



Diabete e rischio di epatopatie croniche e di carcinoma epatocellulare

Studi epidemiologici hanno indicato che il diabete mellito (DM) rappresenta un fattore indipendente di rischio di epatopatie croniche e di carcinoma epatocellulare. Inoltre è stato osservato che il DM si associa frequentemente a epatosteatosi non alcolica e a steatopatie non alcolica che ne rappresenta una forma grave. Questi studi non hanno tuttavia chiarito i rapporti temporali tra DM e malattie epatiche croniche, carcinoma compreso. Per esaminare questi rapporti è stato condotto uno studio in prospettiva identificando tutti i pazienti dimessi da ospedali della Veteran Administration degli Stati Uniti con la diagnosi di diabete dal 1985 al 1990 seguendoli fino a tutto l'anno 2000 e registrando l'eventuale comparsa di un'epatite cronica non alcolica o di un carcinoma epatocellulare, escludendo i pazienti con malattia del fegato già in atto all'uscita dall'ospedale (El-Serag HB, Tran T, Everhart JE: **Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 126: 460**).

È stato osservato che la presenza di DM raddoppia il rischio di epatopatia cronica non alcolica e di carcinoma epatocellulare e che una correlazione causale è dimostrata dal rischio di un'associazione temporale per cui il DM precede la diagnosi di epatopatia cronica non alcolica e di carcinoma epatocellulare; tale rischio è risultato tanto più elevato quanto più prolungato è stato il controllo del decorso del DM, raggiungendo il valore più alto nei soggetti seguiti per più di 10 anni. È stato notato che questo aumento di rischio non è apparso spiegabile dalla presenza di una concomitante malattia epatica o di un concomitante fattore di rischio, come infezione da virus B dell'epatite (HBV) o da virus C dell'epatite (HCV) o etilismo. Gli autori richiamano l'attenzione sul fatto che il DM è spesso presente da 4 a 7 anni prima della diagnosi e che essi hanno considerato come punto di partenza per il controllo del decorso il momento della dimissione dall'ospedale, riconoscendo che ciò può sottostimare la durata del DM; infatti circa il 10% dei diabetici studiati presentavano già complicanze diabetiche, confermando che il DM precede la comparsa della malattia del fegato.

Gli autori ricordano che la prevalenza di fattori di rischio, come epatite B, epatite C ed epatopatia alcolica, è alta nei pazienti con carcinoma epatocellulare e ciò rende difficile isolare l'effetto del DM. È per questo motivo che in questo studio sono stati esclusi diabetici con precedente anamnesi di significativa epatopatia; in tal modo un gran numero di diabetici è stato escluso dallo studio, confermando l'aumento dell'associazione tra DM e malattie del fegato.

Per quanto concerne il meccanismo con il quale il DM rappresenta un rischio di epatopatia cronica non alcolica e di carcinoma epatocellulare, gli autori ricordano che l'associazione del DM con l'epatosteatosi non alcolica e la steatopatie non alcolica è stata confermata in molti studi e che è stato rilevato che i pazienti con queste epatopatie presentano frequentemente un'insulinorresistenza, ed è noto che questa condizione facilita la lipolisi periferica e l'accumulo di acidi grassi liberi nel fega-

to, dando luogo a epatosteatosi non alcolica e che inoltre gli alti livelli insulinemici riducono la beta-ossidazione degli acidi grassi; da tutto ciò possono conseguire danno epatocellulare, infiammazione e fibrosi ed eventualmente, come del resto già segnalato, degenerazione carcinomatosa.

Nel commentare questi risultati Di Bisceglie (Di Bisceglie AM: **What every hepatologist should know about endocrinology: obesity, diabetes and liver disease. Gastroenterology 2004; 126: 604**) ricorda che esistono numerose documentazioni dell'associazione tra diabete e malattie del fegato, ma che al momento attuale è difficile stabilire se le malattie del fegato causino il DM oppure se i fattori di rischio per le epatopatie e per il DM siano gli stessi oppure infine se il DM contribuisca o causi la malattia epatica. L'autore si domanda se nell'associazione tra DM ed epatopatie croniche descritta da El-Serag et al (*loc cit*) abbiano rilevanza altri noti fattori di rischio epatico come l'etanolo o le epatiti virali e, inoltre, se il consumo di alcolici accentui il danno epatico associato all'epatosteatosi non alcolica e in quale quantità. A questo proposito Di Bisceglie (*loc cit*) ricorda che vi sono dati che comprovano l'associazione della steatosi epatica con una maggiore gravità del danno epatico in pazienti con epatite C, ma che non è chiaro in che modo diabete e obesità possano interferire in questa associazione. L'autore ritiene che sarebbe necessario, in queste situazioni, verificare se la riduzione del peso e/o il trattamento del diabete possano avere un ruolo nel controllo del danno epatico e, al limite, nella prevenzione del carcinoma epatocellulare.

La tosse cronica è un "prurito" delle vie aeree?

La tosse cronica è un sintomo molto frequente, a volte così intenso da recare grave disturbo al paziente. Le cause principali di tosse cronica sono asma, bronchite eosinofila, reflusso gastroesofageo, rinite e, nella maggioranza dei casi, continuo gocciolamento retronasale di secrezioni; in circa un quinto dei casi la causa della tosse non è stata stabilita anche dopo estesa indagine e trattamento; in queste circostanze si parla di tosse cronica idiopatica (vedi questa Rivista, vol. 93, aprile 2002, pag. 257). Negli ultimi anni molte ricerche sulla patogenesi della tosse cronica hanno dimostrato il ruolo fondamentale dell'infiammazione bronchiale e lo studio dei diversi aspetti di questo processo ha indotto a ritenere che abbiamo rilevanza patogenetica la liberazione di mediatori tossigeni e la stimolazione di terminazioni nervose sensitive. È stata inoltre accertata l'importanza di mediatori derivati dai mastociti, essendo stato osservato un aumento di queste cellule nelle vie aeree superiori di pazienti con tosse cronica idiopatica e con bronchite eosinofila.

Uno studio dei vari mediatori proinfiammatori e tussigeni è stato condotto su pazienti con asma variante, bronchite eosinofila, tosse cronica non asmatica e tosse cronica idiopatica da Birring et al (Birring SS, Parker D, Brightling CE et al: **Induced sputum inflammatory mediator concentrations in chronic cough. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 15**). Nell'espettorato provocato di questi pazienti e in un gruppo di controllo, al fine di valutare la concentrazione di mediatori in-

fiammatori derivati dai mastociti, sono stati misurati istamina, prostanoidei (prostaglandina D₂-PGD₂- e prostaglandina E₂-PGE₂), interleuchina 8 (IL-8) e i cisteinil-leucotrieni LTC₄, LTD₄, LTE₄. Gli autori hanno ritenuto opportuno valutare la produzione dei mediatori nelle vie aeree misurandoli nel soprannatante dell'espettorato provocato, perché questa tecnica è considerata semplice, non invasiva e rispondente alle esigenze diagnostiche; inoltre la misura della concentrazione di questi mediatori nell'espettorato provocato ha dimostrato, in precedenti studi, di dare valori significativamente più alti di quelli del lavaggio broncoalveolare (BAL) e di essere riproducibile.

Gli autori ritengono che la misura della concentrazione di istamina e PGD₂ sia più utile, nella valutazione dell'attivazione mastocitaria, della conta dei marcatori e della misura della degranolazione dei mastociti. A questo proposito gli autori sottolineano che istamina e PGD₂, prodotte dai mastociti, esplicano un'azione agonista sulla contrattilità della muscolatura liscia e, unitamente alla PGE₂, possono accentuare la sensibilità dei riflessi tussigeni mediante effetto diretto sui recettori della sensibilità. La misura dei cisteinil-leucotrieni è stata eseguita perché questi mediatori, prodotti da eosinofili e mastociti, aumentano la produzione di muco e la permeabilità vascolare. Infine l'IL-8, che è una citochina associata all'infiammazione neutrofila, è stata trovata aumentata nell'espettorato di pazienti con tosse cronica non asmatica.

In soggetti con tosse cronica idiopatica è stato osservato un aumento di istamina nell'espettorato pari a quello osservato nell'asma variante e nella bronchite eosinofila, a significare, unitamente all'aumento di PGD₂, l'attivazione dei mastociti. In proposito gli autori ricordano che i basofili, a differenza dei mastociti, producono istamina, ma non PGD₂. Questo reperto è confermato dall'osservazione di aumento del numero dei mastociti anche nel BAL in pazienti con tosse cronica idiopatica e nel "brushing" bronchiale in pazienti con bronchite eosinofila.

Secondo gli autori la dimostrazione del ruolo dei mastociti nella patogenesi della tosse cronica induce a ipotizzare un parallelismo tra meccanismo della tosse e meccanismo del prurito, qualora si tenga presente che nella patogenesi di questo disturbo ha importanza la localizzazione dei mastociti nelle terminazioni nervose sensitive della cute.

In tutti i pazienti con tosse sono state osservate elevate concentrazioni di PGE₂ nell'espettorato, probabilmente dovute ad aumentata sensibilità del riflesso della tosse, ma non escludendo l'intervento di una stimolazione meccanica dovuta alla tosse di per se, data la presenza di tale aumento in tutti i tipi di tosse. Non è stato confermato l'aumento di IL-8 nella tosse cronica idiopatica, mentre è risultato aumentato l'ossido nitrico (NO) nell'area espirata nei pazienti con asma variante e bronchite eosinofila. Nel gruppo di soggetti con tosse cronica non asmatica, che ha compreso vari tipi e gradi di infiammazione delle vie aeree, non sono state rilevate differenze nel quadro infiammatorio, inducendo a ritenere che, probabilmente, esiste una comune patogenesi della tosse cronica in diverse situazioni patologiche.

Gli autori riferiscono che nel 23% dei pazienti studiati era presente una tosse cronica idiopatica. Si è trattato prevalentemente di donne ed è stata osservata un'elevata incidenza di condizioni autoimmunitarie organo-specifiche associate a linfocitosi broncoalveolare; ciò ha indotto a ritenere che in questi casi la tosse sia dovuta alla localizzazione nel compartimento polmonare di linfociti attivati provenienti dalle loro sedi primarie nel corso del processo infiammatorio autoim-

munitario. Pertanto gli autori concludono che la tosse cronica idiopatica è associata a un processo infiammatorio autoimmunitario, inducendo a ritenere che il meccanismo finale della tosse possa essere simile a quello che si osserva nell'asma e nella bronchite eosinofila, comportando l'intervento di mediatori prodotti dai mastociti.

Nel commentare questi risultati Gibson (**Gibson PG: Cough is an airway itch? Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 1**) si domanda quale può essere la correlazione tra terminazioni nervose sensitive e mastociti nella patogenesi della tosse cronica. L'autore ricorda che i neuropeptidi neurochinina A e peptide correlato al gene della calcitonina si rinvenivano co-localizzati nelle fibre amieliniche C delle terminazioni nervose sensitive delle vie aeree e partecipano agli impulsi del ramo efferente del riflesso della tosse e pertanto hanno un ruolo fondamentale nell'iperresponsività sensitiva che caratterizza la tosse cronica; d'altra parte nella tosse cronica della bronchite eosinofila i mastociti si accumulano nell'epitelio delle vie aeree, là dove sono presenti le fibre amieliniche C e questo meccanismo è analogo a quello che si osserva nella cute in caso di prurito. L'autore ritiene, pertanto, che se la tosse rappresenta un "prurito delle vie aeree", allora la recente osservazione secondo la quale il recettore epiteliale 2 attivato dalla proteinasi potrebbe essere attivato dalla triptasi dei mastociti e ciò indurrebbe a prospettare nuove possibilità di spiegazione della patogenesi della tosse e del suo trattamento. L'autore ritiene, inoltre, che l'attivazione neuronale del riflesso tussigeno possa collegare le cause extrapolmonari di tosse cronica (ad esempio, il reflusso gastroesofageo) all'attivazione dei mastociti delle vie aeree e conclude che si potrebbe pensare che la spasticità bronchiale dell'asma sia analoga al "prurito delle vie aeree" della tosse.

Diagnosi di asma bronchiale

L'esperienza clinica suggerisce di basare la diagnosi di asma bronchiale (AB) non soltanto su elementi clinici, come difficoltà di respiro, dispnea e tosse, ma anche sulla valutazione dell'alterata funzione respiratoria avvalendosi di varie prove di flusso respiratorio, della spirometria e della risposta a broncodilatatori. Tuttavia questi esami tradizionali presentano alcuni inconvenienti; infatti essi sono basati sulla dimostrazione di anomalie della funzione respiratoria che, non raramente, e soprattutto nell'asma lieve, possono essere assenti; inoltre gli esami spirometrici e la misura del picco di flusso respiratorio richiedono una piena collaborazione del paziente non sempre ottenibile; infine, anche le prove che valutano l'iperreattività bronchiale presentano una sensibilità variabile. Negli anni più recenti, al fine di ottenere prove funzionali più specifiche e più sensibili, sono state proposte la misura dell'ossido nitrico (NO) espirato (F_{ENO}) e l'analisi dell'espettorato provocato, che hanno dimostrato di consentire una discriminazione tra soggetti con e soggetti senza AB.

Un confronto tra le prove funzionali tradizionali e la misura dell'F_{ENO} e l'esame dell'espettorato provocato è stato recentemente eseguito su 47 pazienti consecutivi con AB, di età da 8 a 75 anni da Smith AD et al (**Smith AD, Cowan JO, Filsell S et al: Diagnosing asthma. Comparison between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 473**).

Gli autori hanno osservato che una sola misura del F_{ENO} in pazienti con sintomatologia respiratoria cronica non diagnosticata ha avuto valore fortemente predittivo di AB.

L'elaborazione statistica dei risultati di questa misura ha indicato che questa prova è superiore alla maggioranza delle prove convenzionali di funzione respiratoria, come il picco di flusso respiratorio e la spirometria e anche della valutazione della risposta ai corticosteroidi. È stato inoltre rilevato che l'analisi dell'espettorato provocato ha fornito risultati analoghi a quelli dell'FE_{NO}, che gli autori ritengono preferibile per la sua non invasività e semplicità.

Gli autori ritengono che i risultati da loro conseguiti abbiano particolare rilevanza perché ottenuti su pazienti con sintomatologia non precedentemente diagnosticata o con asma relativamente lieve, come si incontrano più spesso nella pratica, e affermano che l'introduzione della misura dell'FE_{NO} rappresenta un notevole progresso nella diagnosi di AB, insieme all'analisi dell'espettorato provocato, consentendo il riconoscimento della malattia in maniera semplice e rapida.

Trattamento associato dell'artrite reumatoide

L'esperienza clinica degli ultimi anni ha indicato che molti pazienti con artrite reumatoide (AR) non rispondono completamente a una terapia con un solo farmaco modificatore del processo infiammatorio (DMARD: "disease modifying antirheumatic drug") come il metotrexate; ciò ha indotto ad associare due o più farmaci ed a ricorrere ai farmaci che modificano la risposta biologica, come gli antagonisti delle citochine che esplicano un ruolo essenziale nella cascata degli eventi infiammatori.

In un recente studio multicentrico a doppio cieco e randomizzato su 682 pazienti con AR, sono stati confrontati gli effetti del metotrexate da solo o associato a etanercept, che è un recettore umano solubile dimerico di tipo II della citochina TNF ("tumour necrosis factor") legato al frammento Fc di una immunoglobulina G1,

che si fissa sul TNF inattivandolo; un terzo gruppo di pazienti è stato trattato con solo etanercept (**Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP et al for the TEMPO [Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patient Outcomes] study investigator: Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. Lancet 2004; 363: 675**).

È stato osservato che la terapia associata ha consentito di ottenere una remissione dopo 52 settimane in un terzo dei pazienti trattati. Per contro, una remissione è stata ottenuta in un ottavo dei pazienti trattati con solo metotrexate e in un sesto di quelli trattati con solo etanercept. Inoltre l'associazione metotrexate-etanercept si è dimostrata più efficace del metotrexate o dell'etanercept da soli nel migliorare il punteggio relativo alla valutazione della qualità di vita e nel rallentare la progressione del danno articolare valutato radiograficamente alla 24^a e alla 52^a settimana di terapia.

Nel commentare questi risultati, Schnabel (**Schnabel A: Disease-modifying antirheumatic drugs: enhancing efficacy by combination. Lancet 2004; 363: 670**) si domanda perché, anche con un trattamento associato metotrexate-etanercept ancora un notevole numero di pazienti presenta i segni di infiammazione attiva. L'autore ricorda che è stata dimostrata la necessità di iniziare precocemente il trattamento e di condurlo intensivamente, perché l'intervento in fase iniziale consente di ridurre il processo infiammatorio, contribuendo a preservare l'anatomia e la funzione delle strutture osteo-articolari. L'autore sottolinea che molti studi clinici controllati su questo problema fra cui quello di Klareskog et al (*loc cit*) hanno incluso soggetti con AR da molti anni e ciò può spiegare l'ancora elevato numero di pazienti nei quali persiste l'attività del processo infiammatorio; da qui la necessità di ulteriori studi che valutino l'efficacia di trattamenti associati condotti nelle fasi iniziali dell'AR.