



## Informazioni: dalle riviste

### Influenza e malattie cardiovascolari

Recenti studi hanno indicato che l'infezione da virus influenzale può esplicare un ruolo nell'aterogenesi e nella trombosi arteriosa. In una recente rassegna Madjid et al hanno riassunto i risultati ottenuti negli ultimi anni, che hanno mostrato una riduzione di eventi cardiovascolari in soggetti vaccinati contro i virus influenzali (Madjid M, Naghavi M, Litovsky S et al; **Influenza and cardiovascular disease. A new opportunity for prevention and the need for further studies. Circulation 2003; 108: 2730**). Gli autori fanno riferimento a loro precedenti studi sugli effetti dell'influenza sull'arteriosclerosi, che hanno dimostrato un marcato incremento dei processi infiammatori e trombotici in placche aterosclerotiche di topi con deficit di apolipoproteina E e con influenza A (Naghavi M, Wyde P, Litovsky S et al; **Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. Circulation 2003; 107: 762**). Queste lesioni non sono comparse in aree normali di aorta. Gli autori ritengono che ciò possa essere dovuto a: 1) reattività crociata verso antigeni virali, come dimostrato dall'assenza di lesioni nei segmenti normali di aorta, 2) aumento di citochine proinfiammatorie e protrombotiche, 3) disfunzione endoteliale, 4) aumento della viscosità plasmatica, 5) tachicardia, 6) liberazione di catecolamine endogene, 7) stress "psicologico", 8) disidratazione con conseguenti ipotensione ed emocoagulazione, 9) ipossiemia, 10) ischemia da squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno, 11) perdita delle proprietà antinfiammatorie delle particelle HDL, 12) aumento del "traffico" di macrofagi all'interno della parete arteriosa, 13) aumentata espressione di citochine infiammatorie da parte di monociti infettati e riduzione del tempo di coagulazione e 14) stimolo all'attività procoagulatoria nelle cellule endoteliali infettate con aumentata espressione di fattori tissutali.

Gli autori ritengono che la vaccinazione contro l'influenza abbia un ruolo importante nella prevenzione dell'infarto miocardico e citano, a questo proposito, le linee guida del Center for Disease Control and Prevention (CDC); "la vaccinazione influenzale è fortemente raccomandata per qualsiasi persona dall'età di 6 mesi in poi, che, a motivo dell'età o di sottostanti condizioni morbose, si trovi ad aumentato rischio di complicanze influenzali (Bridges CB, Fukuda K, Cox NJ et al; **Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 1**).

### Sintomi intestinali in corso di SARS

La sindrome acuta respiratoria grave (SARS, secondo l'acronimo d'uso internazionale: "severe acute respiratory syndrome") è, come noto, caratterizzata da febbre e sintomi da infezione delle vie aeree inferiori (vedi questa Rivista, vol. 94, pag. 283 e seguenti, luglio-agosto 2003), ma recenti osservazioni hanno indicato che non infrequentemente sono presenti anche sintomi gastrointestinali.

Nel corso della recente epidemia di SARS, Leung et al (Leung WK, To KF, Chan PKS et al; **Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. Gastroenterology 2003; 125: 1011**) hanno osservato una sintomatologia gastrointestinale in 138 consecutivi pazienti con SARS definita secondo i criteri del Center for Disease Control and Prevention (CDC) e dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e con infezione da coronavirus accertata sierologicamente o mediante identificazione diretta del virus in coltura o mediante reazione polimerasica a catena in trascrizione inversa (RT-PCR) dell'aspirato naso-faringeo.

Il disturbo gastrointestinale più frequentemente accertato in questi soggetti, al momento del ricovero in ospedale, è stata una diarrea acquosa, rilevata nel 20,3% dei casi; è da rilevare che 8 pazienti (5,8%) presentavano febbre e diarrea in assenza di sintomi respiratori. Non è stata mai osservata presenza di sangue o muco nelle feci; dolori addominali, peraltro molto lievi, sono stati osservati in pochissimi casi. Altri 25 pazienti, che all'inizio non avevano diarrea, l'hanno presentata durante il ricovero. La diarrea è durata  $3,7 \pm 2,7$  giorni, con intensità molto variabile, da poche evacuazioni a 30 evacuazioni al giorno, in questi casi associata a disidratazione e ipopotassiemia. Non è stata rilevata associazione tra diarrea al momento del ricovero e successiva necessità di ossigenoterapia o mortalità; tuttavia nei pazienti con diarrea durante il ricovero si sono avute elevate percentuali di necessità di ventilazione meccanica (26,4%) e di ricovero in unità di terapia intensiva (49,0%). Non sono stati identificati altri agenti patogeni responsabili di diarrea infettive e, in particolare, non è stata isolata la tossina di *Clostridium difficile* nelle feci, permettendo così di escludere una diarrea associata ad antibiotici. La colonscopia è stata eseguita in 1 paziente al 13° giorno di diarrea, senza rilevare segni di alterazioni macroscopiche; alla biopsia del colon e dell'ileo terminale l'architettura è risultata normale e non sono stati rilevati atrofia dei villi, infiltrati infiammatori, pullulazione batterica, inclusioni virali o granulomi. L'esame autoptico, eseguito in 5 pazienti deceduti per SARS, non ha mostrato alterazioni macro- o microscopiche intestinali, a parte quelle autolitiche. In 5 campioni autoptici di tessuto di intestino tenue, come pure in campioni da biopsia percolonscopica di colon e ileo terminale, la microscopia elettronica ha mostrato particelle virali di 60-90 nm di diametro, confinate sulla superficie apicale degli enterociti e raramente nelle cellule epiteliali ghiandolari. Intracellularmente queste particelle sono contenute in vescicole citoplasmatiche dilatate associate a reticolo endoplasmico dilatato; anche queste vescicole sono state spesso osservate nel citoplasma apicale. Sulla superficie dei microvilli sono stati osservati accumuli di coronavirus in 5 pazienti (4 post-mortem e 1 da biopsia percolonscopica). La percentuale di identificazione del virus nelle feci mediante RT-PCR è stata del 16% e cioè simile alla percentuale ottenuta dall'aspirato naso-faringeo. È da rilevare la frequenza con la quale è stata osservata persistenza dell'RNA virale nelle feci (in 1 paziente fino a 73 giorni dall'inizio dei sintomi).

Secondo gli autori questi risultati si aggiungono a quelli recentemente comunicati da altri autori e confermano il tropismo intestinale del coronavirus responsabile della SARS, aprendo una nuova via allo studio del meccanismo patogenetico dell'infezione e, probabilmente, a nuove possibilità di terapia e di prevenzione.

### Acido urico e prognosi cardiovascolare

Nella valutazione della prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (ICC) viene fatto ricorso all'identificazione di 1) un parametro emodinamico, come la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF: "left ventricular ejection fraction"), 2) un parametro funzionale, come il picco di consumo di ossigeno ( $V_{O_2}$ ) e 3) fattori metabolici comprendenti processi neuroendocrini e immunologici.

Nello studio della prognosi dell'ICC è stata proposta la misura del livello sierico dell'acido urico (AU), perché l'iperuricemia è considerata un marcatore di alterato metabolismo ossidativo, di iperinsulinemia, di attivazione di citochine infiammatorie e di disfunzione vascolare, indipendente dalla funzione renale e dall'uso di diuretici. Inoltre il livello sierico di AU è correlato all'attività della xantina-ossidasi (XO), che è un'importante fonte di radicali ossigeno liberi ed è noto che l'iperuricemia è un marcatore di morte cellulare, poiché deriva dalla degradazione delle purine. Nell'ICC l'iperuricemia può essere causata da aumentata produzione e/o diminuita escrezione di AU.

Recentemente il valore prognostico dell'iperuricemia è stato studiato in pazienti con ICC, valutati secondo un punteggio di stadiazione prognostica basata sulla misura dell'LVEF e del  $V_{O_2}$  (Anker AD, Doehner W, Rauchhaus M et al: **Uric acid and survival in chronic heart failure. Validation and application in metabolic, functional and hemodynamic staging. Circulation 2003; 107: 1991**).

È stato osservato che l'iperuricemia è un marcatore indipendente di prognosi sfavorevole nei pazienti con ICC da moderata a grave e che, in questa condizione, il rapporto tra livello sierico di AU e sopravvivenza è graduale. Secondo gli autori la misura dell'uricemia indica la presenza di un perturbamento metabolico che è presente nell'ICC perché collegato all'iperattività del sistema della XO, con conseguente produzione di radicali ossigeno liberi e di citochine; tale iperattività dà luogo inoltre ad apoptosi cellulare e a disfunzione endoteliale.

Gli autori ritengono pertanto che la misura dell'uricemia è utile nella valutazione della prognosi dei pazienti con ICC e anche nel controllo degli effetti metabolici della terapia.

Nel commentare questi risultati Hare e Johnson (Hare JM, Johnson RJ: **Uric acid predicts clinical outcomes in heart failure. Insights regarding the role of xanthine oxidase and uric acid in disease pathophysiology. Circulation 2003; 107: 1951**) ricordano che l'attività della XO e dell'AU può influenzare il metabolismo dell'ossido nitrico (NO) a livello cardiaco e renale con importanti ripercussioni sulla fisiopatologia, non soltanto dell'ICC, ma anche dell'ipertensione, che è di quella un importante fattore predisponente. A questo proposito, gli autori citano uno studio iniziato nel 2003 e attualmente nelle fasi II e III, che si prefigge di valutare l'influenza del trattamento con l'inibitore della XO, oxipu-

rinolo, sul decorso e sull'esito dell'ICC (Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Efficacy and Safety Study of Oxypurinol Added to Standard Therapy in Patients with NYHA Class III-IV Congestive Heart Failure. OPT-CHF).

### Prospettive di prevenzione e terapia della microangiopatia diabetica

Recenti studi in prospettiva hanno dimostrato la stretta correlazione tra glicemia e microangiopatia diabetica sia nel diabete di tipo 1 che in quello di tipo 2; inoltre è stato rilevato che l'iperglicemia ha un ruolo importante anche nella macroangiopatia diabetica. Nella patogenesi del danno vascolare mediato dal glucosio sono implicati quattro meccanismi: incremento della via dei polioli, incremento della via dell'esosamina, incremento della formazione dei prodotti terminali della glicosilazione avanzata e attivazione delle isoforme della protein-chinasi C (PKC) attraverso la sintesi *de novo* del secondo messaggero lipidico diacilglicerolo (DAG). L'iperglicemia attiva inoltre il fattore nucleare di trascrizione proinfiammatorio NF- $\kappa$ B, contribuendo, unitamente agli altri meccanismi, all'iperproduzione di superossidi, che inibiscono parzialmente l'enzima glicolitico gliceraldeide-fosfato-deidrogenasi (GAPDH), dando luogo a deviazione di alcuni metaboliti dalla via glicolitica alle vie dei quattro meccanismi su menzionati e quindi al danno da iperglicemia. Due di questi metaboliti, fruttosio-6-fosfato e gliceraldeide-3-fosfato, sono prodotti terminali della componente non ossidativa della via del pentosio-5-fosfato e sono prodotti dell'enzima tiamino-dipendente transchetolasi, che rappresenta una fase della suddetta via metabolica.

Recentemente è stato osservato che un derivato liposolubile della tiamina, la benfotiamina, inibisce la via dell'esosamina, la formazione dei prodotti terminali della glicosilazione avanzata e la via della sintesi del DAG e dell'attivazione della PKC; inoltre la benfotiamina inibisce anche l'attivazione di NF $\kappa$ B associata all'iperglicemia. Questa inibizione si attua mediante attivazione della transchetolasi (Hammes HP, Du X, Edelstein D et al: **Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. Nature Med 2003; 9: 294**). L'effetto della benfotiamina sulla attività della transchetolasi è stato osservato da questi autori su cellule endoteliali in coltura e sulla retina di ratti diabetici. Inoltre Hammes et al (*loc cit*) hanno dimostrato che la benfotiamina, somministrata per nove mesi, previene lo sviluppo della retinopatia diabetica sperimentale del ratto. Gli autori hanno preferito la benfotiamina, liposolubile, alla tiamina, idrosolubile, perché consente di raggiungere più alti livelli ematici e tissutali. Come controprova del meccanismo d'azione della benfotiamina, gli autori hanno inibito la transchetolasi mediante oligonucleotidi antisense, ottenendo il blocco dell'effetto della benfotiamina sull'attivazione dell'esosamina indotta dall'iperglicemia, sulla formazione dei prodotti terminali intracellulari della glicosilazione avanzata e sull'attivazione della PKC e dell'NF $\kappa$ B.

Gli autori concludono affermando che il trattamento di pazienti diabetici con benfotiamina, e probabilmente con altri derivati liposolubili della tiamina, può prevenire le complicazioni microangiopatiche diabetiche o ritardarne la comparsa.