

Informazioni: dalle riviste

Intolleranza glicidica e malattie cerebrovascolari



Recenti studi hanno dimostrato che una condizione di alterata tolleranza glicidica in soggetti *non* diabetici si associa ad aumentato rischio di malattie cardiovascolari, di mortalità cardiovascolare e anche di mortalità per tutte le cause. Inoltre una recente indagine comprendente 22514 soggetti inclusi in 10 studi europei ha rivelato che la glicemia a 2 ore dal carico di glucosio è un marcatore predittivo di obitus per tutte le cause e per cause cardiovascolari più

efficiente della glicemia a digiuno (**DECODE Study Group; the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med 2001; 161: 397**). Questi studi hanno inoltre indicato che, tra i soggetti nei quali non è stato diagnosticato un diabete, quelli che hanno mostrato un'alterata tolleranza glicidica (IGT: "impaired glucose tolerance") (glicemia da 140 a 199 mg/dL (7,8-11,0 mmol/L alla 2^a ora da un carico di glucosio) avevano una probabilità maggiore del 34% di *obitus* per ictus o per malattia cardiaca a confronto con soggetti con normale tolleranza glicidica; inoltre i soggetti con intolleranza glicidica di tipo diabetico (DGT: "diabetic glucose tolerance") (glicemia ≥ 200 mg/dL ($\geq 11,1$ mmol/L a 2 ore dal carico di glucosio) presentavano una probabilità maggiore del 55% di *obitus* per ictus e cardiopatie rispetto ai soggetti con tolleranza glicidica normale. Si ritiene che i fattori che favoriscono il rischio di cardiovasculopatie nei soggetti con IGT siano ipertensione sistolica, diminuzione di colesterolo-HDL e insulinoresistenza; quest'ultima condizione è caratterizzata da disfunzione endoteliale, infiammazione vascolare, ipertensione, dislipidemia, alterata fibrinolisi e arteriosclerosi accelerata (**Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al. Prevention Conference VI. Diabetes and Cardiovascular Disease Writing Group II. Pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. Circulation 2002; 105: e 138**).

Precedenti studi epidemiologici e sperimentali hanno indicato che un trattamento antiperglicemico di soggetti con IGT e DGT può essere considerato un mezzo per la terapia di pazienti con ictus ischemico o con attacchi ischemici transitori (TIA). Recentemente è stata valutata la prevalenza di IGT e DGT in 98 pazienti con cerebrovasculopatie sintomatiche (**Kerman WN, Viscoll CM, Inzucchi SE, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance following transient ischemic stroke. Arch Intern Med 2005; 165: 227**).

Gli autori hanno rilevato che una condizione di IGT o di DGT è risultata presente in più della metà dei pazienti con recente TIA o ictus ischemico; questi pazienti non avevano una storia clinica di diabete e presentavano una glicemia a digiuno inferiore a 126 mg/dL (<7,0 mmol/L); soltanto la misura della glicemia a 2 ore dal carico di glucosio ha consentito di rivelare la presenza di una intolleranza glicidica.

Kerman et al (*loc cit*) ritengono che i risultati delle prove di tolleranza glicidica da loro eseguite indichino un'anomalia del metabolismo glicidico comparsa *prima* dell'evento cerebrovascolare e non già una risposta metabolica a questo evento; ciò perché le prove di tolleranza glicidica sono state effettuate almeno tre settimane dopo l'evento cerebrovascolare, cioè dopo un periodo di tempo che può considerarsi adeguato a risolvere l'infiammazione e lo stress che possono stimolare la produzione di ormoni controregolatori; inoltre la maggioranza dei pazienti esaminati aveva ripreso la sua normale attività fisica prima dell'esecuzione della prova di tolleranza.

Gli autori ritengono che i risultati da loro ottenuti indichino che l'IGT nei pazienti con ictus o TIA rappresenta un fattore di rischio di ricorrenza cerebrovascolare suscettibile di controllo, come del resto dimostrato dagli studi che hanno indicato che l'iperglicemia può essere ridotta e può essere ridotto anche il rischio cardiovascolare sia con mezzi farmacologici che con adeguate modificazioni delle abitudini di vita.

Possibilità di terapia del vaiolo

Dopo l'eradicazione del vaiolo resa nota dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 1980 (**WHO Declaration of global eradication of smallpox. Weekly Epidemiol Res 1980; 55: 145**) e la conseguente interruzione della vaccinazione, larghi settori della popolazione mondiale si sono trovati senza protezione contro un'infezione da *Variola major* eventualmente diffusa a scopo bellico o terroristico. Sono stati pertanto proposti vari progetti intesi a proteggere le popolazioni dalla diffusione del virus e, contemporaneamente, sono stati intrapresi studi sulla biologia del virus e su nuove possibilità di terapia (**Brennan JG, Henderson DA. Diagnosis and management of smallpox. N Engl J Med 2003; 346: 1300**).

Le ricerche sono state indirizzate ai fattori di accrescimento simili al fattore di accrescimento dell'ectoderma (EGF: "epidermal growth factor") presenti nel virus del vaiolo e che facilitano la patogenesi dell'infezione virale. Nel corso di studi sulla delezione dei geni per questi fattori è stato osservato che un fattore di accrescimento del virus vaccinico (VGF) e il virus vaccinico correlato al virus del vaiolo contribuiscono alla virulenza e che l'inattivazione di questi fattori riduce la proliferazione virale. È stato inoltre rilevato che un fattore di accrescimento del vaiolo (SPGF: "smallpox growth factor") per stimolare le cellule dell'ospite si avvale di un recettore, denominato ErbB-1, che appartiene alla superfamiglia di recettori tirosin-chinasi (**Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. Nat Rev Mol Cell Biol 2001; 3: 127**). Questi recettori contengono un dominio extracellulare che fissa il ligando, un segmento transmembrana e un dominio costituito da una protein-tirosin-chinasi (PTK) intracellulare. Questi recettori hanno grande importanza nel regolare la funzione di fattori di accrescimento, come EGF, fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α : "tumor necrosis factor- α "), epiregulina, amfiregulina e neuregulina. Questi studi hanno indotto a ritenere che l'inibizione della via metabolica del recettore tirosin-chinasi di ErbB-1 possa bloccare l'infezione da virus del vaiolo, come di altri orthopoxvirus.



Recentemente sono state studiate molecole di basso peso molecolare capaci di inibire ErbB-1 e quindi di fungere come agenti antivirali contro il vaiolo (Yang H, Kim SK, Kim M et al. **Antiviral chemotherapy facilitates control of poxvirus infections through inhibition of cellular signal transduction. J Clin Invest 2005; 115: 379**).

È stato così identificato un inibitore costituito da 4-anilinochinazolina denominato CI-1033 che esplica un effetto bloccante su SPGF. In tal modo questo nuovo metodo di chemioterapia antivirale si distingue dagli altri metodi oggi in uso che sono diretti contro i virus patogeni, perché rappresenta una nuova strategia terapeutica diretta verso la cellula dell'ospite; secondo gli autori ciò rende, fra l'altro, difficile lo sviluppo di farmacoresistenza. Inoltre gli inibitori di ErbB-1 possono bloccare ligandi, immunologicamente distinti, verso vari membri della famiglia di ErbB PTK.

Secondo gli autori rimane da stabilire se l'uso dell'inibitore CI-1033 possa essere sufficiente per il controllo dell'infezione vaiolosa. Essi tuttavia ritengono che nell'infezione naturale, come anche nell'eventuale uso bioterroristico, la dose di virus che viene in contatto per inalazione con l'uomo è di gran lunga inferiore a quella usata nei loro esperimenti sugli animali. Comunque Yang et al (*loc cit*) stimano che siano necessari ulteriori studi per valutare l'efficacia di questa nuova strategia terapeutica da seguire dopo il contagio. Gli autori hanno osservato che CI-1033 potenzia la risposta delle cellule T, riducendo la sintomatologia dell'infezione; ciò induce a ritenere che questo inibitore sia utile anche nel trattamento delle complicanze della vaccinazione contro il vaiolo e, a questo fine, potranno essere utili altri inibitori di ErbB-1.

Gli autori osservano che, oltre i poxvirus, anche il virus dell'epatite B (HBV) e il virus di Epstein-Barr (EBV) elaborano fattori che influenzano la trascrizione di ErbB-1. Inoltre, anche virus tumorali a RNA utilizzano segnali di ErbB-1 e sono stati osservati recettori funzionali per EGF necessari allo sviluppo di reovirus e citomegalovirus (Wang X, Huang SM, Chiu ML, et al. **Epidermal growth factor receptor is a cellular receptor for human cytomegalovirus. Nature 2003; 427: 456**). Secondo gli autori, questi reperti inducono a pensare che molteplici infezioni virali possano essere associate a un meccanismo che comprende un sistema di segnali biologici regolati da ErbB. Le cellule epiteliali, che esprimono – costitutivamente o inducibilmente – recettori ErbB, rappresentano le sedi della replica virale e probabilmente l'inibizione di ErbB potrà avere una più ampia applicazione nelle malattie infettive virali, oltre a quelle da poxvirus), consentendo nuove strategie di prevenzione e di trattamento.

Nel commentare questi risultati, Fauci e Challberg (Fauci AS, Challberg MD. **Host-based antipoxvirus therapeutic strategies: turning the tables. J Clin Invest 2005; 115: 231**) rilevano che la strategia terapeutica indicata da Yang et al (*loc cit*) può aprire la via allo studio della possibilità di interferire nei meccanismi della replica virale e dell'estruzione del virus dalla cellula, rendendo meno probabile lo sviluppo di farmacoresistenza. Gli autori ritengono inoltre che questa nuova strategia possa assumere significato di terapia antivirale "universale", per lo meno verso i poxvirus.

Flora batterica periodontale e rischio arteriosclerotico

Numerosi studi epidemiologici hanno indicato una correlazione tra periodontopatie e malattie cardiovascolari basandosi su dati clinici, radiologici e sulle condizioni locali dentarie. Recentemente è stata posta l'attenzione alla flora microbica presente nelle infezioni paraodontali per verificare l'ipotesi secondo la quale queste infezioni predispongono alla progressione dell'arteriosclerosi carotidea e all'incidenza di ictus, infarto miocardico e mortalità cardiovascolare (Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, et al. **Periodontal microbiota and carotid intima-media thickness. The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). Circulation 2005; 111: 576**). In questo studio è stata esaminata la flora microbica presente nell'ambiente sottogengivale e cioè quella che è etiologicamente correlata alla periodontite. Gli autori hanno studiato il rapporto tra la presenza dei microbi isolati e lo spessore medio-intimale carotideo con particolare riguardo: 1) al carico microbico presente nel paraodonzio, 2) ai microrganismi specificamente associati etiologicamente alla periodontite e 3) alla prevalenza di determinate specie microbiche nell'ambiente ecologico. Le specie studiate sono state: 1) quelle etiologicamente responsabili di periodontite o pure frequentemente rinvenute nelle periodontiti.

(*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola*), 2) quelle considerate associate a periodontopatie (*Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Micromonas micros*, *Campylobacter rectus*, *Eikenella corrodens* e 3) quelli associate a condizioni periodontali normali (*Veillonella arvensis*, *Actinomyces naeslundii*). Gli autori hanno inoltre considerato le condizioni sociali e i fattori di rischio cardiovascolare dei soggetti esaminati.



Complessivamente sono stati studiati 1056 soggetti di cui 841 con dentatura ancora presente; in 737 persone è stata eseguita un'ecografia carotidea per valutare lo spessore medio-intimale e sono stati eseguiti prelievi su placche sottogengivali; inoltre sono state effettuate misure della proteina C-reattiva (CRP) e dei leucociti.

Gli autori hanno osservato una correlazione positiva e indipendente tra spessore medio-intimale carotideo e carica complessiva batterica gengivale; tale correlazione rafforza l'ipotesi secondo la quale le infezioni del cavo orale possono contribuire alla morbilità cardiovascolare e induce a sospettare che l'accelerazione del processo arteriosclerotico rappresenti il possibile meccanismo che collega le infezioni croniche con le malattie cardiovascolari. Gli autori hanno osservato che solamente la presenza di alcuni determinati patogeni, che si ritiene siano specificamente responsabili di infezioni gengivali, è risultata in correlazione con la misura dello spessore medio-intimale carotideo; ciò significherebbe che tale rapporto non dipende da cattive condizioni igieniche orali, ma specificamente dalla presenza di determinati patogeni. È stato inoltre rilevato che i valori di CRP non sono risultati aumentati in rapporto all'aumento della carica batterica periodontale, ma che soltanto i valori dei leucociti hanno presentato una tendenza all'aumento con l'aumento della carica batterica e dello spessore medio-intimale carotideo. Secondo gli autori ciò potrebbe

indicare una responsabilità etiologica diretta di alcune specie batteriche e, inoltre, dimostrare una patogenicità specifica verso i tessuti paraodontali che può essere estesa alle strutture vascolari, attraverso il rilascio di citochine, le ripetute batteriemie e una risposta infiammatoria generale.

Per l'identificazione delle specie batteriche gli autori si sono avvalsi di un tecnica di ibridazione DNA-DNA che hanno ritenuto preferibile allo studio sierologico degli anticorpi specifici, poiché, con questo mezzo, non è possibile evitare la variabilità della risposta immunitaria dell'ospite; per contro la tecnica di ibridazione consente di identificare le specie batteriche indipendentemente dalle condizioni di malattia. Gli autori riconoscono che la misura contemporanea della carica batterica e dello spessore mediointimale carotideo non consente di definire la sequenza temporale tra i due parametri e ritengono possibile che le modificazioni della carica batterica periodontale da loro osservate siano conseguenza dell'effetto dei altri fattori di rischio non valutati. Concludendo, gli autori affermano che i risultati ottenuti inducono a ritenere che il danno arteriosclerotico possa essere ridotto mediante un controllo selettivo della flora batterica periodontale.

Gli autori osservano che l'entità dell'aumento dello spessore mediointimale da loro rilevato è in accordo con i valori che sono stati ritenuti significativi in precedenti ricerche nelle quali è stato dimostrato che una differenza di 0,03 mm di spessore mediointimale carotideo si associa a un aumento di 15 mmHg di pressione arteriosa sistolica (Zureik M, Touboul PJ, Bonithon-Kopp C, et al. *Cross-sectional and 4-year longitudinal association between brachial pulse pressure and common carotid intima-media thickness in a general population: the EVA study. Stroke* 1999; 30: 350) e anche con l'osservazione che una differenza di 0,04 mm di spessore mediointimale carotideo equivale a una differenza di 10 anni di età in soggetti esenti da placca arteriosclerotica (Ando F, Takekuma K, Niino N, et al. *Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT): influence of local plaque on the relationship between IMT and age. J Epidemiol* 2000; 10: 510).

Controllo della frequenza o controllo del ritmo nella fibrillazione atriale

La modalità di trattamento della fibrillazione atriale (FA) sono essenzialmente due: il controllo del ritmo, inteso a ripristinare e mantenere un ritmo normale e il controllo della frequenza cardiaca, inteso a controllare la frequenza ventricolare mediante farmaci bloccanti il nodo atrioventricolare. Nel caso del controllo del ritmo, la cardioversione, ottenuta elettricamente o farmacologicamente, è seguita da farmaci antiaritmici per mantenere normale il ritmo. Nel caso del controllo della frequenza, ai farmaci bloccanti il nodo atrioventricolare si associa un trattamento anticoagulante per prevenire eventi tromboembolici o ictus ischemico. È noto che i farmaci antiaritmici consentono la riduzione dei sintomi, l'aumento della tolleranza allo sforzo e la riduzione del rischio complessivo di obitus. Tuttavia questi farmaci non sono scevri di rischio, potendo esplicare effetti

pro-aritmici ed effetti tossici non cardiaci (Saxonhouse SJ, Curtis AB. *Risks and benefits of rate control versus maintenance of sinus rhythm. Am J Cardiol* 2003; 91 (suppl): 270). Per questi motivi molti pazienti con FA sono trattati con farmaci che consentono il controllo della frequenza e tuttora si discute su quale trattamento sia preferibile.

Recentemente, al fine di confrontare il controllo del ritmo con il controllo della frequenza nella terapia della FA, è stata condotta una meta-analisi dei risultati ottenuti in cinque studi controllati che hanno incluso complessivamente 5239 pazienti (38% donne) di età media di 69 anni; il 67% di questi soggetti presentava una storia di ipertensione e il 28% una storia di insufficienza cardiaca; il periodo di controllo è variato da 1 a 3,5 anni (de Denus S, Sanoski CA, Carlsson J, et al. *Rate vs rhythm control in patients with atrial fibrillation. A meta-analysis. Arch Intern Med* 2005; 165: 258).

Dai risultati ottenuti gli autori ritengono di poter affermare che, nella maggioranza dei pazienti con FA persistente o ad alto rischio di FA ricorrente, il controllo del ritmo non offre significativi vantaggi, in relazione alla sopravvivenza, rispetto al controllo della frequenza cardiaca, che, nei pazienti ad alto rischio di eventi tromboembolici, sia associato a terapia anticoagulante. Pertanto gli autori ritengono che il trattamento con farmaci antiaritmici per il controllo del ritmo, sia da considerare di seconda linea e limitato a quei pazienti in cui non si è raggiunto il controllo della frequenza e che presentano un miglioramento sintomatico dopo il ripristino del ritmo sinusale. Gli autori riconoscono, tuttavia, che i risultati ottenuti dalla meta-analisi non hanno raggiunto la significatività statistica e che quindi si rendono necessari ulteriori studi. Riconoscono inoltre che questi risultati contraddicono alla comune convinzione che il ripristino e il mantenimento del ritmo sinusale sia superiore al controllo della frequenza ventricolare. Secondo gli autori ciò può spiegarsi, in primo luogo, con il potenziale effetto pro-aritmico e la potenziale tossicità non cardiaca dei farmaci antiaritmici, che sono stati documentati in tre dei cinque studi esaminati e che hanno frequentemente reso necessaria l'interruzione della terapia. In secondo luogo gli autori rilevano che l'efficacia dei farmaci antiaritmici nel mantenere il ritmo sinusale potrebbe essere sovrastimata dalla eventuale presenza di FA parossistica asintomatica e che probabilmente futuri sviluppi di nuovi farmaci più efficaci e delle procedure di ablazione potranno rendere preferibile il controllo del ritmo.

Gli autori riconoscono alcune limitazioni alla loro analisi, dovute essenzialmente al fatto che i risultati ottenuti non possono essere extrapolati ai pazienti con FA parossistica e a basso rischio di ricorrenze, a quelli a rischio di eventi tromboembolici e a quelli con insufficienza cardiaca. Un'altra limitazione, riconosciuta dagli autori, è data dal tipo di studi esaminati che sono stati tutti di tipo "aperto" e quindi con possibilità di errore interpretativo.

Gli autori concludono ritenendo che la meta-analisi da loro eseguita indichi che, nei pazienti con FA persistente o ricorrente, la terapia mirante al controllo della frequenza cardiaca, associata a terapia anticoagulante nei soggetti a rischio tromboembolico, sia per lo meno equivalente alla terapia mirante al ripristino e al mantenimento del ritmo sinusale.