. dialisi, by-pass, trapianto d'organo, pillola, radioterapia, chemioterapia);
- sono affetti da patologie croniche degenerative (es. diabete, aterosclerosi, neoplasie, demenza, artrite reumatoide).

Il trattamento dello stress ossidativo presuppone l'individuazione delle cause e dei meccanismi che lo hanno determinato. Se alla sua base vi è un aumento della produzione di radicali liberi da parte dell'organismo, occorrerà individuare la fonte metabolica primaria che ne è responsabile e cercare di tenerla sotto controllo (es. ridurre l'infiammazione, migliorare la perfusione dei tessuti, abbattere il carico di "tossine"). Se, invece, sono le difese antiossidanti ad essere ridotte, bisognerà tentare di ricostituirle attraverso un idoneo stile di vita caratterizzato da una dieta antiossidante, da un esercizio fisico regolare e non eccessivo, dalla riduzione di fumo, alcool e stress. Laddove essi non fossero sufficienti, si renderà opportuna l'introduzione di integratori specifici da parte del medico competente (41).

Bibliografia

- Snell EE, Strong FM, Peterson WH. Growth factors for bacteria: Fractionation and properties of an accessory factor for lactic acid bacteria 1. *Biochemical Journal* 1937; 31(10):1789.
- Reed LJ, De Busk BG, Gunsalus IC, Schnakenberg GHF. Crystalline α -lipoic acid: A catalytic agent associated with pyruvate dehydrogenase. *Science* 1951;114:93.
- Le Bras M, Clement MV, Pervaiz S, and Brenner C. Reactive oxygen species and the mitochondrial signaling pathway of cell death. *Histol Histopathol* 2005;20:205–219.
- AA.VV. Radicali liberi e molecole antiossidanti. Conoscenze di base per le scienze della natura. Zanichelli editore, 2010 Bologna.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44–84.
- Amenta F, Traini E, Tomassoni D, Mignini F. Pharmacokinetics of different formulations of thioctic (alpha-lipoic) acid in healthy volunteers. *Clin Exp Hypertens* 2008;30:767–75.
- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ et al. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790: 1149–1160.
- M. Brufani. Acido α -lipoico farmaco o integratore? Una panoramica sulla farmacocinetica, le formulazioni disponibili e le evidenze cliniche nelle complicanze del diabete. *Progress in Nutrition* 2014; 16: 62-74.
- Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19:227–250.
- Hill AS, Werner JA, Rogers QR, O'Neill SL, Christopher MM. Lipoic acid is 10 times more toxic in cats than reported in humans, dogs or rats. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* 2004;88:150–156.
- Biewenga GP, Haenen GR, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 1997;29:315–331.
- Cremer DR, Rabeler R, Roberts A, Lynch B. Safety evaluation of alpha-lipoic acid (ALA). *Regul Toxicol Pharmacol* 2006;46:29–41.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995;38:1425–1433.
- Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7- month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care* 1999;22:1296–12301.
- Biewenga G, Haenen GRMM, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. *Gen Pharmacol* 1997;29:315–331.
- Biewenga G, Haenen GRMM, Groen BH et al. Combined non-enzymatic and enzymatic reduction favours bioactivation of racemic lipoic acid. An advantage of a racemic drug? *Chirality* 1997;9:362–366.
- Haenen GRMM, de Rooij BM, Vermeulen NPE, Bast A. Mechanism of the reaction of ebselen with endogenous thiols: Dihydroliipoate is a better cofactor than glutathione in the peroxidase activity of ebselen. *Mol Pharmacol* 1990;37:412–422.
- Biewenga G, Dorstijn MA, Verhagen JV, Haenen GRMM, Bast A. The reduction of lipoic acid by lipoamide dehydrogenase. *Biochem Pharmacol* 51 (1996), 233–238.
- Ou P, Tritschler HJ, Wolff SP. Thioctic (lipoic) acid: a therapeutic metal-chelating antioxidant? *Biochem Pharmacol* 1995;50:123–126.
- Bush AI. Metal complexing agents as therapies for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2002;23:1031–1038.
- Michels AJ, Joisher N, Hagen TM. Age-related decline of sodium-dependent ascorbic acid transport in isolated rat hepatocytes. *Arch Biochem Biophys* 2003;410:112–120.
- Xu DP, Wells WW. alpha-Lipoic acid dependent regeneration of ascorbic acid from dehydroascorbic acid in rat liver mitochondria. *J Bioenerg Biomembr* 1996;28:77–85.
- Han D, Handelman G, Marcocci L et al. Lipoic acid increases de novo synthesis of cellular glutathione by improving cystine utilization. *Biofactors* 1997;6:321–338.
- Suh JH, Wang H, Liu RM, Liu J, Hagen TM. (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related loss in GSH redox status in post-mitotic tissues: evidence for increased cysteine requirement for GSH synthesis. *Arch Biochem Biophys* 2004;423:126–135
- Shay, K. Petersen; Hagen, TM. Age-associated impairment of Akt phosphorylation in primary rat hepatocytes is remediated by alpha-lipoic acid through PI3 kinase, PTEN, and PP2A. *Biogerontology* 2009;10:443–456.
- Konrad D, Somwar R, Sweeney G, Yaworsky K, Hayashi M, Ramlal T, Klip A. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes* 2001;50:1464–1471.
- Saengsirisuwan V, Perez FR, Sloniger JA, Maier T, Henriksen EJ. Interactions of exercise training and alpha-lipoic acid on insulin signaling in skeletal muscle of obese Zucker rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E529–E536.
- Streeter RS, Henriksen EJ, Jacob S, Hokama JY, Fogt DL, Tritschler HJ. Differential effects of lipoic acid stereoisomers on glucose metabolism in insulin-resistant skeletal muscle. *Am J Physiol* 1997;273:E185–E191.
- Konrad T, Vicini P, Kusterer K et al. alpha-Lipoic acid treatment decreases serum lactate and pyruvate concentrations and improves glucose effectiveness in lean and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:280–287.
- Hughes VA, Fiatarone MA, Fielding RA et al. Exercise increases muscle GLUT-4 levels and insulin action in subjects with impaired glucose tolerance. *Am J Physiol* 1993;264:E855–E862.
- Heitzer T, Finckh B, Albers S, Krohn K, Kohlschutter A, Meinertz T. Beneficial effects of aliphatic lipoic acid and ascorbic acid on endothelium-dependent, nitric oxide-mediated vasodilation in diabetic patients: relation to parameters of oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2001;31:53–61.
- Shay, K. Petersen; Hagen, TM. Age-associated impairment of Akt phosphorylation in primary rat hepatocytes is remediated by alpha-lipoic acid through PI3 kinase, PTEN, and PP2A. *Biogerontology* 2009;10:443–456.
- Hagen TM, Moreau R, Suh JH, Visioli F. Mitochondrial decay in the aging rat heart: evidence for improvement by dietary supplementation with acetyl-L-carnitine and/or lipoic acid. *Ann N Y Acad Sci* 2002;959:491–507.
- Smith AR, Hagen TM. Vascular endothelial dysfunction in aging: loss of Akt-dependent endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and partial restoration by (R)-alpha-lipoic acid. *Biochem Soc Trans* 2003;31:1447–1449.
- Sola S, Mir MQ, Cheema FA, Khan-Merchant N, Menon RG, Parthasarathy S, Khan BV. Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study. *Circulation* 2005;111:343–348.
- Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. alpha-Lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radic Biol Med* 1995;19:227–250.
- Kunt T, Forst T, Wilhelm A et al. Alpha-lipoic acid reduces expression of vascular cell adhesion molecule-1 and endothelial adhesion of human monocytes after stimulation with advanced glycation end products. *Clin Sci (Lond)* 1999;96:75–82.
- Kim HS, Kim HJ, Park KG et al. Alpha-lipoic acid inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting NF-kappaB transcriptional activity. *Exp Mol Med* 2007;39:106–13.
- Chaudhary P, Marracci GH, Bourdette DN. Lipoic acid inhibits expression of ICAM-1 and VCAM-1 by CNS endothelial cells and T cell migration into the spinal cord in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neuroimmunol* 2006; 175:87–96.
- Lee EY, Lee CK, Lee KU et al. Alpha-lipoic acid suppresses the development of collagen-induced arthritis and protects against bone destruction in mice. *Rheumatol Int* 2007;27:225–233.
- La misurazione dello stress ossidativo Guida ragionata e illustrata alla valutazione globale dello stress ossidativo attraverso le risposte alle domande più frequenti (FAQ). A cura di Eugenio Luigi Iorio.

A retrospective non-comparative clinical study of adjuvant treatment for cancer precachexia with vitamins, royal jelly, pollen and cod liver oil

Trattamento coadiuvante della pre-cachessia neoplastica con vitamine, gelatina reale, polline e olio di fegato di merluzzo: uno studio clinico retrospettivo non comparativo

Giovanni Moruzzi*, Daniela Modica**, Giuseppina Digangi***, Aurelio Saraceno****

*Specialista in Oncologia Medica, Responsabile dell'Unità Operativa Semplice Dipartimentale Hospice Kairos, Rete cure palliative dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Siracusa; **Specialista in Oncologia Medica, Unità Operativa Semplice Dipartimentale Hospice Kairos, Rete cure palliative dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Siracusa; ***Psicologo psicoterapeuta, Azienda Sanitaria Provinciale di Catania; ****Psicologo psicoterapeuta, Unità Operativa Semplice Dipartimentale Hospice Kairos, Rete cure palliative dell'Azienda Sanitaria Provinciale di Siracusa

Abstract

Cancer anorexia-cachexia syndrome is a multifactorial syndrome characterized by a progressive loss of muscle mass, with or without loss of fat mass, with progressive functional damage, negative protein and energy balance, both caused by reduced caloric intake and metabolic changes.

It is important to recognise precachexia to avoid full-blown and refractory cachexia. The experience gained by the Working Group of the Hospice Kairos with supplement containing vitamin A, vitamin D, pollen, freeze-dried royal jelly and cod liver oil confirms its usefulness in patients with precachexia. In fact, during the observational period, there was a statistically significant increase in appetite with an improvement of patients' quality of life and a slowdown in progression from precachexia to full-blown cachexia.

Riassunto

La sindrome da anoressia-cachessia neoplastica è una sindrome multifattoriale, caratterizzata dalla perdita progressiva di massa muscolare, con o senza perdita di massa grassa, con progressivo danno funzionale, bilancio proteico ed energetico negativo, causato sia da un ridotto introito calorico, sia da alterazioni metaboliche.

È importante individuare lo stato di pre-cachessia per evitare la cachessia conclamata e refrattaria. L'esperienza maturata dal gruppo di lavoro dell'Hospice Kairos con l'integratore a base di vitamina A, vitamina D, polline, gelatina reale liofilizzata e olio di fegato di merluzzo ne conferma l'utilità nelle condizioni di pre-cachessia. Infatti, durante il periodo di osservazione, si è registrato un incremento dell'appetito statisticamente significativo, che ha comportato un miglioramento della qualità di vita dei pazienti e un rallentamento della progressione da pre-cachessia a cachessia conclamata.

Introduzione

La sindrome da anoressia-cachessia (1-5) è molto frequente nelle malattie cronic-evolutive (Tab. I).

Tabella I. Incidenza della sindrome da anoressia-cachessia.

Neoplasie avanzate	40-80%	Laviano et al. 2005 Fearon et al. 2011
Insufficienza cardiaca	16%	Anker et al. 1997
Broncopatia cronica ostruttiva	25-33%	Congleton et al. 1999
Insufficienza renale	40%	Kalantar-Zadeh et al. 2003

La cachessia è evidente espressione soprattutto dell'essere persona gravemente malata, con tutte le conseguenze fisiche psicologiche, sociali, familiari ed esistenziali che tale

condizione comporta. La frequente irreversibilità di tale sindrome tende ad accentuare il senso di impotenza dei familiari e di inadeguatezza dei sanitari. Affrontare la sindrome da anoressia-cachessia rappresenta una sfida particolarmente impegnativa perché corrompe la trama del senso comune, ponendosi in antitesi rispetto a paradigmi quali le associazioni tra cibo e vita, salute, forza, ripresa dalla malattia, gioia, festa, distrazione. Esiodo scrive che gli dei si alimentano con miele e ambrosia perché potenti e ancora oggi il cibo viene spesso messo in relazione con condizioni di privilegio e opulenza.

Paradossalmente la nostra società ha anche trasformato il cibo in una causa di malattia: obesità, anoressia, bulimia, rappresentano talvolta veri e propri calvari esistenziali.

Il post-modernismo conduce ad un'altra considerazione che è sostanziale per chi, come il gruppo di lavoro dell'Hospice Kairos

di Siracusa, si occupa di terapie di supporto e cure palliative per pazienti con patologie inguaribili. La società dei consumi valorizza il superfluo, l'edonismo e il piacere negando la sofferenza e la morte. Il cibo e le sue rappresentazioni sono formidabili alleati di questa visione, basti considerare quanta attenzione i mass media dedicano al cibo e al cucinare.

Cibo, piacere e vita sono l'antitesi di anoressia, sofferenza e morte. Quindi la sindrome da anoressia-cachessia appare molto più di un complesso disturbo metabolico: spesso diviene l'identificazione corporea della sofferenza e di fronte ad essa si fatica a trovare coerenza nell'agire, correndo altresì il rischio dello smarrimento e dell'abbandono.

Definizione e fisiopatologia della sindrome da anoressia-cachessia neoplastica

La sindrome da anoressia-cachessia neoplastica è una sindrome multifattoriale, caratterizzata dalla perdita progressiva di massa muscolare, con o senza perdita di massa grassa, che non può essere completamente corretta solo grazie al supporto nutrizionale convenzionale e che porta ad un progressivo danno funzionale. Dal punto di vista fisiopatologico si caratterizza per un bilancio proteico ed energetico negativo, causato sia da un ridotto introito calorico, sia da alterazioni metaboliche (6,7).

Le alterazioni metaboliche che caratterizzano la sindrome da anoressia-cachessia neoplastica includono:

- l'aumentato consumo energetico a riposo;
- la perdita di massa muscolare, conseguenza dell'aumentata proteolisi e della ridotta sintesi proteica;
- la perdita di massa grassa e l'aumentata lipolisi, conseguenze dell'accresciuta gluconeogenesi con ridotto introito di substrati energetici, in conseguenza di sintomi come l'anoressia, la nausea e il vomito;
- lo scarso utilizzo del glucosio neofornito per ipoinsulinemia e/o resistenza periferica all'insulina;
- lo stress ossidativo, con conseguente danno a carico del DNA, delle lipoproteine di membrana, degli enzimi e dei coenzimi che hanno un ruolo centrale nel regolare le principali vie metaboliche e cellulari.

La liberazione del fattore inducente la proteolisi (PIF - Proteolysis Inducing Factor), prodotto da alcuni tumori, sembra rappresentare uno degli eventi cardine per l'avvio dei processi cachettici. Altro ruolo centrale è svolto dalle citochine pro-infiammatorie (IL-1, IL-6, TNF-alfa), prodotte sia dalle

cellule neoplastiche sia dal sistema immunitario, che attivano risposte infiammatorie che tendono rapidamente alla cronicizzazione.

Le stesse citochine determinano, nel tempo, la disregolazione dei segnali centrali ipotalamici, contribuendo ad alterazioni che conducono all'inibizione dell'effetto oressigeno del neuropeptide Y, all'aumento dell'ormone di rilascio della corticotropina (Corticotropin-Releasing Factor - CRF) e della melancortina e all'alterazione della secrezione della grelina e della colecistochinina.

Ulteriore elemento, sicuramente centrale, nell'attivazione e nel mantenimento della sindrome cachettica è la leptina, ormone secreto dal tessuto adiposo e mediatore centrale nel controllo del metabolismo energetico, che svolge un ruolo importante nello stimolare la risposta adattativa allo stato di cachessia. La perdita di peso si traduce in una riduzione dei livelli di leptina che, nello stesso tempo, negli stadi avanzati della malattia, sono inversamente correlati all'entità dell'infiammazione cronica associata alla cachessia.

La sindrome da anoressia-cachessia neoplastica deve essere sospettata quando si osservano:

- patologia severa, inguaribile;
- perdita involontaria di peso superiore al 5% del peso standard nell'arco di 6 mesi;
- perdita di peso >2% in caso di un paziente con BMI <20 o con una diagnosi di sarcopenia

È molto importante adottare strumenti di valutazione e follow-up della persona malata per individuare lo stato di pre-cachessia ed evitare o ritardare l'evoluzione verso la cachessia conclamata e la cachessia refrattaria (8-10). Infatti nello stadio di cachessia conclamata la perdita di peso e la componente infiammatoria cronica hanno già innescato meccanismi di ciclo rinforzo e l'evento tende a generare un effetto domino che conduce alla cachessia refrattaria, ove alla perdita di peso si associano una chiara compromissione del performance status e una ridotta aspettativa di vita (11-13). Spesso in questi quadri l'utilizzo dei supporti nutrizionali è correlato a uno sfavorevole bilancio tra i rischi potenziali e gli indefiniti benefici clinici.

L'attenzione verso lo stato di pre-cachessia assume un marcato rilievo considerando le difficoltà che il caregiver e i familiari incontrano, nel momento in cui la sindrome cachettica si è definitivamente instaurata.

I familiari, non coscienti dai reali bisogni della persona malata, tendono a costringere il loro caro ad alimentarsi, tanto da rischiare vere e proprie crisi relazionali e, soprattutto, ostacolan-

do ancor di più un counseling alimentare in linea con le effettive possibilità del paziente (14,15).

L'esperienza clinica condotta

Da circa due anni a questa parte, nell'ambulatorio di cure palliative dell'Hospice Kairos, si sta realizzando un progetto, sostenuto anche dai dati disponibili nella letteratura scientifica, che si caratterizza per l'intervento sia su persone affette da patologie oncologiche inguaribili e sui loro familiari, sia su persone affette da patologie non oncologiche cronico-evolutive, che si mostrino sempre più refrattarie ai trattamenti farmacologici e con attesa di vita presumibilmente inferiore ad un anno.

L'esperienza maturata consente, sulla base di alcuni segni e sintomi, di prevedere la traiettoria della malattia. Su queste basi viene rivolta considerevole attenzione agli stadi di pre-cachessia, individuandoli per tempo ed instaurando le misure terapeutiche che si reputano efficaci, anche se con diversi gradi di evidenza. L'approccio adottato ha consentito la definizione di due percorsi. Un percorso di screening in cui sono inclusi:

- la valutazione del peso e delle sue variazioni nel tempo;
- il calcolo del Body Mass Index;
- la valutazione della massa magra, quando possibile.

Un percorso caratterizzato dalla valutazione precoce di alcuni parametri, quali:

- la misura di mediatori catabolici ed infiammatori (valutazione della PCR – proteina C-reattiva);
- le variazioni dell'appetito e dell'apporto nutrizionale per mezzo di una scala NRS (Numerical Rating Scale);
- la valutazione della capacità funzionale (forza muscolare);
- la valutazione della qualità della vita.

Sulla base delle informazioni raccolte, una diagnosi, anche presunta, di pre-cachessia conduce il gruppo di lavoro dell'Hospice al successivo intervento multimodale che è basato su:

- counseling alimentare;
- controllo dei sintomi concomitanti;
- utilizzo di antinfiammatori;
- somministrazione di integratori nutrizionali;
- eventuale somministrazione di medrossiprogesterone acetato o megestrolo acetato.

Il counseling alimentare consiste nell'elaborazione di un piano dietetico personalizzato ed in linea con le preferenze del paziente, che viene rivalutato settimanalmente.

Il controllo dei sintomi concomitanti, in particolare quelli dell'ap-

parato digerente, rappresenta un'importante azione coadiuvante. La somministrazione di antinfiammatori, in particolare di bassi dosaggi di corticosteroidi per tempi limitati (16-18) o, in casi selezionati, di farmaci antinfiammatori non steroidei anti-COX₂ (19-21), sembra dimostrare una buona efficacia grazie all'inibizione dei meccanismi pro-infiammatori.

Inoltre il gruppo di lavoro dell'Hospice Kairos ha dedicato una particolare attenzione, in questi ultimi due anni, all'utilizzo di integratori nutrizionali complessi, aminoacidi a catena ramificata e acido eicosapentaenoico (EPA), per la modulazione dell'immunoflogosi, del PIF e per l'azione oressigena (22-24).

L'esperienza maturata in questi anni ci conduce a pensare che l'utilizzo degli integratori nello stadio di pre-cachessia possa quanto meno ritardare l'utilizzo di farmaci certamente efficaci, quali il medrossiprogesterone acetato o megestrolo acetato (25-29), ma gravati da possibili effetti collaterali, talvolta gravi, come ad esempio il tromboembolismo venoso.

Tra gli integratori che sono stati presi in considerazione spicca una formula costituita da olio di fegato di merluzzo, vitamina A, vitamina D, polline e gelatina reale liofilizzata (Liovital AD[®], Pharma Line, Milano).

L'olio di fegato di merluzzo è una fonte di vitamine liposolubili e di acidi grassi polinsaturi omega 3. Alcuni autori sostengono che la sinergia tra questi nutrienti consente un'azione preventiva e curativa nei confronti di numerose malattie, grazie all'azione antinfiammatoria, anti-angiogenica e anti-proliferativa (30,31). Studi sugli acidi grassi contenuti nell'olio di fegato di merluzzo consentono di ipotizzare la loro utilità nella prevenzione di alcune complicanze delle malattie neoplastiche, compresa la cachessia neoplastica (32). La vitamina A ha un ruolo nel ridurre la formazione di radicali liberi, nel proteggere le strutture cellulari e nel conservare l'omeostasi delle fibre muscolari (33). Emerge, dalla letteratura scientifica più recente, la correlazione tra bassi livelli plasmatici di vitamina D e disordini del metabolismo muscolare in vari contesti, inclusa la cachessia. Inoltre alcuni studi mostrano il ruolo fondamentale dei recettori per la vitamina D nel mantenere o ripristinare la salute del muscolo. Infine in numerosi studi clinici viene messa in rilievo l'importanza fondamentale della supplementazione per mezzo di vitamina D per la conservazione della salute e in particolare per il corretto metabolismo del tessuto muscolare (34).

Il polline appare utile nei quadri di anoressia-cachessia in quanto si ritiene che abbia la capacità di stimolare l'appetito e migliorare le prestazioni muscolari. È noto, infatti, che con-

tiene numerosi componenti indispensabili per il metabolismo delle fibre muscolari e in generale dell'organismo (35).

- La gelatina reale è ricca di aminoacidi essenziali, vitamine e minerali e ha proprietà antinfiammatorie e antiossidanti. Dalla letteratura scientifica emerge l'utilità della gelatina reale nel contrastare l'affaticamento muscolare e l'anoressia, elevando la qualità di vita anche dei pazienti neoplastici (36).

Materiali e metodi

È stato condotto uno studio clinico retrospettivo non comparativo per esplorare le potenzialità di un integratore alimentare composto nell'aiutare a migliorare l'appetito e la qualità di vita di pazienti affetti da una condizione di pre-cachessia.

Tra gennaio e dicembre del 2018 sono stati trattati 33 pazienti, 23 uomini e 10 donne. L'età media risultava pari a 65 anni per gli uomini e a 63 anni per le donne. Tutti i pazienti trattati presentavano patologie oncologiche non più suscettibili di trattamento specifico. In particolare, 8 pazienti (tutti uomini) erano affetti da adenocarcinoma del pancreas, 8 pazienti (tutti uomini) da adenocarcinoma dello stomaco, 10 pazienti (7 uomini; 3 donne) da carcinoma del polmone e 7 pazienti (tutte donne) da carcinoma mammario (Tab. II).

Tabella II. Patologie neoplastiche dalle quali erano affetti i pazienti trattati e distribuzione delle stesse in base al sesso.

	Adenocarcinoma del pancreas	Adenocarcinoma dello stomaco	Carcinoma del polmone	Carcinoma mammario
Femmine	-	-	3	7
Maschi	8	8	7	-

Per tutti i pazienti è stato diagnosticato uno stato di pre-cachessia ed è stata avviata la terapia con un flaconcino ricostituito al giorno per os dell'integratore alimentare composto contenente vitamina A, vitamina D, polline, gelatina reale liofilizzata e olio di fegato di merluzzo (Liovital AD®) (Tab. III). La terapia, costituita dall'assunzione di un flaconcino ricostituito al giorno, è stata protratta per 60 giorni consecutivi.

A questa terapia è stato associato solo il counseling alimentare. All'avvio della terapia i pazienti sono stati valutati per mezzo della scala NRS, ponendo attenzione alla variazione dell'appetito (0=nessun appetito; 10=il massimo appetito possibile). Le verifiche per mezzo della scala NRS sono state ripetute ogni due settimane di trattamento e sono state protratte per i 60 giorni di trattamento.

Tabella III. Composizione qualitativa e quantitativa dell'integratore somministrato ai pazienti. La dose riportata per ciascun componente è riferita al contenuto di un flaconcino (Liovital AD®, Pharma Line, Milano).

Componente	Dose
Vitamina A	1.200 µg
Vitamina D	12,5 µg (500 UI)
Gelatina reale liofilizzata	65 mg
Polline	30 mg
Olio di fegato di merluzzo	40 mg

Risultati

Nei 60 giorni di assunzione dell'integratore alimentare composto l'incremento medio dei valori sulla scala NRS è stato di 4 punti (da 2-4=scarso appetito a 6-8=buon appetito). In particolare, la media dei punteggi sulla scala NSR al giorno 0 era di 2,21, mentre al giorno 15 di trattamento la media dei punteggi sulla scala NSR ha raggiunto un valore pari a 3,51 e al giorno 30 di trattamento la media ha raggiunto il valore 7,15. Si può affermare che al giorno 30 di trattamento è stato raggiunto il massimo beneficio della terapia, in quanto la media dei punteggi su scala NSR si è conservata pressoché invariata nei due controlli successivi: infatti al giorno 45 la media è risultata pari a 7,21 e al giorno 60 è risultata pari a 7,18 (Tab. IV, Fig. 1).

Tabella IV. Punteggio sulla scala NSR per ciascun paziente trattato, nei 60 giorni di trattamento.

Paziente	Numero di giorni di trattamento e punteggio sulla scala NSR				
	0	15	30	45	60
1-AA	2	4	7	7	7
2-MC	3	5	7	7	7
3-GB	2	4	8	8	8
4-RT	2	5	6	7	7
5-GP	3	3	7	7	7
6-DB	0	4	6	6	6
7-RR	2	4	7	7	7
8-FC	3	2	7	7	7
9-DC	2	2	7	7	7
10-GC	2	3	7	7	7
11-LC	3	2	8	8	7
12-MP	4	3	7	7	7
13-GT	2	3	8	8	8
14-FT	3	2	7	7	7

15-GM	3	3	7	7	7
16-SN	3	4	7	7	7
17-NR	2	4	8	8	8
18-ED	3	4	7	7	7
19-AD	1	3	7	7	7
20-LZ	2	5	7	7	7
21-PZ	2	4	8	8	8
22-AL	2	3	7	8	7
23-RB	1	3	7	7	8
24-PT	3	4	7	7	7
25-NG	2	4	7	7	7
26-FG	1	4	8	7	7
27-SO	1	3	7	7	7
28-DR	2	4	7	7	7
29-GP	2	3	7	7	7
30-AT	3	4	7	7	7
31-SR	3	4	8	8	8
32-RC	2	3	7	7	7
33-GM	2	4	7	7	7

Figura 1. Andamento del punteggio medio sulla scala NSR nei giorni di trattamento, dall'avvio del trattamento (0) sino alla conclusione dello studio (giorno 60). I dati sono espressi come media dei punteggi indicati sulla scala NSR da tutti i pazienti trattati.

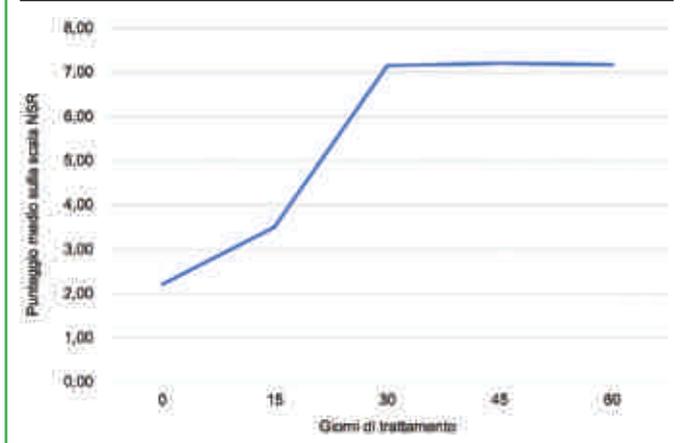
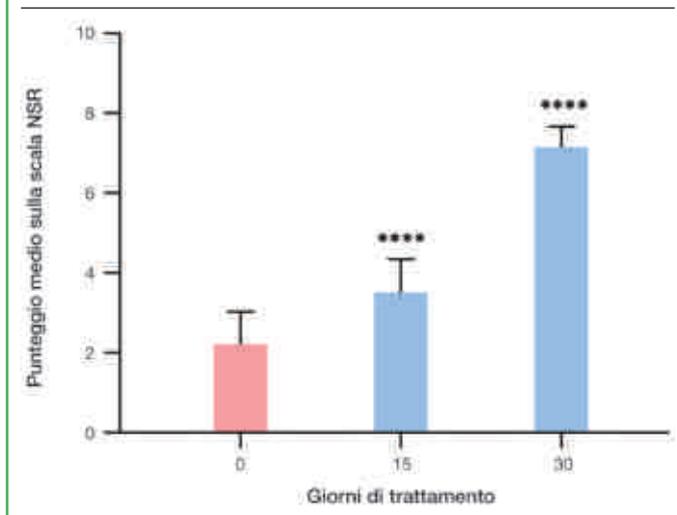


Figura 2. Confronto tra le medie dei punteggi sulla scala NSR al giorno 0, dopo 15 e dopo 30 giorni di trattamento. Le variazioni dal giorno 0 al giorno 15 e dal giorno 15 al giorno 30 di trattamento risultano statisticamente significative, con $P < 0,0001$ in entrambi i casi. I dati sono espressi come media \pm SD dei punteggi sulla scala NSR di tutti i pazienti trattati ($****P < 0,0001$).



medio più elevato si è mantenuto per quasi tutti i pazienti per circa 60 giorni. Successivamente il punteggio su scala NSR si è ridotto sino ad annullarsi in concomitanza con il declinare delle condizioni dei pazienti e con la progressiva riduzione dell'aspettativa di vita.

Nei 60 giorni di trattamento gli incrementi ponderali sono stati modesti, mediamente 1 kg (dati non riportati). Nessun paziente ha presentato decremento del peso nei primi 30 giorni di trattamento.

I pazienti hanno confermato un miglioramento della loro qualità della vita in relazione al ritrovato piacere ad alimentarsi. Dopo i primi 60 giorni di trattamento, 24 pazienti (14 uomini e 10 donne) sono stati trattati con medrossiprogesterone acetato (320 mg unica somministrazione/die), confermando i risultati già evidenziati in letteratura. I restanti 9 pazienti hanno presentato un declino più accentuato a causa dell'evoluzione della neoplasia dalla quale erano affetti e sono deceduti pochi giorni o poche settimane dopo l'ultimo controllo.

La crescita dell'appetito è risultata statisticamente significativa nei primi 30 giorni di trattamento ($P < 0,0001$) (Fig. 2). Il punteggio

Conclusioni

La sindrome da anoressia-cachessia neoplastica ha una fisiopatologia complessa e risulta di difficile risoluzione, tanto che spesso l'intervento farmacologico risulta fallimentare, soprattutto quando non avviato in tempi adeguati.

Nello stesso tempo l'immaginario socio-familiare e la divergenza dei bisogni tra sano e malato, conduce a frequenti deviazioni. L'intervento consolatorio attraverso la nutrizione artificiale ed enterale pone interrogativi deontologici, in particolare nei pazienti con aspettativa di vita inferiore a 4 settimane. Le riflessioni sul concetto di equa distribuzione delle risorse e giustizia svelano l'ulteriore inadeguatezza di azioni mediche non in linea con le reali possibilità e condizioni della persona malata.

La diagnosi precoce e l'approccio multimodale declinati in un intervento di sostegno e supporto farmacologico progressivi, resta la via preferenziale per affrontare e controllare la cachessia.

L'individuazione precoce dello stato di pre-cachessia e l'utilizzo di integratori costituiti da componenti di dimostrata efficacia e con letteratura scientifica a supporto del loro impiego sono elementi indispensabili per una buona pratica medica nella cura della persona malata.

L'esperienza maturata dal gruppo di lavoro dell'Hospice Kairos con l'integratore a base di vitamina A, vitamina D, polline, gelatina reale liofilizzata e olio di fegato di merluzzo (Liovital AD®, Pharma Line) ne conferma l'utilità nelle condizioni di pre-cachessia. Infatti, durante il periodo di osservazione, si è registrato un incremento dell'appetito statisticamente significativo che ha comportato un miglioramento della qualità di vita dei pazienti e un rallentamento della progressione da pre-cachessia a cachessia conclamata.

L'acquisizione di ulteriori elementi di conoscenza è auspicabile per migliorare la qualità di vita della persona malata inguaribile.

Bibliografia

1. Laviano A, Meguid MM, Inui A, Muscaritoli M, Rossi-Fanelli F. Therapy insight: Cancer anorexia-cachexia syndrome--when all you can eat is yourself. *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2(3):158-65.
2. Fearon K, Strasser F, Anker SD et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 2011;12(5): 489-95.
3. Anker SD1, Chua TP, Ponikowski P et al. Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997;96(2):526-34.
4. Congleton J1. The pulmonary cachexia syndrome: aspects of energy balance. *Proc Nutr Soc* 1999;58(2):321-8.
5. Kalantar-Zadeh K1, Ikizler TA, Block G, Avram MM, Kopple JD. Malnutrition-inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis* 2003;42(5):864-81.
6. Strasser F, Bruera ED. Update on anorexia and cachexia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16(3):589-617.
7. Strasser F. Eating-related disorders in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 2003;11:11-20.
8. Ravasco P, Monteiro Grillo I, Camilo M. Cancer wasting and quality of life react to early individualized nutritional counselling! *Clin Nutr* 2007;26:7-15.
9. Marín Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 2007;26:289-301.
10. Ardies CM. Exercise, cachexia, and cancer therapy: a molecular rationale. *Nutr Cancer* 2002;42:143-157.
11. Lowe SS. Physical activity and palliative cancer care. *Recent Results Cancer Res* 2011;186:349-365.
12. Lowe SS, Watanabe SM, Courneya KS. Physical activity as a supportive care intervention in palliative cancer patients: a systematic review. *J Support Oncol* 2009;7:27-34.
13. Mantovani G, Madeddu C, Serpe R. Improvement of physical activity as an alternative objective variable to measure treatment effects of anticachexia therapy in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2010;4:259-265.
14. Breitbart W, Poppito S, Rosenfeld B et al. Pilot randomized controlled trial of individual meaning-centered psychotherapy for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1304-1309.
15. Hopkinson JB, Fenlon DR, Okamoto I et al. The deliverability, acceptability, and perceived effect of the Macmillan approach to weight loss and eating difficulties: a phase II, cluster-randomized, exploratory trial of a psychosocial intervention for weight- and eating-related distress in pe-

- ople with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010;40:684-695.
16. Bruera E, Roca E, Cedaro L et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985;69:751-754.
17. Della Cuna GR, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled, multicenter study. The Methylprednisolone Preterminal Cancer Study Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1817-1821.
18. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001;9:386-389.
19. Cerchietti LC, Navigante AH, Peluffo GD et al. Effects of celecoxib, medroxyprogesterone, and dietary intervention on systemic syndromes in patients with advanced lung adenocarcinoma: a pilot study. *J Pain Symptom Manage* 2004;27:85-95.
20. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C et al. Phase II nonrandomized study of the efficacy and safety of COX-2 inhibitor celecoxib on patients with cancer cachexia. *J Mol Med (Berl)* 2010;88:85-92.
21. Reid J, Hughes CM, Murray LJ et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of cancer cachexia: A systematic review. *Palliat Med* 2013;27(4):295-303.
22. Dewey A, Baughan C, Dean T et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(1):CD004597.
23. Ries A, Trottenberg P, Elsner F et al. A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: An EPCRC cachexia guidelines project. *Palliat Med* 2012;26(4):294-304.
24. Murphy RA, Yeung E, Mazurak VC, Mourtzakis M. Influence of eicosapentaenoic acid supplementation on lean body mass in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2011;105:1469-1473.
25. Mantovani G, Macciò A, Esu S et al. Medroxyprogesterone acetate reduces the in vitro production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Eur J Cancer* 1997;33:602-607.
26. Madeddu C, Macciò A, Panzone F et al. Medroxyprogesterone acetate in the management of cancer cachexia. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10:1359-1366.
27. Ruiz Garcia V, López-Briz E, Carbonell Sanchis R et al. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;3:CD004310.
28. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E et al. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: a systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2001;12:289-300.
29. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J Clin Oncol* 2002;20:567-573.
30. Dyck MC, Ma DW, Meckling KA. The anticancer effects of Vitamin D and omega-3 PUFAs in combination via cod-liver oil: one plus one may equal more than two. *Med Hypotheses* 2011;77(3):326-332.
31. Skeie G, Braaten T, Hjartåker A et al. Cod liver oil, other dietary supplements and survival among cancer patients with solid tumours. *Int J Cancer* 2009;125(5):1155-1160.
32. Lentjes MA, Welch AA, Mulligan AA et al. Cod liver oil supplement consumption and health: cross-sectional results from the EPIC-Norfolk cohort study. *Nutrients* 2014 Oct 16;6(10):4320-4337.
33. de Carvalho Melo-Cavalcante AA, da Rocha Sousa L, Alencar MVOB et al. Retinol palmitate and ascorbic acid: Role in oncological prevention and therapy. *Biomed Pharmacother* 2019 Jan;109:1394-1405.
34. Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A et al. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition* 2019;60:66-69.
35. Salles J, Cardinault N, Patrac V et al. Bee pollen improves muscle protein and energy metabolism in malnourished old rats through interfering with the Mtor signaling pathway and mitochondrial activity. *Nutrients* 2014;6(12):5500-5516.
36. Araki K, Miyata Y, Ohba K et al. Oral Intake of Royal Jelly Has Protective Effects Against Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Toxicity in Patients with Renal Cell Carcinoma: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial. *Medicines (Basel)* 2018;6(1). pii: E2.

NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico. Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume,

pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990;8:14-19).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine.
- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe.

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte. La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

Medizioni S.r.l. non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista:

Medizioni S.r.l. - Via Monte delle Gioie,13 - 00199 Roma

Condizioni di abbonamento:

Anno 2019 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email: amministrazione@medizioni.it



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARDIOASPIRIN 100 mg Compresse gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: principio attivo: acido acetilsalicilico 100 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA - Compresse gastroresistenti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1 Indicazioni terapeutiche

1) Prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori:

- dopo infarto del miocardio
- dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA)
- in pazienti con angina pectoris instabile
- in pazienti con angina pectoris stabile cronica.

2) Prevenzione della riuclusione dei by-pass aorto-coronari e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA). Prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea.

3) Prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio*

* In soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20% in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità).

4.2 Posologia e modo di somministrazione - **Adulti** Se non diversamente prescritto, si raccomanda la posologia di 1 compressa (100 mg) al giorno, in un'unica somministrazione. La prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio* dovrà essere effettuata con il dosaggio di 100 mg. E' consigliabile ingerire il farmaco con un'abbondante quantità di acqua (½ - 1 bicchiere di acqua), almeno 30 minuti prima dei pasti. Le compresse gastro-resistenti non devono essere schiacciate, masticate o rotte per assicurarne il rilascio nell'ambiente alcalino dell'intestino. Cardioaspirin non dev'essere assunto a dosaggi maggiori senza esplicita prescrizione del medico. **Popolazione pediatrica** Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni - Ipersensibilità al principio attivo, ai salicilati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. - Pazienti con mastocitosi preesistente, nei quali l'utilizzo di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (che comprendono shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito), - anamnesi di asma indotta dalla somministrazione di salicilati o sostanze ad attività simile, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei, - ulcera gastroduodenale, - diatesi emorragica, - grave insufficienza renale, - grave insufficienza epatica, - grave insufficienza cardiaca, - trattamento concomitante con metotrexato a dosi di 15 mg/settimana o più (vedere paragrafo 4.5), - ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - *L'acido acetilsalicilico dev'essere utilizzato con particolare cautela nei seguenti casi:* - ipersensibilità ai farmaci analgesici, anti-infiammatori od antireumatici ed in presenza di altre allergie, - anamnesi di ulcere gastroenterici, compresa la malattia ulcerosa cronica o ricorrente, o di emorragie gastroenterici, - trattamento concomitante con anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5), - nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o cardiocircolatoria (ad es. vasculopatia renale, insufficienza cardiaca congestizia, deplezione di volume, chirurgia maggiore, sepsi o eventi emorragici maggiori), poiché l'acido acetilsalicilico può incrementare ulteriormente il rischio di compromissione della funzionalità renale ed insufficienza renale acuta, - nei pazienti affetti da grave deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), l'acido acetilsalicilico può indurre emolisi o anemia emolitica. Fattori che possono aumentare il rischio di emolisi sono, ad esempio, un dosaggio elevato, la febbre o infezioni acute, compromissione della funzionalità epatica, - alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene e il naprossene possono attenuare l'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica dell'acido acetilsalicilico. I pazienti devono essere avvisati di informare il medico nel caso assumano farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nel corso del trattamento con acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5). - L'acido acetilsalicilico può provocare broncospasmo e indurre attacchi d'asma o altre reazioni di ipersensibilità. Sono fattori di rischio l'asma pre-esistente, la febbre da fieno, la poliposi nasale o le malattie respiratorie croniche. Queste reazioni possono manifestarsi anche in pazienti che presentano reazioni allergiche (ad es. reazioni cutanee, prurito, orticaria) ad altre sostanze. L'acido acetilsalicilico dovrebbe essere utilizzato con cautela in caso di ipersensibilità agli analgesici, agenti antinfiammatori o antireumatici ed in presenza di altre allergie. Gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Steven-Johnson, sono state riportate raramente in associazione con FANS, inclusa Cardioaspirin (vedere paragrafo 4.8). L'uso di Cardioaspirin deve essere interrotto ai primi segnali di reazione cutanea, lesioni alle mucose e altri segni di ipersensibilità. - A causa dell'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, che persiste per diversi giorni dopo la somministrazione, l'acido acetilsalicilico può aumentare la tendenza alle emorragie durante e dopo gli interventi chirurgici (inclusi gli interventi chirurgici minori, ad es. l'estrazione dentaria). - A basse dosi, l'acido acetilsalicilico riduce l'escrezione di acido urico. Questo può talvolta causare attacchi di gotta nei pazienti predisposti. - I soggetti di età superiore ai 70 anni di età, soprattutto in presenza di terapie concomitanti, devono usare questo medicinale solo dopo aver consultato un medico. - Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica. I prodotti contenenti acido acetilsalicilico non devono essere utilizzati nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni con infezioni virali, a prescindere dalla presenza o meno di febbre. In certe affezioni virali, specialmente influenza A, influenza B e varicella, esiste il rischio di Sindrome di Reye, una malattia molto rara, ma pericolosa per la vita, che richiede un immediato intervento medico. Il rischio può essere aumentato in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico, sebbene non sia stata dimostrata una relazione causale. Il vomito persistente in pazienti affetti da queste malattie può essere un segno di Sindrome di Reye.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione - L'effetto del trattamento può essere modificato se Cardioaspirin è assunto in concomitanza con altri medicinali quali: • anticoagulanti (es. warfarin); • farmaci antirigetto (es. ciclosporina, tacrolimus); • antipertensivi (es. diuretici e ACE-inibitori); • antidolorifici e anti-infiammatori (es. steroidi, FANS); • farmaci per la gotta (probenecid); • farmaci anticancro e per l'artrite reumatoide (metotrexato).

Associazioni controindicate: Metotrexato a dosi maggiori o uguali a 15 mg/settimana: Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal

suo legame con le proteine plasmatiche) (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso: Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche). **Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS):** Alcuni FANS come l'ibuprofene ed il naprossene possono attenuare gli effetti inibitori irreversibili dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica quando siano somministrati simultaneamente (lo stesso giorno). Non è nota la rilevanza clinica di queste interazioni. Il trattamento con alcuni FANS tra cui ibuprofene o naprossene in pazienti con un aumento del rischio cardiovascolare può ridurre l'effetto protettivo cardiovascolare dell'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.4). **Anticoagulanti, trombolitici/ altri agenti antiplastrinici:** Aumento del rischio di sanguinamento. **Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei contenenti salicilati ad alte dosi:** Aumento del rischio di ulcere ed emorragia gastroenteriale a causa dell'effetto sinergico. **Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina:** Aumento del rischio di sanguinamento dell'apparato gastroenteriale superiore a causa di un possibile effetto sinergico. **Ciclosporina e altri immunodepressivi:** aumento della nefrotossicità. Particolare attenzione è raccomandata, in particolare nei pazienti anziani. **Digossina:** Aumento della concentrazione plasmatica di digossina per diminuzione dell'escrezione renale. **Antidiabetici, ad es. insulina, sulfoniluree:** Aumento dell'effetto ipoglicemico per alte dosi di acido acetilsalicilico, attraverso l'azione ipoglicemica dell'acido acetilsalicilico e lo spiazzamento delle sulfoniluree dai siti di legame proteico. **Diuretici in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:** Riduzione della filtrazione glomerulare attraverso la riduzione della sintesi delle prostaglandine. **Glucocorticoidi sistemici, ad eccezione dell'idrocortisone usato come terapia sostitutiva nel Morbo di Addison:** Riduzione dei livelli di salicilati nel sangue durante il trattamento con corticosteroidi e rischio di sovradosaggio di salicilati dopo la sua interruzione, per l'aumentata eliminazione dei salicilati dovuta ai corticosteroidi. **Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE-inibitori) in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:** Ridotta filtrazione glomerulare attraverso l'inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. Inoltre, riduzione dell'effetto anti-ipertensivo. **Altri anti-ipertensivi (beta bloccanti):** diminuzione dell'azione anti-ipertensiva dovuta all'effetto di inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. **Acido valproico:** Aumento della tossicità dell'acido valproico a causa dello spiazzamento dai siti di legame proteico. **Fenitoina:** aumento dell'effetto della fenitoina. **Uricosurici come benzbromarone, probenecid:** Diminuzione dell'effetto uricosurico (competizione con l'eliminazione tubulare dell'acido urico). **Alcool** Aumento del danno sulla mucosa gastroenteriale e prolungamento del tempo di sanguinamento a causa degli effetti additivi dell'acido acetilsalicilico e dell'alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento - **Gravidanza** L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio/fetale. I risultati di studi epidemiologici suggeriscono un possibile aumento del rischio di aborto e di malformazioni dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. I dati disponibili non dimostrano che ci sia correlazione tra l'assunzione di acido acetilsalicilico e l'aumento del rischio di aborto. I dati epidemiologici disponibili relativi alle malformazioni a seguito di assunzione di acido acetilsalicilico non sono coerenti, ma non si può escludere un aumentato rischio di gastroschisi. Uno studio prospettico con esposizione nelle fasi precoci della gravidanza (primoquarto mese), eseguito su circa 14.800 coppie madre-figlio, non ha dimostrato un aumento nella frequenza di malformazioni. Gli studi condotti nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non dev'essere somministrato se non in caso di effettiva necessità. Qualora farmaci contenenti acido acetilsalicilico siano usati da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il trattamento dovrà essere il più breve possibile e la dose la più bassa possibile. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a: - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare); - disfunzione renale, che può progredire ad insufficienza renale con oligo-idramnios; la madre e il bambino, alla fine della gravidanza, a: - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse; - inibizione delle contrazioni uterine, risultante in ritardo o prolungamento del travaglio. Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. **Allattamento** I salicilati ed i loro metaboliti passano nel latte materno in piccole quantità. Dal momento che non sono stati osservati effetti indesiderati nel lattante in seguito ad un uso occasionale, l'interruzione dell'allattamento non è di norma necessaria. Tuttavia, in caso di uso regolare o di assunzione di dosaggi elevati, si deve prendere in considerazione la possibilità di uno svezzamento precoce.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari - Cardioaspirin non altera la capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati - Gli effetti indesiderati dell'acido acetilsalicilico, nella maggior parte dei casi, sono una conseguenza del suo meccanismo d'azione farmacologico e colpiscono soprattutto il tratto gastroenteriale. Le reazioni avverse elencate sotto derivano da segnalazioni spontanee con tutte le formulazioni di acido acetilsalicilico, compresi trattamenti orali a breve e lungo termine, e non ne è pertanto possibile un'organizzazione per categorie di frequenza. **Patologie del sistema emolinfopoietico:** Ipprotrombinemia (a dosi elevate), anemia. Sono state segnalate emolisi ed anemia emolitica in pazienti con gravi forme di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). Sono stati anche segnalati effetti ematologici, quali sindromi emorragiche (epistassi, sanguinamento delle gengive, urogenitali, porpora, ecc.) con aumento del tempo di sanguinamento. Questa azione persiste per 4-8 giorni dopo l'interruzione del trattamento con acido acetilsalicilico. **Patologie del sistema nervoso:** A dosi elevate prolungate possono comparire sudorazione, cefalea e confusione. Emorragia intracranica. **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** A dosi elevate prolungate possono comparire vertigini, tinnito e sordità. In questi casi il trattamento deve essere immediatamente interrotto. **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** Rinite, broncospasmo parossistico, dispnea grave. Edema polmonare non cardiogeno durante l'uso cronico e in un contesto di reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico. **Patologie gastroentericali:** emorragia gastroenteriale (melena, ematemesi). Dolore addominale, nausea, dispepsia, vomito, ulcera gastrica, ulcera duodenale. **Patologie del tratto gastroenteriale superiore:** esofagiti, duodeniti erosive, gastriti erosive, ulcere esofagee, perforazioni. **Patologie del tratto gastroenteriale inferiore:** ulcere del piccolo (digiuno ed ileo) e grande intestino (colon e retto), coliti e perforazioni intestinali. Queste reazioni possono o non possono

essere associate ad emorragia e possono presentarsi con qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi predittivi e con o senza anamnesi di gravi eventi gastrointestinali. **Patologie epatobiliari:** Epatotossicità. Aumento degli enzimi epatici, danno epatico principalmente epatocellulare. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** Sono stati riportati comunemente orticaria, eruzione cutanea, angioedema. Raramente riportate reazioni quali: sindrome di Steven-Johnson, sindrome di Lyell, porpora, eritema nodoso, eritema multiforme. **Patologie renali e urinarie:** Dosi elevate prolungate possono causare insufficienza renale acuta e nefrite interstiziale acuta. **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** Sindrome di Reye (in pazienti di età inferiore ai 16 anni). In pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei, si possono verificare reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Questo può succedere anche in pazienti che in precedenza non hanno mostrato ipersensibilità a questi farmaci. **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali:** Ritardo del parto. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio - La tossicità da salicilati (un dosaggio superiore a 100 mg/kg/giorno per 2 giorni consecutivi può indurre tossicità) può essere la conseguenza di un'assunzione cronica di dosi eccessive, oppure di sovradosaggio acuto, potenzialmente pericoloso per la vita, che comprende anche l'ingestione accidentale nei bambini. L'avvelenamento cronico da salicilati può essere insidioso dal momento che i segni e i sintomi sono aspecifici. Una lieve intossicazione cronica da salicilati, o salicilismo, in genere si verifica unicamente in seguito a utilizzo ripetuto di dosi considerevoli. Tra i sintomi vi sono il capogiro, le vertigini, il tinnito, la sordità, la sudorazione, la nausea e il vomito, la cefalea e lo stato confusionale. Questi sintomi possono essere controllati riducendo il dosaggio. Il tinnito può manifestarsi a concentrazioni plasmatiche comprese tra i 150 e i 300 microgrammi/ml. A concentrazioni superiori ai 300 microgrammi/ml si palesano eventi avversi più gravi. La caratteristica principale dell'intossicazione acuta è una grave alterazione dell'equilibrio acido-base, che può variare con l'età e la gravità dell'intossicazione; la presentazione più comune, nel bambino, è l'acidosi metabolica. Non è possibile stimare la gravità dell'avvelenamento dalla sola concentrazione plasmatica; l'assorbimento dell'acido acetilsalicilico può essere ritardato a causa di uno svuotamento gastrico ridotto, dalla formazione di concrezioni nello stomaco o in conseguenza dell'ingestione di preparati gastroresistenti. La gestione di un'intossicazione da acido acetilsalicilico è determinata dall'entità, dallo stadio e dai sintomi clinici di quest'ultima e deve essere attuata secondo le tecniche convenzionali di gestione degli avvelenamenti. Le misure principali da adottare consistono nell'accelerazione dell'escrezione del farmaco e nel ripristino del metabolismo elettrolitico e acido-base. Per i complessi effetti fisiopatologici connessi con l'avvelenamento da salicilati, i segni e sintomi/risultati delle indagini biochimiche e strumentali possono comprendere:

Segni e sintomi	Risultati delle indagini biochimiche e strumentali	Misure terapeutiche
Intossicazione da lieve a moderata		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuretici alcalina forzata
Tachipnea, iperventilazione, alcalosi respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Sudorazione		
Nausea, vomito		
Intossicazione da moderata a grave		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuretici alcalina forzata, emodialisi nei casi gravi
Alcalosi respiratoria con acidosi metabolica compensatoria	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Iperipressia		Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Respiratori: variabili dall'iperventilazione ed edema polmonare non cardiogeno fino all'arresto respiratorio e asfissia		
Cardiovascolari: variabili dalle aritmie e ipotensione fino all'arresto cardiocircolatorio	Ad es. alterazione della pressione arteriosa e dell'ECG.	
Perdita di liquidi e di elettroliti: disidratazione, dall'oliguria fino all'insufficienza renale	Ad es. ipokaliemia, ipernatremia, funzionalità renale alterata	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Alterazione del metabolismo glucidico, chetosi	Iperglicemia, ipoglicemia (specialmente nei bambini), incrementati livelli dei chetoni	
Tinnito, sordità		
Gastrointestinali: emorragia gastrointestinale		
Ematologici: coagulopatia	Per es: prolungamento del PT, ipoprotrombinemia	
Neurologici: encefalopatia tossica e depressione del SNC con manifestazioni dalla letargia e confusione fino al coma e alle convulsioni		

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche - Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici. Codice ATC: B01AC06.

Meccanismo d'azione

L'acido acetilsalicilico inibisce l'aggregazione piastrinica mediante blocco della sintesi del trombossano A2 nelle piastrine. Il suo meccanismo di azione si basa sulla inibizione irreversibile della ciclo-ossigenasi (COX-1). Questa inibizione è particolarmente pronunciata nelle piastrine perché non hanno la possibilità di risintetizzare l'enzima. Si pensa inoltre che l'acido acetilsalicilico possieda altri effetti inibitori sulle piastrine. Per questo motivo viene utilizzato per diverse indicazioni vascolari.

L'acido acetilsalicilico ha dimostrato di inibire la cicloossigenasi-1 nella mucosa del colon retto e di ridurre la prostaglandina E2 della mucosa intestinale, fattori che, come osservato negli studi preclinici, hanno un ruolo nella genesi del cancro del colon retto (CCR).

L'acido acetilsalicilico inibisce anche il rilascio, dalle piastrine attivate, di mediatori che possono favorire la crescita e la diffusione del tumore.

Efficacia clinica

L'acido acetilsalicilico appartiene al gruppo degli antinfiammatori non steroidei con proprietà analgesiche, antipiretiche e anti-infiammatorie. Dosi orali più elevate sono utilizzate contro il dolore e nelle condizioni febbrili minori, come raffreddori o influenza, per

abbassare la temperatura e alleviare i dolori articolari e muscolari, e nelle patologie infiammatorie acute e croniche, come l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e la spondilite anchilosante. Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non vi siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene.

In una meta-analisi di 4 studi randomizzati controllati (RCT) che hanno utilizzato l'acido acetilsalicilico a dosaggi da 75mg/die fino a 1200 mg/die per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, 391 (2,8%) dei 14.033 pazienti presentavano al follow up mediano di 18,3 anni un CCR. Dopo 5 anni di utilizzo di acido acetilsalicilico a basse dosi (da 75mg fino a 300 mg/die) l'incidenza del CCR veniva ridotta (135/5077 pazienti - Hazard Ratio (HR) 0,62; 95% Intervallo di Confidenza (IC): 0,43-0,94, p=0,003). L'effetto dell'acido acetilsalicilico era virtualmente identico tra i pazienti che assumevano 75mg/die fino a 300mg/die (Rothwell et al., 2010).

Un'altra meta-analisi di 6 RCT che hanno utilizzato basse dosi di acido acetilsalicilico (75-100 mg/die) per la prevenzione cardiovascolare primaria in 35.535 soggetti considerati ad elevato rischio cardiovascolare per la presenza di ipertensione, diabete mellito, basso indice caviglia-braccio o molteplici fattori di rischio cardiovascolare, ha evidenziato che l'acido acetilsalicilico riduce l'incidenza complessiva di cancro del 24% a partire dal 4° anno di trattamento (324 vs 421 casi; Odds Ratio (OR) 0,76, 95%IC: 0,66-0,88, p=0,0003) (Rothwell et al., 2012). L'effetto chemioterapico dell'acido acetilsalicilico nella popolazione non trattata per la prevenzione cardiovascolare non è stato studiato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche - Dopo somministrazione orale, l'acido acetilsalicilico viene assorbito rapidamente e completamente dall'apparato gastrointestinale. Durante e dopo l'assorbimento l'acido acetilsalicilico viene convertito nel suo principale metabolita, l'acido salicilico. A causa della resistenza agli acidi dovuta alla formulazione gastroresistente delle compresse di Cardioaspirin, l'acido acetilsalicilico non viene rilasciato nello stomaco ma nell'ambiente alcalino dell'intestino. Di conseguenza, la Cmax dell'acido acetilsalicilico è raggiunta 2-7 ore dopo la somministrazione delle compresse gastroresistenti, cioè ritardata in confronto alle compresse a rilascio immediato. La contemporanea assunzione di cibo porta ad un assorbimento dell'acido acetilsalicilico ritardato ma completo e questo implica che la velocità di assorbimento, ma non il grado di assorbimento, venga alterato dal cibo. A causa della relazione tra l'esposizione plasmatica totale dell'acido acetilsalicilico e il suo effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, il ritardo di assorbimento delle compresse di Cardioaspirin non è considerato rilevante per la terapia cronica con Cardioaspirin per realizzare una inibizione adeguata dell'aggregazione piastrinica. Tuttavia per assicurare il beneficio dovuto alla formulazione gastroresistente, Cardioaspirin deve essere assunto preferibilmente prima dei pasti (30 minuti o più), con un'abbondante quantità di liquido (vedere paragrafo 4.2). **Distribuzione:** Sia l'acido acetilsalicilico sia l'acido salicilico sono largamente legati alle proteine plasmatiche e si distribuiscono rapidamente nell'organismo. L'acido salicilico passa nel latte materno e attraversa la placenta (vedere paragrafo 4.6). **Metabolismo/Biotrasformazione:** L'acido acetilsalicilico viene trasformato nel suo principale metabolita, l'acido salicilico. Il gruppo acetile dell'acido acetilsalicilico inizia a separarsi idroliticamente anche durante il passaggio attraverso la mucosa intestinale, ma il processo si svolge principalmente nel fegato. Il metabolita principale, l'acido salicilico viene eliminato prevalentemente attraverso il metabolismo epatico. I suoi metaboliti sono l'acido salicilurico, il salicil-fenol-glucuronide, il salicil-acil-glucuronide, l'acido gentisico e l'acido gentisurico. **Eliminazione:** La cinetica di eliminazione dell'acido salicilico è dose-dipendente, poiché il metabolismo è limitato dalla capacità degli enzimi epatici. L'emivita di eliminazione quindi varia da 2 a 3 ore dopo la somministrazione di basse dosi fino a circa 15 ore dopo alte dosi. L'acido salicilico ed i suoi metaboliti vengono escreti soprattutto attraverso i reni. I dati disponibili della farmacocinetica dell'acido acetilsalicilico non indicano una deviazione clinicamente significativa dalla proporzionalità della dose nell'intervallo di dose da 100 a 500 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza - Il profilo pre-clinico di sicurezza dell'acido acetilsalicilico è ben documentato. Negli studi eseguiti nell'animale i salicilati hanno provocato danni renali ad alti dosaggi ma non hanno provocato altre lesioni organiche. La mutagenicità dell'acido acetilsalicilico è stata studiata largamente sia in-vivo che in-vitro; non è stato riscontrato alcun potere mutageno. Lo stesso vale per gli studi di cancerogenesi. I salicilati hanno mostrato effetti teratogeni negli studi in animali di specie differenti. Sono stati riportati disturbi dell'impianto, effetti embriotossici e fetotossici e compromissione della capacità di apprendimento nella prole dopo esposizione prenatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti - eccipienti: polvere di cellulosa, amido di mais. rivestimento: copolimeri dell'acido metacrilico, sodio laurilsolfato, polisorbato 80, talco, trietile citrato.

6.2 Incompatibilità - Non pertinente.

6.3 Periodo di validità - 5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione - Conservare a temperatura inferiore ai 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore - 2 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 30 compresse da 100 mg - 4 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 60 compresse da 100 mg - 6 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 90 compresse da 100 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione - Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa 130 - Milano.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 compresse AIC 024840074 - 60 compresse AIC 024840086 - 90 compresse AIC 024840098.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 25/11/1995. Rinnovo dell'autorizzazione: 01/06/2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

- Determinazione AIFA del 06/2018

PREZZO AL PUBBLICO

Cardioaspirin 100 mg - 30 compresse gastroresistenti 100 mg

Classe A - Euro 2,35

Modalità di prescrizione: Ricetta Ripetibile

FERRING



FERRING

FARMACEUTICI

Cod. ZN/2169/2019/IT



CARDIOASPIRIN®

Scoperta da Bayer. Usata nel mondo.



*Ancora il Global Leader
nella terapia antiplastrinica⁽¹⁾*



**Farmaco di riferimento nel paziente
in prevenzione secondaria^(1,2)**



**Riduce l'incidenza di primo evento cardio e
cerebrovascolare, anche nel paziente diabetico^(3,4)**



**Riduce l'incidenza complessiva di cancro del 24%
a partire dal quarto anno di trattamento in
pazienti in prevenzione primaria cardiovascolare^(5,6)**

30 compresse
gastroresistenti

Prezzo al pubblico € 2,35

Classe A

Modalità di prescrizione: Ricetta Ripetibile



La nuova RCP di Cardioaspirin, sezione Farmacodinamica 5.1, riporta l'effetto preventivo sul cancro nel paziente eleggibile alla prevenzione cardiovascolare. Pertanto non è indicazione di prodotto.

1. Bhatt DL; Aspirin still the global leader in antiplatelet therapy; Lancet 2018; 392 (10131) 896-897; 2. Collaborative meta analysis of randomized trial of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction and stroke in high risk patients; BMS 2002, 324: 71-86; 3. Zheng SL Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2019 Jan 22;321(3):277-287; 4. Bowman L. et al; Effects of Aspirin for Primary Prevention in persons with diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 2018 Oct 18; 379 (16): 1529-1539; 5. RCP Cardioaspirin 100 mg.; 6. Rothwell PM et al. Short-term effects of daily aspirin on cancer incidence, mortality, and non-vascular death: analysis of the time course of risks and benefits in 51 randomised controlled trials. Lancet 2012; 379: 1602-12.