



## Informazioni: dalle riviste

### Ruolo delle cellule stellate epatiche nella patogenesi della fibrosi epatica nell'epatite cronica C

In una notevole percentuale di casi l'epatite cronica da virus C (HCV) evolve verso la fibrosi epatica che conduce alla cirrosi e al carcinoma epatocellulare. I meccanismi patogenetici della fibrosi epatica sono tuttora oggetto di discussione. Alcuni studi hanno indicato che il processo infiammatorio cronico causato dall'infezione degli epatociti ad opera del virus provoca la stimolazione delle cellule stellate epatiche (CSE), la cui persistente attivazione determina accumulo di proteine extracellulari e quindi fibrosi.

È noto che la proteina del "core" di HCV esplica numerose azioni biologiche sulle cellule epatiche, come accrescimento cellulare, apoptosi, stress ossidativo, immunomodulazione, produzione di radicali liberi, stimolazione di protein-chinasi attivate da mitogeni (MAPK) e attivazione del fattore nucleare NFκB. Fra le proteine non-strutturali di HCV la proteina NS3 è essenziale per la replica del virus e per la regolazione del processo di accrescimento e di differenziazione, nonché per l'induzione della formazione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) e la regolazione dei fattori p21 e p53.

È stato recentemente ipotizzato che una diretta interazione tra proteine di HCV e CSE possa avere un ruolo importante nella patogenesi della fibrosi epatica.

Per confermare questa ipotesi sono state seguite due vie: 1) CSE sono state incubate con "core" ricombinante e con proteina NS3 di HCV per valutare gli effetti acuti di queste proteine su queste cellule e 2) proteine di HCV sono state espresse su CSE mediante vettori adenovirali (Bataler R, Paik YH, Lindquist JN et al: **Hepatitis C virus core and nonstructural proteins induce fibrogenic effect in hepatic stellate cells. Gastroenterology 2004; 126: 529**). Sono state inoltre studiate altre funzioni delle CSE che si associano alla fibrogenesi, come proliferazione, produzione di ROS, aumento del calcio intracellulare, secrezione di citochine e trasformazione in un fenotipo attivato.

È stato osservato che: 1) la CSE attivate esprimono probabili recettori per HCV; secondo gli autori ciò induce a ritenere che le CSE sono probabili bersagli del virus oppure che le proteine di HCV sono secrete dagli epatociti infettati per diffondersi verso le CSE, come sarebbe dimostrato dal rinvenimento di proteina del "core" nel siero di pazienti con epatite cronica da HCV, 2) molte proteine ricombinanti di HCV esplicano azione fibrogena specifica sulle CSE e 3) la continua espressione di proteina di HCV sulle CSE ne stimola il potere fibrogeno.

Secondo gli autori questi risultati dimostrano che le proteine del "core" e non-strutturali di HCV interagiscono con le CSE promuovendo effetti fibrogeni; inoltre le CSE attivate esplicano azione infiammatoria che contribuisce alla patogenesi delle epatopatie croniche e questa azione infiammatoria è promossa dalle proteine di HCV attraverso la stimolazione della secrezione di citochine proinfiammatorie che partecipano al reclutamento di cellule infiammatorie nel corso del danno epatico.

### Apnea-ipopnea ostruttiva del sonno e disfunzione endoteliale

La sindrome da apnea-ipopnea ostruttiva del sonno (OSA, secondo l'acronimo d'uso internazionale; "obstructive sleep apnea") è associata a varie condizioni patologiche cardiovascolari, come ipertensione, coronaropatie, insufficienza cardiaca e ictus, anche se tuttora si discute se questa sindrome abbia un ruolo etiologico in queste malattie. Si ritiene che i principali meccanismi patogenetici che contribuiscono alla patologia cardiovascolare associata all'OSA siano i ripetuti episodi di ipossiemia, la ritenzione di CO<sub>2</sub>, l'attivazione del sistema simpatico e le brusche variazioni della pressione intratoracica. Negli anni più recenti è stato osservato che nel corso degli episodi di OSA è presente una compromissione della vasodilatazione endotelio-dipendente che, in condizioni normali, è mediata principalmente dalla liberazione di ossido nitrico (NO); è stato infatti rilevato che nell'OSA i livelli plasmatici di NO sono diminuiti e che il trattamento con pressione continua positiva sulle vie aeree per via nasale (nCPAP: "nasal continuous positive airway pressure") può ripristinare normali livelli di NO.

Per confermare il contributo dell'OSA alla disfunzione endoteliale Ip et al (**Ip MSM, Tse HF, Lam B et al: Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 348**) hanno studiato la vasodilatazione endotelio-dipendente mediata dal flusso nell'arteria branchiale di pazienti con OSA e della sua risposta al trattamento con nCPAP, in questi soggetti è stata anche misurata la vasodilatazione endotelio-indipendente indotta da nitroglicerina; queste valutazioni sono state fatte mediante eco-Doppler in 28 uomini con OSA e, per controllo in 12 uomini senza OSA.

È stato osservato che in soggetti con OSA, ma altrimenti sani, è presente una compromissione della vasodilatazione endotelio-dipendente dell'arteria branchiale mediata dal flusso a confronto con soggetti esenti da OSA. Inoltre è stato rilevato che la disfunzione endoteliale viene corretta a seguito di trattamento per 4 settimane con nCPAP; tuttavia tale miglioramento non è persistito dopo interruzione della terapia per 1 settimana, malgrado la precedente applicazione della nCPAP per parecchi mesi.

Gli autori ritengono che i risultati da loro ottenuti dimostrino che l'OSA contribuisce in maniera indipendente alla patogenesi dell'arteriosclerosi. A questo proposito essi ricordano che l'OSA comporta molte conseguenze fisiopatologiche che rappresentano potenziali fattori di rischio cardiovascolare. In particolare la disfunzione endoteliale, sia a livello cellulare che tessutale, è un importante evento che dà l'avvio all'aterogenesi, precedendo l'ispessimento dell'intima e la formazione della placca arteriosclerotica. Viene sottolineato inoltre che vari marcatori di disfunzione endoteliale (NO, molecole solubili di adesione, fibrinogeno e inibitore dell'attivatore del plasminogeno) sono alterati nell'OSA.

Gli autori citano gli studi che hanno dimostrato il ruolo centrale dell'NO nella funzione endoteliale e nella vasodilatazione endotelio-dipendente mediata dal flusso e che hanno indicato che la presenza di OSA comporta un'alterazione di tale vasodilatazione, attraverso molteplici meccanismi patogenetici, come l'ipossiemia e

l'aumento del carico ossidativo, dell'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità, dell'insulinoresistenza e dell'attività del sistema simpatico.

Per quanto concerne l'osservazione del miglioramento della funzione endoteliale ottenuto con nCPAP, gli autori rilevano che la transitorietà di questo benefico effetto (vedi in precedenza) induce a ritenere che la disfunzione endoteliale sia correlata ad alterazioni fisiopatologiche relativamente acute e che il loro studio non consenta al momento di fornire più precise informazioni sul rapporto temporale tra disfunzione endoteliale e terapia dell'OSA, probabilmente a motivo del piccolo numero di soggetti studiati.

Questi risultati sono stati confermati da uno studio condotto su 1037 pazienti con sindrome dell'apnea-ipoapnea del sonno, di età da 68 a 96 anni, di cui 458 di sesso maschile e 637 ipertesi, nei quali la funzione endoteliale è stata valutata mediante misura della vasodilatazione dell'arteria brachiale mediata dal flusso (Nieto FJ, Herrington DM, Redline S et al: **Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 354**). Gli autori hanno osservato un'associazione tra apnea del sonno e presenza di disfunzione endoteliale; essi ritengono che l'ipotesi di una correlazione causale tra apnea del sonno e disfunzione endoteliale sia plausibile dal punto di vista fisiopatologico e possa spiegare in parte il ruolo etiopatogenetico dell'apnea del sonno nell'ipertensione e nelle malattie cardiovascolari, come confermato dall'osservazione di un più stretto rapporto tra alterazioni del diametro dell'arteria brachiale e apnea negli ipertesi rispetto ai non ipertesi. Nieto et al (*loc cit*), analogamente a Ip et al (*loc cit*) ritengono che la disfunzione endoteliale associata all'apnea del sonno possa essere spiegata dall'ipossiemia intermittente e dalla conseguente ri-ossigenazione, che danno luogo ad aumento della produzione di radicali liberi dell'ossigeno, a stimolazione dell'attività simpatica, ad accentuata infiammazione sistemica ed aumentata espressione di molecole di adesione.

Nel commentare i risultati di questi due studi, Imadojemu et al (Imadojemu VA: **Vascular dysfunction in sleep apnea. A reversible link to cardiovascular disease? Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 328**) si pongono alcune domande: 1) la compromissione della vasodilatazione dipendente dal flusso nell'avambraccio è rappresentativa della disfunzione endoteliale in altri settori vascolari? 2) la compromissione della vasodilatazione associata all'apnea del sonno è mediata soltanto dall'endotelio o correlata ad altre funzioni biologiche? 3) le anomalie del circolo periferico rilevate nell'apnea del sonno sono legate all'obesità? 4) quale è il meccanismo mediante il quale l'nCPAP migliora la risposta vascolare? e 5) la disfunzione vascolare associata all'apnea del sonno è una manifestazione dell'aumentato stress ossidativo e/o di una infiammazione sistemica?

### Apnea-ipoapnea ostruttiva del sonno e insufficienza cardiaca

Recenti ricerche hanno dimostrato una significativa associazione tra apnea ostruttiva del sonno (OSA: "obstructive sleep apnea") e insufficienza cardiaca congestizia (ICC) e inoltre una prevalenza fino al 40% di OSA in pazienti con ICC. Queste osservazioni hanno indotto a ritenere non soltanto che alcuni fattori associati all'OSA, come obesità e ipertensione, siano anche associati alla comparsa di ICC, ma anche che contribuiscano alla sua progressione. L'ipossiemia ricorrente, l'ipercapnia e l'inibizione dei baroriflessi conseguente ai ripe-

tuti incrementi notturni di pressione arteriosa, che caratterizzano l'OSA, possono dar luogo ad aumento dell'attività del sistema simpatico che esplica notoriamente un effetto cardiolesivo; d'altra parte l'ipossiemia può indipendentemente esplicare un danneggiamento ossidativo vascolare.

I rapporti tra OSA e ICC sono stati recentemente studiati valutando l'effetto a lungo termine del trattamento dell'OSA con pressione continua positiva per via nasale sulle vie aeree (nCPAP: "nasal continuous positive airway pressure") (Mansfield DR, Collogly NC, Kaye DM et al: **Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 361**). Sono stati esaminati 55 pazienti con OSA da lieve a moderata (indice medio di apnea [AHI] di 28/h) e con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF: "left ventricular ejection fraction") di 35,5% in media; i pazienti sono stati assegnati con criterio random a terapia con nCPAP per tre mesi o a terapia usuale. È stato osservato che il trattamento con nCPAP è stato associato a un 5% di miglioramento dell'LVEF, significativamente maggiore di quello ottenuto nel gruppo di controllo. Inoltre, nei pazienti trattati con nCPAP si è ridotta l'escrezione urinaria e di noradrenalina e sono migliorate le condizioni generali e la qualità di vita; peraltro non sono state notate variazioni della dispnea, della capacità di esercizio fisico e della pressione e della frequenza cardiaca ai risvegli.

Gli autori ritengono che il miglioramento dell'LVEF osservato nei pazienti trattati con nCPAP sia dovuto alla diminuzione dell'attività simpatica, dimostrata dalla riduzione del 42% dell'escrezione urinaria notturna di noradrenalina che, come noto, è correlata al livello plasmatico di noradrenalina, alla frequenza cardiaca media durante il sonno ed alla frammentazione di questo. Viene sottolineato che l'OSA contribuisce all'incremento dell'attività simpatica attraverso l'inibizione della ventilazione, l'ipossiemia e l'ipercapnia. Gli autori osservano che la riduzione dell'ipossiemia a seguito di nCPAP, senza significative modificazioni della pressione e della frequenza cardiaca ai risvegli, induce a ritenere che la diminuzione dell'escrezione urinaria di noradrenalina sia in rapporto alla riduzione dell'ipossiemia piuttosto che a modificazione della frequenza dei risvegli. Gli autori ritengono peraltro che miglioramento dell'LVEF possa essere anche dovuto alla diminuzione della pressione arteriosa prodotta dall'nCPAP, anche se ritengono probabile che il miglioramento della funzione sistolica abbia influito in maniera prevalente rispetto alla riduzione della pressione.

Il mancato miglioramento della massima capacità di esercizio fisico dopo nCPAP viene spiegata dagli autori con l'elevato picco di volume di ossigeno (VO<sub>2</sub>) presentato dai pazienti in condizioni di partenza; questa situazione avrebbe limitato ogni futuro miglioramento.

Gli autori concludono affermando che i risultati ottenuti dimostrano che il trattamento con nCPAP di pazienti con OSA e ICC consente di aumentare la funzione sistolica, ripristina una normale ossiemia durante il sonno, riduce l'attività simpatica e migliora la qualità della vita.

Nel commentare questi risultati Mc Evoy (McEvoy RD: **Obstructive sleep apnea and heart failure. Two unhappy bedfellow. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 329**) si domanda se essi debbano consigliare di eseguire uno screening per l'OSA e un trattamento con nCPAP in tutti i pazienti con ICC.

L'autore rileva in proposito che Mansfield et al (*loc cit*), pur avendo ottenuto con nCPAP buoni risultati sintomatici, non hanno osservato miglioramenti di sonno, astenia, condizioni psicologiche, dispnea e capa-

cità di esercizio fisico. Ciò induce a ritenere che il trattamento con nCPAP riduce la gravità dell'apnea del sonno piuttosto che migliorare la funzione cardiaca. L'autore rileva inoltre la necessità di valutare la funzione diastolica e la congestione venosa polmonare nei pazienti in trattamento con nCPAP; inoltre la mancanza di un gruppo di controllo assegnato a placebo riconosciuta da Mansfield et al (*loc cit*), non consente di valutare appieno le modificazioni dell'equilibrio neuropsichico dei soggetti trattati. L'autore riconosce, peraltro, che è eticamente difficile condurre studi controllati con placebo in questo campo, specialmente se si tratta di pazienti con apnea grave e conclude ritenendo utili ulteriori studi su questi problemi in particolare sulle eventuali differenze tra pazienti con OSA e pazienti con apnea del sonno centrale.

### Controversie sui rapporti tra apnea-ipopnea ostruttiva del sonno e malattie cardiovascolari

La sindrome apnea-ipopnea ostruttiva del sonno (OSA: "obstructive sleep apnea") è stata associata a malattie cardiovascolari fin dalle prime osservazioni su questa condizione. Tuttavia si discute tuttora se l'OSA sia *causa* di danno cardiovascolare oppure si tratti soltanto di un'associazione.

Recentemente stato pubblicato un dibattito su questo problema. È stato sottolineato che molti studi hanno rilevato un'elevata percentuale di OSA in pazienti non selezionati con malattie cardiovascolari e, d'altro canto, un'elevata morbilità cardiovascolare in pazienti con OSA (**Lavie P: Pro: sleep apnea causes cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 147**). L'autore ricorda che OSA e malattie cardiovascolari condividono fattori di rischio simili, come sesso maschile, obesità ed età media, e che rappresentano importanti elementi confondenti nelle ricerche epidemiologiche. Tuttavia recenti studi hanno confermato l'esistenza di un'associazione indipendente tra OSA e cardiopatie, sia in gruppi di soggetti esaminati per ricerche sul sonno che nella popolazione generale; inoltre questi studi hanno trovato appoggio nei positivi risultati ottenuti con la pressione continua per via nasale sulle vie aeree (nCPAP: «nasal continuous positive airways pressure»), che ha consentito di ridurre la pressione arteriosa sia nelle ore diurne che in quelle notturne.

L'autore riassume i noti fattori che si ritiene abbiano un ruolo nell'accrescere il rischio cardiovascolare nei pazienti con OSA: prolungata attivazione del sistema simpatico, variazioni della pressione intratoracica, stress ossidativo e conseguente infiammazione vascolare dovuta ai cicli notturni di ossigenazione/ri-ossigena-

zione. Sono inoltre riportati i risultati degli studi che hanno dimostrato alterazioni della funzione endoteliale (vedi questo numero, pag.503) e aumento dello spessore dell'intima delle carotidi osservati nei pazienti con OSA. Lavie (*loc cit*) conclude affermando che vi sono indicazioni della presenza nei pazienti con OSA di una «cascata di eventi» che danno luogo all'arteriosclerosi e a diverse patologie cardiovascolari.

A queste affermazioni risponde Stragglung (**Stragglung J: Con: sleep apnea does not cause cardiovascular disease. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 148**) rimarcando che nei molti studi condotti negli ultimi anni sui rapporti tra OSA e cardiovasculopatie (in particolare ipertensione) non sempre sono stati accuratamente valutate le potenziali variabili che possono confondere i risultati delle indagini e cita, ad esempio, l'obesità, il fumo di tabacco, l'etanolo, il livello dell'attività fisica e il consumo di caffè; a questo proposito l'autore ricorda che è stato osservato che i pazienti con OSA consumano quantità di caffè tre volte superiori a quella consumata in media da soggetti normali. L'autore afferma che la scienza medica è ricca di suggestive ipotesi che in seguito sono state dimostrate inesatte quando sottoposte a verifica mediante studi randomizzati e controllati. L'autore riconosce peraltro che gli studi finora eseguiti hanno indicato incrementi di pressione arteriosa di breve durata nei pazienti con OSA e che effettivamente l'nCPAP produce una modesta diminuzione pressoria che non dura più di 24 ore e che è più intensa nei pazienti con OSA più grave, ma assente in quelli con OSA da lieve o moderata. Comunque, secondo l'autore, non sappiamo ancora se queste diminuzioni di pressione si prolunghino per qualche settimana oppure si traducano in morbilità e mortalità cardiovascolari nel lungo periodo.

A queste osservazioni risponde Lavie (**Lavie P: Rebuttal from Dr. Lavie: Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 150**) affermando che numerose osservazioni cliniche ed epidemiologiche hanno posto in risalto la presenza di una correlazione tra OSA e malattie cardiovascolari; l'autore riconosce tuttavia che sono necessari ulteriori studi randomizzati e controllati per accertare l'effettiva rilevanza di tale correlazione e il suo impatto nella pratica clinica.

Risponde Stradling (**Stradling J: Rebuttal from Dr. Stradling: Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 150**) ritenendo necessario distinguere associazione da causalità e stabilire se nei pazienti con OSA il rischio cardiovascolari non sia già presente prima della insorgenza della sindrome; fino a che non sarà stabilita con certezza questa correlazione, l'autore non ritiene possa esistere una dimostrazione del ruolo di etiologico dell'OSA nelle malattie cardiovascolari, ma soltanto una frequente associazione.