

Informazioni: dalle riviste

Insulina lispro per via sottocutanea nella terapia della chetoacidosi diabetica

Il trattamento della chetoacidosi diabetica si basa sulla somministrazione di basse dosi di insulina regolare per infusione venosa continua o con frequenti iniezioni sottocutanee. L'infusione venosa continua è in genere preferita a motivo del potenziale ritardo dell'inizio dell'azione dell'insulina iniettata sottocute e della sua più prolungata emivita. Tuttavia l'infusione venosa continua comporta il ricovero in unità di terapia intensiva e un numero maggiore di esami biochimici, senza contare il disagio per il paziente.

L'introduzione di analoghi dell'insulina umana, insulina-lispro e aspart-insulina, che hanno un più rapido inizio di azione, ha rappresentato un'alternativa all'infusione venosa continua di insulina regolare nella terapia della chetoacidosi (**Gerich JE. Novel insulins: expanding options in diabetes management. Am J Med 2002; 113: 308**).

Recentemente è stato effettuato uno studio clinico randomizzato per confrontare l'efficacia e l'innocuità dell'insulina-lispro iniettata sottocute con quelle di basse dosi di insulina regolare per infusione venosa continua (**Umpierrez GP, Latif K, Stoevers J et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. Am J Med 2004; 117: 291**).

A questo fine sono stati studiati 40 pazienti con chetoacidosi diabetica non complicata. La diagnosi di chetoacidosi diabetica è stata posta in base a glicemia >250 mg/dL (13,9 mmol/L), bicarbonatemia <15 mEq/L, pH $<7,3$, positività della chetonemia alla diluizione $\geq 1:4$ alla reazione del nitroprussiato e livello sierico di beta-idrossibutirrato >31 mg/dL (>3 mmol/L); sono stati esclusi soggetti con ipotensione (pressione sistolica <80 mmHg dopo somministrazione di 1 litro di soluzione fisiologica), in stato comatoso oppure con ischemia miocardica acuta, insufficienza renale, nefropatia allo stadio terminale, anasarca, demenza e gravidanza. I pazienti trattati con infusione venosa continua hanno ricevuto un bolo iniziale di 0,1 unità/kg seguito da infusione continua di insulina regolare al dosaggio di 0,1 unità/kg all'ora fino a che la glicemia non sia scesa a circa 250 mg/dL (13,9 mmol/L); a questo punto l'infusione di liquidi veniva cambiata in infusione di soluzione contenente destrosio 5% e l'infusione di insulina veniva ridotta a 0,05 unità/kg all'ora fino alla risoluzione della chetoacidosi. I pazienti trattati con insulina-lispro sottocute hanno ricevuto un'iniezione iniziale di 0,3 unità/kg, seguita da 0,1 unità/kg all'ora fino a che la glicemia non è scesa a 250 mg/dL (13,9 mmol/L); a questo punto le dosi sono state ridotte a 0,05 unità/kg all'ora e l'infusione di liquidi è stata cambiata in infusione di destrosio 5% in 0,45% di soluzione fisiologica per mantenere la glicemia a circa 200 mg/dL (11,1 mmol/L) fino alla risoluzione della chetoacidosi. La chetoacidosi è stata giudicata risolta quando la bicarbonatemia è stata ≥ 18 mEq/L e il pH venoso $>7,3$. Sia l'insulina endovena che l'insulina-lispro venivano sospese 1 ora dopo l'inizio

delle dosi di "mantenimento" di insulina regolare e ad azione intermedia. I 20 pazienti assegnati a insulina-lispro sono stati trattati in reparto di medicina ($n=10$) o in unità di terapia intermedia ($n=10$); i pazienti che hanno ricevuto infusione di insulina sono stati trattati in unità di terapia intensiva. I due gruppi erano simili per quanto riguarda età media, durata del diabete, cause precipitanti la chetoacidosi e parametri biochimici iniziali.

Gli autori hanno osservato che il trattamento con insulina-lispro sottocute è risultato efficace e innocuo come quello con insulina regolare per infusione venosa continua. La diminuzione della glicemia e la durata del trattamento fino alla risoluzione della chetoacidosi sono state simili nei due gruppi di pazienti. L'uso dell'insulina-lispro ha consentito un minore "impegno" ospedaliero di quello con insulina regolare per infusione venosa continua. Umpierrez et al (*loc cit*) ritengono che la terapia per infusione venosa continua non sia necessaria nei diabetici con chetoacidosi *non complicata*, pur riconoscendo che il loro studio presenta alcune limitazioni dovute al piccolo numero di casi studiati, al fatto che nessun paziente era in shock ipovolemico o in coma o con ischemia miocardica, insufficienza cardiaca, anasarca o in stato di gravidanza. È stato rilevato inoltre che sono sorte difficoltà organizzative nella somministrazione dell'insulina-lispro ogni ora, anche a motivo dell'insufficiente numero di infermieri.

Fattori patogenetici della broncopneumopatia cronica ostruttiva

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una condizione patologica eterogenea, che comprende varie componenti, come bronchite, alterazioni delle piccole vie aeree, enfisema e, probabilmente in alcuni pazienti, aspetti patologici che richiamano l'asma (**Wedzicha JA. The heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2000; 55: 631**). Dal punto di vista fisiopatologico la BPCO è caratterizzata da parziale reversibilità broncodilatatoria, intrappolamento d'aria, ridotta capacità di diffusione alveolo-capillare e iperreattività delle vie aeree (**Siafaks NM, Vermeire P, Pride NB et al. The European Respiratory Society Task Force, Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8: 1398**). Nella patogenesi di questo complesso ed eterogeneo quadro ha grande importanza l'infiammazione delle vie aeree caratterizzata da aumento del numero di neutrofili, macrofagi e linfociti T-CD8⁺, sia nelle piccole e grandi vie aeree che nel parenchima polmonare (**Turato G, Zuin R, Saetta M. Attuali conoscenze su patogenesi e anatomia patologica della broncopneumopatia cronica ostruttiva. Rec Prog Med 2002; 93: 249**); anche gli eosinofili sono presenti nell'espettorato di questi pazienti, sebbene il loro ruolo nella BPCO sia tuttora controverso, ritenendosi che l'aumento di queste cellule sia in relazione a una componente asmatica (**Maestrelli P, Richeldi L, Moretti M et al. Analysis of sputum in COPD. Thorax 2001; 56: 420**).

L'eterogeneità patologica e clinica della BPCO ha indotto a ritenere che esistano entità fisiopatologiche caratteristiche di differenti fenotipi di BPCO.

A questo fine Lapperre et al (**Lapperre TS, Snoeck-Stroband JB, Gosman MME et al. (Groningen and Leiden University Corticosteroids in Obstructive Lung Disease (GLUCOLD) Study Group): Dissociation of lung function and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Care Med 2004; 170: 499**) hanno proceduto all'analisi di fattori che in precedenza erano stati studiati nell'asma bronchiale (**Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M et al: Sputum analysis, bronchial hyperresponsiveness and airway function in asthma: results of a factor analysis. J Allergy Clin Immunol 1999; 103: 232**); a questa analisi gli autori hanno aggiunto gli indici di funzione polmonare e i marcatori dell'infiammazione presenti nell'espettorato provocato e nell'aria espirata e hanno eseguito questi esami in 114 pazienti con BPCO clinicamente stabile, non trattati con corticosteroidi nei 6 mesi precedenti l'indagine.

Sono stati identificati quattro fattori che caratterizzano diversi aspetti funzionali e infiammatori della BPCO. Il fattore 1 comprende la misura del volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS o FEV₁: "forced expiratory volume in 1 s"), del rapporto tra VEMS e capacità vitale inspiratoria (FEV₁/IVC) e l'iperinflazione. Il fattore 2 comprende la risposta ai beta-adrenergici, le immunoglobuline E (IgE) totali del siero, l'ipersensibilità delle vie aeree e la capacità di diffusione alveolo-capillare. Il fattore 3 comprende la misura dell'ossido nitrico espirato (eNO). Il fattore 4 comprende la percentuale di neutrofili ed eosinofili nell'espettorato.

Gli autori hanno osservato che lo studio di questi quattro fattori ha indicato che la limitazione al flusso aereo, che di solito è associata all'asma, e l'infiammazione delle vie aeree sono aspetti separati che caratterizzano la BPCO. Gli autori danno grande importanza allo studio, da loro eseguito, dei marcatori infiammatori che si aggiungono utilmente a quelli funzionali e a quelli riguardanti la qualità di vita, la sintomatologia e la capacità di esercizio fisico studiati da altri autori. Gli autori sottolineano di avere escluso dal loro studio pazienti con BPCO o molto lieve o molto grave per ottenere uniformità di risultati; ciò, peraltro esclude una generalizzazione dei risultati; inoltre non sono stati inclusi soggetti con esacerbazioni della BPCO. Gli autori concludono rilevando che l'analisi dei fattori patogenetici della BPCO conferma la complessità e l'eterogeneità della malattia e può avere rilevanza nell'indirizzare i futuri studi clinici e fisiopatologici.

Infezione da HCV e diabete di tipo 2

L'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) è una malattia complessa nei suoi aspetti fisiopatologici e clinici; sue caratteristiche principali sono il processo infiammatorio epatico, la fibrosi progressiva e lo sviluppo della cirrosi epatica e dell'epatocarcinoma; è noto altresì che l'epatite cronica C si associa a varie condizioni cliniche, come crioglobulinemia essenziale mista, porfiria cutanea tarda, glomerulonefrite membranosa proliferativa (**Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Ann Int Med 1995; 123: 615**). Negli ultimi anni è stata segnalata l'associazione dell'epatite cronica C con il diabete di tipo 2 (DM2) (**Caronia S, Taylor K, Pagliaro L et al. Further evidence for an association between non-insulin-dependent diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 1999; 30: 1059**), sebbene, in questa evenienza, non sia del tutto chiarito quanto altri fattori, come età e obesità, contribuiscano all'associazione.

bene, in questa evenienza, non sia del tutto chiarito quanto altri fattori, come età e obesità, contribuiscano all'associazione.

Al fine di definire il ruolo dell'infezione da HCV nella possibile associazione con il DM2 sono stati studiati topi transgenici portatori del gene per il *core* di HCV (**Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H et al. Hepatitis C virus infection and diabetes: direct involvement of the virus in the development of insulin resistance. Gastroenterology 2004; 126: 840**).

È stato osservato che questi topi vanno incontro a insulinoresistenza e che l'aggiunta di una dieta ipercalorica provoca la comparsa di diabete, compromettendo l'equilibrio tra resistenza all'insulina e secrezione di insulina. Gli autori hanno osservato un aumento del fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α : "tumor necrosis factor α ") nel fegato di topi transgenici per il *core* di HCV e, a questo proposito, ricordano che anche nell'uomo con epatite da HCV è stato trovato TNF- α nel siero e che TNF- α è in grado di indurre insulinoresistenza *in vivo* in animali da esperimento e, *in vitro*, in cellule in coltura.

Nei topi transgenici portatori del *core* di HCV è stata osservata un'insulinoresistenza fin dal primo mese di vita, malgrado l'evidente assenza di intolleranza glicidica. Secondo gli autori, la comparsa di insulinoresistenza, in assenza di precedente danno epatico e di eccessivo aumento di peso, indica che l'infezione da HCV, di per sé, causa insulinoresistenza.

Gli autori osservano che i livelli intraepatici di proteina del *core* di HCV nei topi transgenici sono simili a quelli che si rinvenivano nei pazienti con epatite cronica C e ciò giustifica l'extrapolazione all'uomo dei risultati ottenuti negli animali, pur tenendo conto delle differenze quantitative che si osservano nel contenuto intraepatico di proteina del *core* tra animale e uomo.

È stato inoltre rilevato che la comparsa di insulinoresistenza nei topi transgenici fin dal primo mese di vita consente di escludere il ruolo dell'età, nonostante che questa possa essere considerata un fattore aggravante.

Per quanto concerne il ruolo della steatosi epatica, che gli autori hanno dimostrato in precedenti studi, Shintani et al (*loc cit*) osservano che l'insulinoresistenza ha invariabilmente preceduto la comparsa di epato-steatosi, rappresentando un probabile fattore causale di steatosi epatica.

Gli autori ricordano che la patogenesi dell'insulinoresistenza è multifattoriale, comportando essenzialmente il consumo di glucosio da parte del muscolo scheletrico e la produzione di glucosio da parte del fegato. Nei topi transgenici studiati gli autori hanno osservato insufficiente soppressione insulinica della produzione epatica di glucosio e assenza della soppressione della captazione di glucosio da parte del muscolo scheletrico. Ciò indicherebbe che nei topi transgenici per il gene del *core* di HCV l'insulinoresistenza è principalmente dovuta a insulinoresistenza epatica.

Gli autori ritengono che l'aumento del livello intraepatico di TNF- α , osservato nei topi transgenici, abbia un ruolo nel causare insulinoresistenza attraverso la soppressione della fosforilazione della tirosina, indotta dall'insulina, del recettore IRS-1. Ciò troverebbe conferma nel ripristino della sensibilità all'insulina a seguito di somministrazione di un anticorpo diretto contro TNF- α . Inoltre l'osservazione che la proteina del *core* è presente soltanto nel fegato ed è

assente nel muscolo scheletrico dei topi transgenici confermerebbe che in questi animali l'insulinoresistenza dipende essenzialmente dalla soppressione dell'effetto inibitore della produzione epatica di glucosio esplicato dall'insulina. Gli autori ritengono tuttavia possibile che altri meccanismi possano essere in gioco nel determinismo dell'insulinoresistenza nell'infezione da HCV.

Per quanto concerne la transizione da insulinoresistenza a diabete, sia nell'uomo che nel modello sperimentale murino, gli autori ritengono che l'iperplasia delle insule pancreatiche possa fino a un certo punto compensare la resistenza all'insulina, mentre l'aumento di peso ottenuto con dieta ipercalorica, nell'animale, e l'obesità, nell'uomo, rappresentano un fattore di rischio di evoluzione diabetica, anche indipendente dall'infezione da HCV.

Nel commentare questi risultati Weinman e Belalcázar (Weinman SA, Belalcázar LM: **Hepatitis C: a metabolic liver disease. Gastroenterology** 2004; 126: 917) osservano che le risposte alla presenza del virus in attività di replica hanno un ruolo centrale nella patogenesi del danno epatico, ma comportano anche effetti delle proteine virali sui processi cellulari implicati nel metabolismo lipidico, nello stress ossidativo, nella funzione mitocondriale, nell'espressione di geni e in varie vie metaboliche. In questo contesto risaltano l'associazione dell'epatite cronica C con la steatosi epatica e con il DM2; inoltre la frequente associazione dell'epatite cronica C con l'insulinoresistenza presenta alcuni aspetti in comune con la steatoepatite, inducendo a ritenere che alla patogenesi del danno epatico contribuiscano queste anomalie metaboliche.

Per quanto riguarda i meccanismi che possono spiegare il rapporto tra HCV e insorgenza di DM2 gli autori ritengono, in primo luogo, che l'insulinoresistenza sia una conseguenza della steatosi epatica. Gli autori ricordano che: 1) l'epatosteatosi è una componente della cosiddetta "sindrome metabolica", caratterizzata da obesità addominale, dislipidemia, ipertensione e insulinoresistenza, che sfocia nell'intolleranza glicidica e nel DM2, 2) l'aumento del contenuto di trigliceridi nel fegato dà luogo, nel topo, a compromissione della capacità dell'insulina di sopprimere la produzione epatica di glucosio, mentre gli interventi che riducono i trigliceridi intraepatici migliorano la sensibilità all'insulina. In secondo luogo è possibile che HCV esplichi un effetto diretto sui segnali biologici che guidano l'azione dell'insulina, influenzando il legame dell'insulina al suo recettore ed è noto che nell'insulinoresistenza e nel DM2 sono presenti difetti del recettore specifico.

Gli autori rilevano che l'osservazione di Shintani et al (*loc cit*), secondo i quali il diabete si manifesta nel topo solo dopo stimolo con dieta ipercalorica, collima con quanto si vede nell'uomo nel quale l'obesità è un fattore essenziale per la comparsa di DM2.

Gli autori concludono affermando che la presenza di diabete e di epatosteatosi costituisce un fattore di rischio di evoluzione verso la fibrosi epatica nei pazienti con epatite cronica C e che sono necessari ulteriori studi per precisare i rapporti tra queste condizioni, anche al fine di prospettare efficaci mezzi di prevenzione.

Inflammatione eosinofila delle vie aeree nell'asma bronchiale

Studi clinici controllati hanno dimostrato che l'asma bronchiale (AB) è eterogenea per quanto riguarda il tipo di infiammazione (Peters SP. **Heterogeneity in the pathology and treatment of asthma. Am J Med** 2003; 115 (Suppl 3A): 495). È stato infatti osservato che la maggioranza dei pazienti presenta un'infiammazione eosinofila delle vie aeree e una buona risposta ai corticosteroidi per inalazione (Tattersfield AE, Knox AJ, Britton JR et al. **Asthma. Lancet** 2002; 360: 1313), mentre una percentuale considerevole di pazienti asmatici presenta un'infiammazione neutrofila delle vie aeree che si associa spesso a una maggiore gravità della malattia (European Network for Understanding Mechanism of Severe Asthma. **The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. Eur Respir J** 2003; 22: 470). Questi pazienti presentano una scarsa risposta ai corticosteroidi per inalazione e richiedono più alte dosi di questi farmaci; inoltre le biopsie bronchiali e il lavaggio broncoaveolare mostrano in alcuni pazienti con AB grave un'infiammazione neutrofila delle vie aeree associata a infiammazione eosinofila che, secondo alcuni autori, caratterizzerebbe un particolare fenotipo di AB associato a prognosi sfavorevole, poiché l'eosinofilia comporterebbe un rimodellamento delle vie aeree con compromissione della funzione polmonare e una maggiore frequenza di episodi asmatici gravi, definiti "quasi fatali" (Fabbri LM, Romagnoli M, Corbetta L et al. **Differences in airway inflammation in patients with fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med** 2003; 167: 418. Miranda C, Busacker A, Balzar S et al. **Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. J Allergy Clin Immunol** 2004; 113: 101).

In un gruppo di pazienti con AB grave e con eosinofilia persistente malgrado intensa terapia antinfiammatoria è stato studiato l'effetto di alte dosi di corticosteroidi somministrati per via intramuscolare (ten Brinke A, Zwinderman AH, Sterk PJ et al. **"Refractory" eosinophilic airway inflammation in severe asthma. Effect of parenteral corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med** 2004; 170: 601). Sono stati studiati 22 pazienti (15 donne) di età da 21 a 73 anni, con AB stabile grave, trattati tutti con beclometasone per inalazione (≥ 1600 mg pro die) o con beclometasone per os; lo studio è stato randomizzato e controllato con placebo; sono stati misurati il livello di ossido nitrico (NO) espirato e il volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS o FEV₁: "forced expiratory volume in 1 s") post-broncodilatazione; la concentrazione di eosinofili è stata misurata nel sangue periferico e nell'espettorato provocato; il trattamento intramuscolare corticosteroidico è stato eseguito con triamcinolone ad azione protratta alla dose di 40 mg pro die in unica somministrazione.

Gli autori riferiscono che lo studio ha indicato che nell'AB grave l'eosinofilia dell'espettorato, persistente nonostante intenso trattamento antinfiammatorio, non può considerarsi un fenomeno di refrattarietà, perché in questi pazienti è ancora presente una sensibilità ai corticosteroidi per via sistemica. Infatti l'eosinofilia dell'espettorato è stata completamente abolita dalla somministrazione per via intramuscolare di alte dosi di corticosteroidi, mentre la neutrofilia dell'espettorato non è stata modificata. La normalizzazione dell'eosinofilia dell'espettorato è stata accompagnata da miglioramento del VEMS e dalla riduzione del ricorso a terapia d'emergenza. Secondo gli autori ciò significa che questi pa-

zienti con eosinofilia persistente sono candidati a un diverso tipo di trattamento diretto verso l'infiammazione eosinofila e capace di garantire un decorso più favorevole a lungo termine della malattia.

Nell'interpretare i risultati ottenuti gli autori affermano, in primo luogo, che il termine "fenotipo eosinofilo" attribuito a un AB grave non deve significare un'entità patologica fissa, ma piuttosto indicare una particolare attività del processo morboso e la sua persistenza, poiché in questi asmatici l'eosinofilia non si è dimostrata statica. Pertanto gli autori ritengono che la classificazione dell'AB in fenotipo "eosinofilo" e fenotipo "non eosinofilo" vada riconsiderata e costituisca la base per futuri studi di genetica.

In secondo luogo gli autori affermano che la completa normalizzazione dell'eosinofilia dell'espettorato ottenuta con alte dosi di corticosteroidi induce a ritenere che questi pazienti, pur essendo iposensibili ai corticosteroidi, non rappresentano un sottogruppo distinto caratterizzato da completa resistenza a questi farmaci a livello cellulare, perché, se questo meccanismo fosse presente, sarebbe necessario ricorrere a diverse modalità di terapia antinfiammatoria e immunomodulatrice per il controllo del processo infiammatorio.

In terzo luogo gli autori sottolineano il nessun effetto delle alte dosi di corticosteroidi sulla neutrofilia delle vie aeree, ritenendo che questa sia una caratteristica dell'infiammazione nell'AB grave e che non è ancora stabilito se sia associata alle cause di resistenza ai corticosteroidi.

In quarto luogo gli autori ritengono che questi pazienti debbano essere trattati con corticosteroidi per via sistemica per lunghissimi periodi di tempo, come del resto indicato in recenti linee guida (**National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop report. Bethesda, MD: 2002**).

Gli autori ritengono inoltre che i corticosteroidi ad alte dosi intramuscolari esplicano un più intenso effetto in questi pazienti, perché la via intramuscolare consente di raggiungere più agevolmente le vie aeree che sono più difficilmente accessibili ai corticosteroidi per inalazione. Inoltre i corticosteroidi per via intramuscolare possono raggiungere il midollo osseo e influenzare l'eosinofiloipoesi.

Nel commentare questi risultati, Wenzel (**Wenzel SE. Phenotypes in asthma. Useful guides for therapy, distinct biological process or both? Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 579**) ritiene che la nettamente ridotta risposta ai corticosteroidi per inalazione mostrata da un notevole gruppo di pazienti con AB grave ed eosinofilia persistente delle vie aeree giustifichi la identificazione di un fenotipo di AB che comporta peculiari risposte a fattori ambientali, fra i quali i farmaci hanno molta rilevanza. L'autore ritiene che, fintanto che non si dispongano ulteriori elementi, vada mantenuto il termine di "fenotipo eosinofilo" per identificare un particolare processo patologico e per indicare un appropriato trattamento.

Il cervello e l'anima

«Avete mai notato che il contorno del mantello che avvolge il Signore nella Creazione di Adamo della Cappella Sistina di Michelangelo ha la forma di un cervello? E che la sua mano che si protende verso quella di Adamo in un gesto di suprema confidenza spunta fuori dalla regione del suddetto mantello che ricorda i lobi frontali, la regione più anteriore, frontale appunto, della nostra corteccia cerebrale? Qualcuno lo ha notato e ha usato quest'osservazione per illustrare la tesi secondo la quale la nascita dell'uomo come lo conosciamo noi coincide con l'espansione senza precedenti di queste particolari strutture cerebrali che il grande neuropsicologo russo Aleksander Lurija chiamava l'"organo della civiltà"».

(da: Quando l'anima è nel cervello, di Edoardo Boncinelli) Corriere della Sera, 2004.



Michelangelo: Creazione di Adamo (particolare). Città del Vaticano, Cappella Sistina.