

EFFECT OF VITAMIN E AND MEMANTINE ON FUNCTIONAL DECLINE IN ALZHEIMER DISEASE: THE TEAM-AD VA COOPERATIVE RANDOMIZED TRIAL.

Dysken MW¹, Sano M², Asthana S³, Vertrees JE⁴, Pallaki M⁵, Llorente M⁶, Love S¹, Schellenberg GD⁷, McCarten JR¹, Malphurs J⁸, Prieto S⁸, Chen P⁵, Loreck DJ⁹, Trapp G¹⁰, Bakshi RS¹⁰, Mintzer JE¹¹, Heidebrink JL¹², Vidal-Cardona A¹³, Arroyo LM¹³, Cruz AR¹⁴, Zachariah S¹⁴, Kowall NW¹⁵, Chopra MP¹⁵, Craft S¹⁶, Thielke S¹⁶, Turvey CL¹⁷, Woodman C¹⁷, Monnell KA¹⁸, Gordon K¹⁸, Tomaska J¹, Segal Y¹, Peduzzi PN¹⁹, Guarino PD¹⁹.

¹Minneapolis VA Health Care System, Minneapolis, Minnesota; ²James J. Peters VA Medical Research Center, New York, New York; ³William S. Middleton Memorial Veterans Hospital, Madison, Wisconsin; ⁴Cooperative Studies Program Clinical Research Pharmacy Coordinating Center, Albuquerque, New Mexico; ⁵Louis Stokes Cleveland VA Medical Center, Cleveland, Ohio; ⁶Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio; ⁷Washington DC VA Medical Center, Washington, DC; ⁸University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia; ⁹Miami VA Healthcare System, Miami, Florida; ¹⁰VA Maryland Healthcare System, Baltimore; ¹¹University of Maryland Medical School, Department of Psychiatry, Baltimore; ¹²VA North Texas Health Care System, Dallas; ¹³Ralph H. Johnson VA Medical Center, Charleston, South Carolina; ¹⁴Department of Health Studies, Medical University of South Carolina, Charleston; ¹⁵Roper St Francis Healthcare, Charleston, South Carolina; ¹⁶VA Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan; ¹⁷VA Caribbean Healthcare System, San Juan, Puerto Rico; ¹⁸Bay Pines VA Healthcare System, Bay Pines, Florida; ¹⁹VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts; ²⁰VA Puget Sound Health Care System, Seattle, Washington; ²¹Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Washington, Seattle; ²²Iowa City VA Medical Center, Iowa City, Iowa; ²³University of Iowa, Iowa City; ²⁴W. G. (Bill) Hefner VA Medical Center, Salisbury, North Carolina; ²⁵Cooperative Studies Program Coordinating Center, VA Connecticut Healthcare System, West Haven; ²⁶Yale University School of Public Health, New Haven, Connecticut.

ABSTRACT

IMPORTANCE:

Although vitamin E and memantine have been shown to have beneficial effects in moderately severe Alzheimer disease (AD), evidence is limited in mild to moderate AD.

OBJECTIVE:

To determine if vitamin E (alpha tocopherol), memantine, or both slow progression of mild to moderate AD in patients taking an acetylcholinesterase inhibitor.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS:

Double-blind, placebo-controlled, parallel-group, randomized clinical trial involving 613 patients with mild to moderate AD initiated in August 2007 and concluded in September 2012 at 14 Veterans Affairs medical centers.

INTERVENTIONS:

Participants received either 2000 IU/d of alpha tocopherol (n = 152), 20 mg/d of memantine (n = 155), the combination (n = 154), or placebo (n = 152).

MAIN OUTCOMES AND MEASURES:

Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activities of Daily Living (ADCS-ADL) Inventory score (range, 0-78). Secondary outcomes included cognitive, neuropsychiatric, functional, and caregiver measures.

RESULTS:

Data from 561 participants were analyzed (alpha tocopherol = 140, memantine = 142, combination = 139, placebo = 140), with 52 excluded because of a lack of any follow-up data. Over the mean (SD) follow-up of 2.27 (1.22) years, ADCS-ADL Inventory scores declined by 3.15 units (95% CI, 0.92 to 5.39; adjusted P = .03) less in the alpha tocopherol group compared with the placebo group. In the memantine group, these scores declined 1.98 units less (95% CI, -0.24 to 4.20; adjusted P = .40) than the placebo group's decline. This change in the alpha tocopherol group

translates into a delay in clinical progression of 19% per year compared with placebo or a delay of approximately 6.2 months over the follow-up period. Caregiver time increased least in the alpha tocopherol group. All-cause mortality and safety analyses showed a difference only on the serious adverse event of "infections or infestations," with greater frequencies in the memantine (31 events in 23 participants) and combination groups (44 events in 31 participants) compared with placebo (13 events in 11 participants).

CONCLUSIONS AND RELEVANCE:

Among patients with mild to moderate AD, 2000 IU/d of alpha tocopherol compared with placebo resulted in slower functional decline. There were no significant differences in the groups receiving memantine alone or memantine plus alpha tocopherol. These findings suggest benefit of alpha tocopherol in mild to moderate AD by slowing functional decline and decreasing caregiver burden.

LA DEPRESSIONE PUÒ FAVORIRE IL DIABETE!

DIABETOLOGIA 2014; 3157-9.

Questi autori hanno valutato la relazione tra la presenza di disordini mentali con la diagnosi di diabete. Sono stati analizzati 52.095 adulti di 19 stati. Sono stati identificati 2.580 casi di diabete mellito insorto nell'età adulta. Sebbene varie patologie mentali fossero associate con la presenza di diabete in modelli bivariati, solo la depressione (OR 1.3; 95% CI 1.1, 1.5), il disordine esplosivo intermittente (OR 1.6; 95% CI 1.1, 2.1), il mangiare in modo compulsivo (OR 2.6; 95% CI 1.7, 4.0) e la bulimia nervosa (OR 2.1; 95% CI 1.3, 3.4) sono rimaste significativamente correlate dopo l'aggiustamento per le varie comorbidità. La depressione e i disturbi alimentari, quindi, sono significativamente associati con la diagnosi di diabete.

[Medscape Medical News > Psychiatry](#)

CULINARY CULPRITS: FOODS THAT MAY HARM THE BRAIN

Nancy A. Melville January 30, 2014

For all the attention paid to the negative effects poor dietary choices have on the body, the effects of diet on the brain are largely unexplored. However, emerging research is providing new insights to support the suggestion that food can have a profound influence on mental health and cognition.

From sugar and carbohydrates to fats and even, according to one controversial theory, whole grains, the list of dietary choices having potentially negative effects on the brain is growing by leaps and bounds.

And although the big caveat for the bulk of evidence is that most studies show an association with but not necessarily causation of mental health and cognitive deficits, many clinicians report seeing first-hand improvement in patients' mental health outcomes with the tweaking of a diet to eliminate some of the most notorious culinary culprits.

"While we don't want to send the message to patients that all they have to do is change their diet and their severe depression will be cured, I can say that I have absolutely seen dietary changes work to improve outcomes for a lot of patients, and there are a lot of reports of that," said Drew Ramsey,

MD, an assistant clinical professor of psychiatry at Columbia University College of Physicians and Surgeons in New York City.

Dr. Ramsey, the author of *The Happiness Diet: A Nutritional Prescription for a Sharp Brain, Balanced Mood, and Lean, Energized Body* (Rodale, 2011) and *Fifty Shades of Kale* (HarperWave, 2013), asserts that the role of diet, so strongly emphasized in general practice, is simply too commonly overlooked in mental health practice.

"If someone has a severe mental illness, it is very important to talk to them about diet," he told *Medscape Medical News*. For example, he said, if a patient has certain nutrient deficiencies, it will be difficult for any medications to help until such deficiencies are treated.

"Yet I know clinicians who simply never talk to their patients about food because they're not taught to discuss the topic," he added.

"But certainly that will change over the next decade with the data that's coming out, including epidemiological data showing a clear signal that the risk of depression increases when you eat a diet of highly processed modern food."

"Junk Food"

In some of the strongest data along these lines, researchers led by Felice Jacka, PhD, of Deakin University, in Melbourne, Australia, have conducted a series of studies showing a poor diet to be associated with cognitive deficits.

In one longitudinal study of 2054 Australian adolescents, a diet consisting of "junk food," ranging from chips, chocolates, and sweets to pizza and soda, was associated with a worsening of mental health status during a 2-year period (*PLoS One*, published online September 21, 2011).

Another study of more than 23,020 women and children in the Norwegian Mother and Child Cohort Study showed that high consumption of junk foods during pregnancy and during the first 5 years of life predicted externalizing problems, such as aggression, hyperactivity, or tantrums, among children, independent of other confounding factors and of the childhood diet.

Children with unhealthy diets postnatally also were found to have had greater problems with externalizing as well as internalizing problems, such as worrying, sadness, and anxiety (*J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, published online August 17, 2013).

ANOTHER STUDY LINKS TESTOSTERONE THERAPY TO MI RISK

[Michael O'Riordan](#), January 30, 2014

LOS ANGELES, CA (*updated*) — Men, especially older men, thinking about testosterone therapy might want to be aware of the potential cardiovascular risks, according to the authors of a new study. New data published online January 29, 2014 in *PLoSOne* showed that men treated with testosterone are significantly more likely to have an MI in the first 90 days after starting the medication.

In the three months after the start of testosterone therapy, the risk of MI overall was increased by 36%. For those aged 65 years and older, the risk of MI was more than twofold higher in the 90 days after filling the prescription.

"Our findings are consistent with a recent meta-analysis of placebo-controlled randomized trials of testosterone therapy lasting 12 or more weeks among mainly older men, which reported that testosterone therapy increased the risk of adverse cardiovascular-related events, as well as serious adverse cardiovascular-related events, which included myocardial infarction along with other conditions," report Dr William Finkle (Consolidated Research, Los Angeles, CA) and colleagues.

In that previous study, the risk of serious adverse cardiovascular events, including MI, was increased 61%. Other studies, including those reported by [heart wire](#), have also highlighted potential risks, including one National Institutes of Health-sponsored study investigating a testosterone gel that was discontinued given adverse cardiovascular outcomes. A study in the Veterans Affairs healthcare system showed that treatment with testosterone therapy led to an excess of cardiovascular events and death.

Testosterone therapy is currently approved by the **Food and Drug Administration** for the treatment of low testosterone levels. The ubiquitous "low-T" marketing campaign by makers of testosterone therapies point out that symptoms of low levels include fatigue, loss of sexual interest, and loss of energy.

To *heart wire*, Dr Steven Nissen (Cleveland Clinic, OH), said he has been concerned about the use of testosterone therapy for some time. He said Proctor & Gamble applied to the FDA in 2004 for an approval of a testosterone patch for women with low libido but was unanimously turned down because there were insufficient data to support long-term safety. Nissen was a member of the FDA advisory committee that recommended against approval and voiced his concerns at that time. In particular, he was concerned about the use of testosterone on the risk of cardiovascular events, including MI and stroke.

Testosterone therapy, added Nissen, is heavily marketed with direct-to-consumer advertising, the drug branded as "a fountain of youth" to treat low energy levels and improve sexual function in

men. As a result, he believes that millions of men might be taking testosterone therapy, and yet the long-term risks, including cardiovascular risks, have never been fully characterized.

"Testosterone is involved in nearly every tissue in the body," said Nissen, noting that it also affects lipids, "and yet we don't know what the long-term consequences are."

More Than 50 000 Patients Studied

This latest analysis included 55 593 men who received a new prescription for testosterone therapy, and these men were compared with 167 279 who filled a prescription for phosphodiesterase type 5 (PDE5) inhibitors (sildenafil [Viagra, Pfizer] and tadalafil [Cialis, Lilly]). The PDE5 inhibitors were selected as a comparator arm because many indications for use are similar to testosterone therapy and these agents are not associated with an increased risk of cardiovascular events.

To assess the effect of testosterone therapy, the researchers compared the rate of MI incidence in the 90-day postprescription interval with the incidence rate in the preprescription interval.

The pre- to postprescription relative risk of MI for all patients was 1.36 (95% CI 1.03–1.81). For men 65 years and older, the relative risk of MI 90 days after starting testosterone therapy was 2.19 (RR 1.27–3.77). For those younger than 65 years, there was only a trend toward a higher risk of MI. In the comparator arm, those treated with PDE5 inhibitors had similar rates of MI in the period before they filled their prescription, but there was no signal of risk in the postprescription period, even in the older patients.

When investigators stratified patients into two groups—those with existing coronary heart disease and those without—they found testosterone therapy in those aged younger than 65 years was associated with a twofold increased risk of MI. For those of the same age but without heart disease, there was no signal of risk. In older patients, regardless of heart-disease history, treatment with testosterone increased the risk of MI.

To *heart wire*, Dr Sanjay Kaul (Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, CA) said the nonrandomized design of the study is suitable for detecting the effect size observed in this study, that being a relative risk >1.5 or 2.0. "They have used sophisticated statistical tools to reliably adjust for bias and confounding and ensure validity of results," he added. "The use of a concurrent control [PDE5-inhibitor prescription] is particularly clever because it suggests that the results are not confounded by behavioral or other factors associated with prescription."

With the supportive observations from other studies, the biological plausibility of the findings, and temporal trend of increased risk observed within 90 days of starting the prescription, Kaul said the "overall quality and quantity of data provides credible evidence" linking testosterone therapy to an increased risk of cardiovascular events in vulnerable patients, such as those identified in this paper.

These observations (Kaul was not involved in the study) were echoed by the researchers themselves.

"Given the rapidly increasing use of testosterone therapy, the current results, along with other recent findings, emphasize the urgency of the previous call for clinical trials adequately powered to assess the range of benefits and risks suggested for such therapy," according to Finkle et al. "Until that time, clinicians might be well advised to include serious cardiovascular events in their discussions with patients of potential risks, particularly for men with existing cardiovascular disease."

A clinical trial is needed to characterize the risk of testosterone therapy, added Kaul. "Until then, physicians should exercise clinical judgment and weigh the comparative risks and benefits of [testosterone therapy] on a case-by-case basis," he said.

ANCHE I GERIATRI USA ADERISCONO A “CHOOSING WISELY”

L'iniziativa “Choosing Wisely”, lanciata nel 2012 da *American Board of Internal Medicine* (ABIM) ha l'obiettivo di ridurre l'uso eccessivo di test e procedure a favore di scelte intelligenti ed efficaci di cura. Da allora, almeno 30 società professionali hanno aderito all'iniziativa e pubblicato gli elenchi delle pratiche comuni che dovrebbero essere messe in discussione sia da operatori sanitari sia da pazienti.

A Febbraio 2014, l'*American Geriatrics Society* ha esteso la sua prima lista e indicato 10 pratiche da mettere in discussione. Ecco dunque un elenco di pratiche diffuse tra i geriatri ma da evitare perché inutili, costose e talora pericolose. 1) Non consigliare tubi di alimentazione percutanea in pazienti con demenza avanzata al posto di un'alimentazione assistita per os. Quest'ultima offre gli stessi risultati per rischi (decesso, polmonite ab ingestis) e benefici (stato funzionale, comfort del paziente) mentre i tubi si associano ad agitazione, maggiore uso di restrizioni fisiche e peggioramento delle ulcere da decubito. 2) Non usare antipsicotici come farmaci di prima scelta per trattare i sintomi comportamentali e psicologici della demenza. Questi pazienti sono aggressivi o renitenti alle cure, ma gli antipsicotici, spesso prescritti in questi casi, danno benefici limitati e possono causare gravi danni, compresi ictus e morte prematura. Il loro impiego andrebbe riservato ai casi in cui hanno fallito misure non farmacologiche e i pazienti costituiscono una minaccia imminente sé o per altri. 3) Evitare l'uso di farmaci per raggiungere valori di HbA1c < 7,5%; nella maggior parte degli over 65 è generalmente preferibile un controllo moderato. Non ci sono prove che uno stretto controllo glicemico negli anziani con diabete di tipo 2 sia benefico, anzi è dimostrato che produce alti tassi di ipoglicemia. Target glicemici ragionevoli possono essere 7,0-7,5% in soggetti sani con lunga aspettativa di vita, 7,5-8,0% in caso di moderata comorbidità e speranza di vita < 10 anni, e 8,0-9,0% se l'aspettativa di vita è più breve. 4) Non usare benzodiazepine o altri sedativi ipnotici come terapia di prima scelta per insonnia, agitazione o delirio. Studi su ampia scala dimostrano che il rischio di incidenti automobilistici, cadute e fratture dell'anca che portano a ricovero ed exitus può più che raddoppiare in caso di anziani che assumono tali farmaci. 5) Non usare antibiotici per trattare una batteriuria, a meno che non siano presenti specifici sintomi del tratto urinario. Studi di coorte hanno dimostrato che in donne e uomini anziani una batteriuria asintomatica non si associa a esiti negativi, mentre il trattamento non offre benefici o può dare effetti avversi microbici. Unica eccezione: il trattamento prima di procedure urologiche.

Foundation. www.choosingwisely.org; 2) http://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2014/02/AGS-10things-List_feb2014.pdf

[Am J Respir Crit Care Med. 2014 Apr 7. \[Epub ahead of print\]](#)

MACROLIDI E RISCHIO DI ARITMIE CARDIACHE.

Albert RK, Schuller JL; the COPD Clinical Research Network.

ABSTRACT

Randomized, controlled trials have demonstrated that chronic therapy with macrolide antibiotics reduces the morbidity of patients with cystic fibrosis, non-cystic fibrosis bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary disease and nontuberculous mycobacterial infections. Lower levels of evidence indicate that chronic macrolides are also effective in patients with panbronchiolitis, and bronchiolitis obliterans and rejection after lung transplant. Macrolides are known to cause torsade des pointes and other ventricular arrhythmias and a recent observational study prompted the FDA to strengthen the Warnings and Precautions section of azithromycin drug labels with respect to this concern. This summary describes the electrophysiological effects of macrolides, reviews literature indicating that the large majority of subjects experiencing cardiac arrhythmias from macrolides have other co-existing risk factors and that the incidence of arrhythmias in absence of co-existing risk factors is very low, examines recently published studies describing the relative risk of arrhythmias from macrolides and concludes that this risk has been overestimated and suggests an approach to patient evaluation that should reduce both the relative risk and the incidence of arrhythmias to the point that chronic macrolides can be used safely in the majority of subjects for whom they are recommended.

IL TARGET METABOLICI NELL'ANZIANO DIABETICO

Evitare accuratamente l'ipoglicemia, ma anche individualizzare i trattamenti e agire su tutti i fattori di rischio. Le principali indicazioni al trattamento dei fattori di rischio nell'anziano alla luce delle più recenti Linee Guida.

La prevalenza del diabete mellito di tipo 2 nel mondo è in continuo e progressivo aumento. Studi epidemiologici indicano che più del 20% degli adulti di età superiore ai 65 anni è affetto da diabete mellito. Si stima che negli Stati Uniti, nelle prossime decadi, i soggetti anziani costituiranno la maggior parte dei pazienti diabetici e, tra questi, i soggetti di età uguale o superiore ai 75 anni rappresenteranno circa il 30% di tutti i casi. La diagnosi e, soprattutto, il trattamento del diabete tra gli anziani non sono sempre così facili come nel soggetto adulto, tanto che richiedono un approccio flessibile ed unico nel suo genere. Gli anziani, infatti, rappresentano un gruppo eterogeneo di popolazione; ci sono gli anziani in buono stato di salute e poi ci sono quei soggetti di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetti da patologie multiple, con stato di salute instabile e frequentemente disabili, in cui gli effetti dell'invecchiamento e delle malattie sono spesso complicati da problematiche di tipo socio-economico. I principi della terapia del diabete di tipo 2 nell'anziano non sono differenti da quelli conosciuti ed adottati per i pazienti adulti, ma le priorità e le strategie

terapeutiche necessitano di essere accuratamente individualizzate. La terapia ipoglicemizzante nell'anziano dovrebbe puntare essenzialmente al raggiungimento di un controllo glicemico che 1) eviti le complicanze acute del diabete, come l'iperglicemia sintomatica e l'ipoglicemia, 2) che sia in grado di prevenire lo sviluppo e la progressione delle complicanze sia macro che microangiopatiche e 3) che non ponga i pazienti a rischio di seri effetti collaterali con conseguente peggioramento della qualità di vita. Negli anziani, infatti, seppure è sempre necessario ottenere il miglior controllo metabolico, tale risultato non deve essere raggiunto al prezzo di gravi e/o frequenti crisi ipoglicemiche che potrebbero associarsi ad eventi acuti cardio- e cerebrovascolari ben più gravi dei potenziali danni che potrebbero essere arrecati da un controllo metabolico non impeccabile. L'approccio terapeutico così come il target glicemico nel soggetto anziano devono essere individualizzati e tener conto di due cose fondamentali: 1) comorbidità 2) stato funzionale e cognitivo. Gli obiettivi terapeutici devono essere stabiliti dopo avere effettuato una valutazione multidimensionale geriatrica che tenga in considerazione tutte quelle variabili che permettono un inquadramento globale dell'anziano (Figura



Figura 1. Fattori influenzanti il target glicemico nel paziente diabetico anziano.

1). Come precedentemente descritto, gli anziani diabetici vanno distinti in pazienti diabetici anziani sani, cioè senza importante comorbidità e/o disabilità, e pazienti diabetici anziani fragili che dovrebbero essere considerati individualmente sulla base dello stato funzionale e cognitivo. Uno dei più importanti obiettivi terapeutici del diabete nell'anziano è quello di evitare gli episodi di ipoglicemia (Figura 2). Il rischio di ipoglicemia nell'anziano è maggiore rispetto all'adulto per l'assenza dei sintomi e per alterazioni del sistema autonomico, così come per l'alterazione dei meccanismi contro-regolatori di compenso. Nell'anziano, l'ipoglicemia rappresenta la maggiore complicanza del trattamento farmacologico e uno tra i più importanti ostacoli al raggiungimento del target glicemico ideale. Target glicemici troppo bassi, sebbene associati a bassi valori di HbA1c, non costituiscono il miglior obiettivo nel paziente diabetico anziano, specie se fragile. Frequenti episodi di ipoglicemie si associano, infatti, ad un maggiore rischio di mortalità cardiovascolare, dovuto non solo ad un effetto diretto della ipoglicemia ma anche alle profonde alterazioni del pattern ormonale ed elettrolitico conseguente alla risposta dell'organismo nel tentativo di difendersi dalla ipoglicemia. A tale riguardo, tuttavia, occorre considerare che l'ipoglicemia non è solo un fattore pro-aritmogeno; numerosi dati, infatti, suggeriscono che - tra gli effetti dell'ipoglicemia - vi è quello di aggravare il rischio di trombosi, infiammazione e disfunzione

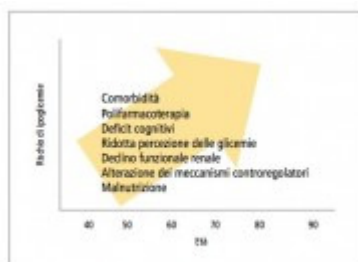


Figura 2. Rischio di ipoglicemia nel paziente diabetico anziano.

endoteliale.

Inoltre, la presenza di ipoglicemia severa, o episodi ripetuti di ipoglicemia meno severa e possibilmente asintomatici, possono - nel lungo termine - aumentare il rischio di declino cognitivo in pazienti diabetici anziani già a rischio di svilupparlo. Le

recenti Linee Guida Cliniche 2011 per gli Anziani con Diabete Mellito di Tipo 2 (EuropeanDiabetesWorking Party for Older People-EDWPOP), varate dal Comitato Europeo di Studio sul Diabete negli Anziani dell'IDOP (Institute of Diabetes for Older People), suggeriscono come target terapeutico livelli di HbA1c tra 6.5% e 7.5% in pazienti anziani relativamente sani e tra 7,6% e 8.5% negli anziani fragili e sottolineano come, nei pazienti fragili, una glicemia a digiuno tra 7.6-9.0 mmol/L riduca al minimo il rischio di ipoglicemia. L'American Geriatrics Society, unitamente all'American DiabetesAssociation, raccomandano una HbA1c <7,0% in pazienti relativamente sani ed attivi ed un obiettivo meno ambizioso (<8.0%) nell'anziano fragile (con aspettativa di vita < 5 anni) con rischi associati ad un controllo intensivo maggiori dei suoi potenziali benefici. Oltre al target glicemico, ai fini della prevenzione del rischio cardiovascolare nel paziente anziano diabetico, il Consensus EDWPOP suggerisce - come target terapeutico - livelli di pressione arteriosa sistolica di 140-145 mmHg e di pressione arteriosa diastolica inferiori a 90mmHg. In pazienti diabetici anziani fragili, sono considerati accettabili valori di pressione arteriosa inferiori a 150/90 mmHg. Un obiettivo pressorio di 125/75 mmHg è raccomandato, invece, nei soggetti diabetici con evidente alterazione della funzionalità renale (proteinuria 1 g/die e filtrato glomerulare <60mL/min/1.73 m2). Infine, come target metabolico, il colesterolo LDL deve essere considerato l'obiettivo primario della terapia e l'obiettivo terapeutico da raggiungere è rappresentato da valori di 100 mg/dl. Nei diabetici con malattia cardiovascolare e fattori multipli di rischio cardiovascolare non correggibili, sono raccomandati valori di colesterolo LDL di 70 mg/dl. Le caratteristiche cliniche e fisiologiche peculiari dei pazienti diabetici anziani rendono l'approccio diagnostico e terapeutico unico nel suo genere. Il trattamento del diabete nella popolazione anziana è complicato dai cambiamenti fisiologici legati all'età, comorbidità e polifarmacoterapia. Pertanto, nei pazienti anziani, gli obiettivi glicemici e le strategie per raggiungerli devono tenere in considerazione la situazione clinica individuale e l'aspettativa di vita. La prevenzione dell'ipoglicemia rappresenta l'obiettivo primario del trattamento ipoglicemizante, poiché l'ipoglicemia può avere un impatto profondo sulla salute e qualità di vita del paziente anziano. Infine, anche nell'anziano diabetico, è mandatario ridurre il rischio cardiovascolare avendo come obiettivi quelli indicati dall'American DiabetesAssociation e dalle linee guida elaborate di recente dalle società scientifiche europee.

Michelangelo Barbieri - Giuseppe Paolisso

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche, Neurologiche,
Metaboliche e dell'Invecchiamento
Seconda Università di Napoli

STATINE ED AUMENTO DI RISCHIO DI DIABETE

(BritishMedical Journal - BMJ)

Da studi su modelli animali e su soggetti umani risulta che l'atorvastatina, la rosuvastatina e la simvastatina si associano ad un rischio aumentato di diabete, mentre la pravastatinasarebbe associata ad un rischio diminuito.

Con questo studio realizzato in Canada i ricercatori hanno utilizzato degli archivi amministrativi per valutare l'incidenza del diabete tra gli anni 1997 e 2010 in 471.000 anziani (età ≥ 66 anni) sottoposti

per la prima volta ad una terapia mediante statine (età media al momento dell'inizio della cura 73 anni).

Dopo i soliti aggiustamenti per i fattori di confondimento, e tenendo la pravastatina come riferimento, si è visto che il rischio di diabete è stato rispettivamente maggiore del 10%, del 18% e del 22% utilizzando simvastatina, rosuvastatina ed atorvastatina. I corrispondenti NNH (numero minimo di soggetti da trattare necessario per provocare un solo evento negativo) sono stati 363 per la simvastatina, 210 per la rosuvastatina e 172 per l'atorvastatina.

Non si è visto un aumento di rischio utilizzando fluvastatina o lovastatina. L'incidenza del diabete è stata anche per alcune di loro direttamente proporzionale alla dose di statine impiegata: mentre per pravastatina, fluvastatina e lovastatina la dose terapeutica non ha comportato modifiche del rischio, per atorvastatina, rosuvastatina e simvastatina maggiore è stata la dose impiegata e maggiore è stato il rischio di insorgenza di diabete.

Il commento a questo articolo:

Utilizzando alcune statine ad elevata potenza terapeutica si ottiene purtroppo anche una maggiore incidenza di diabete mellito, che per molte di loro è proporzionale al dosaggio impiegato.

La spiegazione biologica è attendibile: la simvastatina riduce la secrezione di insulina, mentre la pravastatina migliora la sensibilità all'insulina e inibisce la neoglucogenesi. In conclusione, il consiglio è quello di utilizzare statine non associate ad aumento di rischio di diabete oppure di non usare dosi elevate.

Un unico appunto può venire dalla constatazione che mentre per molti pazienti il beneficio derivato dalle statine a dose piena è innegabile, il rischio di provocare diabete è molto basso e la bilancia benefici/svantaggi pende decisamente dalla parte dei benefici.

Bibliografia:

- Carter AA et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: Population based study. BMJ 2013 May 23; 346:f2610
- Huupponen R and Viikari J. Statins and the risk of developing diabetes. BMJ 2013 May 23; 346:f3156

UN TEST TUTTO ITALIANO PER PREDIRE IL RISCHIO DI ALZHEIMER

Ricercatori del Policlinico Gemelli di Roma e della Fondazione Fatebenefratelli -AFaR Isola Tiberina di Roma, in collaborazione con quelli dell'IRCCS San Giovanni di Dio Fatebenefratelli di Brescia, hanno messo a punto un esame che consentirebbe di prevenire il morbo di Alzheimer.

Il test si chiama C4D e consiste in un semplice esame del sangue che analizza il livello di una particolare frazione di rame. Tutto è partito nel 1984 quando alcune evidenze suggerirono l'esistenza di un possibile legame tra l'eccesso di rame nel sangue e un aumentato rischio di sviluppare l'Alzheimer. Studi più recenti hanno confermato che almeno nel 60% dei casi il rame rappresenta un elemento determinante per lo sviluppo della malattia.

Il nuovo test tutto italiano misura la quantità di rame libero che circola nel sangue, chiamato rame 'Non-ceruloplasminico', e lo utilizza per fare una valutazione piuttosto attendibile del rischio che il soggetto sviluppi l'Alzheimer. Si tratta non tanto di un marker diagnostico quanto predittivo e consente al paziente di apportare una serie di modifiche al proprio stile di vita finalizzate alla massima prevenzione, come cambiamenti nell'alimentazione o l'assunzione di zinco.

EFFETTI DELLA TERAPIA COMBINATA TRA MEMANTINA ED INIBITORI DELLE COLINESTERASI IN PAZIENTI ANZIANI CON MALATTIA DI ALZHEIMER: LO STUDIO MEMAGE

[Retrospective Study on the Benefits of Combined Memantine and cholinEsterase inhibitor treatMent in AGEd Patients affected with Alzheimer's Disease: The MEMAGE Study.](#)

J Alzheimers Dis. 2014 Mar 18. [Epub ahead of print]

PietroGareri¹, DariaPutignano², AlbertoCastagna³, Antonino MariaCotroneo⁴, GraziaDe Palo⁵, AndreaFabbo⁶, LuigiForgione⁷, AttilioGiacummo⁸, RobertoLacava¹, SaverioMarino⁹, MaurizioSimone⁹, AmedeoZurlo¹⁰, SalvatorePutignano¹¹

¹Tutela Salute Anziani – Centro Demenze, ASP Catanzaro; ²A.G.E, Napoli; ³Centro Demenze, AUSL Modena; ⁴ASL2 Torino; ⁵DS3 ASL Bitonto (Bari); ⁶Direttore Programma Demenze Distretto di Mirandola, AUSL Modena; ⁷Assistenza Anziani, ASL NA 2, Napoli; ⁸Assistenza Anziani, DS25ASLNAI, Napoli; ⁹Assistenza Anziani, DS53 Castellammare di Stabia (Napoli); ¹⁰Direttore UO di Geriatria, Ospedale Universitario di Ferrara; ¹¹Assistenza Anziani, Centro Demenze, DS 30ASLNAI, Napoli

SCOPO

Studi randomizzati ed osservazionali hanno dimostrato che la terapia combinata tra memantina ed inibitori delle colinesterasi (AChEI) in pazienti con malattia di Alzheimer (AD) può essere associata a benefici maggiori rispetto alla monoterapia. Lo scopo di questo studio multicentrico retrospettivo, condotto in 7 Centri Demenza Ambulatoriali Italiani è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di memantina 20 mg/die, somministrata per 6 mesi in aggiunta ad un AChEI (donepezil, o rivastigmina, o galantamina) in pazienti affetti da AD con peggioramento delle funzioni cognitive e disturbi del comportamento.

MATERIALI E METODI

Sono stati reclutati 240 pazienti affetti da AD (61.7% donne, 38.3% uomini, età media 77.9 ± 7.32 anni) che avevano iniziato il trattamento con la terapia di combinazione. La diagnosi di AD era stata fatta mediante i criteri NINCS-ADRDA modificati. Tra i pazienti trattati con AChEI il 48.8% era trattato con donepezil, il 45.8% con rivastigmina e solo il 5.4% con galantamina. Al tempo 0 (T0), a 3 mesi (T1) ed a 6 mesi (T2), le funzioni cognitive sono state valutate attraverso il MMSE (Mini Mental State Examination), la dipendenza funzionale mediante le ADL (Activities of Daily Living) e le IADL (InstrumentalActivities of Daily Living), i disturbi del comportamento mediante l'NPI (Neuropsychiatric Inventory), e le comorbilità mediante la CIRS (Cumulative Illness Rating Scale). Sono stati inoltre riportati gli eventi avversi riscontrati durante lo studio.

RISULTATI

Il punteggio del MMSE è aumentato significativamente al 6° mese vs. il 3° mese (p=0.029, 14,74 ± 3,35 e 14,58 ± 3,15 rispettivamente) ed il punteggio delle IADL è diminuito tra T0 e T3 (p=0.033). Non si sono riscontrate differenze significative nel corso dello studio nelle ADL, mentre ci sono stati significativi miglioramenti nel punteggio totale dell'NPI (26,08 ± 12,76 al tempo 0, 16,48 ± 9,22 a T1 e 15,32 ± 11,46 a T2, p < 0.0001). Il punteggio medio del MMSE aumentava in modo significativo con la combinazione donepezil + memantina rispetto a rivastigmina + memantina. Gli eventi avversi sono stati perfettamente in linea con quelli attesi per i singoli farmaci e con le terapie concomitanti. Nel complesso 17 pazienti (7.1%) hanno interrotto il trattamento nel periodo di osservazione, di cui 13 pazienti per eventi avversi (il 5.4% di quelli trattati).

CONCLUSIONI

La terapia combinata tra memantina ed AChEI è stata efficace in pazienti con AD, particolarmente nel rallentare il deterioramento cognitivo e nell'impedire l'insorgenza di agitazione ed aggressività in pazienti con AD, peggioramento delle funzioni cognitive e disturbi del comportamento. I benefici sono stati maggiori in pazienti trattati con l'associazione donepezil + memantina. Indubbiamente sono necessari ulteriori studi con un follow-up più lungo per confermare questi risultati.