



La Medicina della Complessità

BPCO e comorbidità

a cura di

Gian Franco Gensini

Leonardo M. Fabbri

Massimo Fini

Carlo Nozzoli



LA medicina
DELLA complessità - 1



La medicina della complessità

– 1 –

La medicina della complessità

Comitato scientifico

Gian Franco Gensini, Leonardo M. Fabbri, Massimo Fini e Carlo Nozzoli

Hanno collaborato

B. Beghè, A. Bussotti, A. Cesario, L. Corbetta, F. Luppi, P.A. Modesti, F. Pieralli e C. Vitale

La medicina della complessità

BPCO e comorbidità

a cura di

Gian Franco Gensini

Alfredo Cesario

Leonardo M. Fabbri

Massimo Fini

Fabrizio Luppi

Cristiana Vitale

Firenze University Press

2010

La medicina della complessità : BPCO e comorbidità / a cura di
Gian Franco Gensini, Leonardo M. Fabbri, Massimo Fini, Carlo
Nozzoli. – Firenze : Firenze University Press, 2010.
(La medicina della complessità ; 1)

<http://digital.casalini.it/9788864532097>

ISBN 978-88-6453-205-9 (print)

ISBN 978-88-6453-209-7 (online)



Progetto grafico di Alberto Pizarro Fernández

© 2010 Firenze University Press
Università degli Studi di Firenze
Firenze University Press
Borgo Albizi, 28, 50122 Firenze, Italy
<http://www.fupress.com/>

Printed in Italy

Sommario

Perché questa collana?	vii
Capitolo 1	
La complessità in medicina	9
La complessità del paziente	12
Bibliografia	16
Capitolo 2	
Il malato 'complesso'	17
Considerazioni conclusive	33
Bibliografia	33
Capitolo 3	
La broncopneumopatia cronica ostruttiva e le sue comorbidità extrapolmonari	37
3.1 Introduzione	37
3.2 Interessamento polmonare in corso di BPCO	41
3.2.1 Fattori di rischio della BPCO	41
3.2.2 Infiammazione broncopolmonare nella BPCO	45
3.2.3 Trattamento della BPCO	52
3.2.4 Trattamento della BPCO in fase di stabilizzazione clinica in rapporto alla gravità della stessa	58
3.3 Comorbidità extrapolmonari della BPCO	64
3.3.1 BPCO e infiammazione sistemica	64
3.3.2 BPCO e scompenso cardiaco	67
3.3.3 BPCO e patologie vascolari periferiche e coronariche	70
3.3.4 BPCO e osteoporosi	77
3.3.5 BPCO e patologie del muscolo scheletrico	80

VI Gian Franco Gensini, Cristiana Vitale, Alfredo Cesario, Massimo Fini, Fabrizio Luppi, Leonardo M. Fabbri

3.3.6	BPCO e nefropatie croniche	82
3.3.7	BPCO e cancro polmonare	84
3.3.8	BPCO obesità, sindrome metabolica e diabete	87
3.3.9	Trattamento delle comorbidità extrapolmonari della BPCO	89
3.3.10	Trattamento delle comorbidità extrapolmonari avvalendosi dei farmaci utilizzati per il trattamento della BPCO	89
	Bibliografia	94

Perché questa collana?

Gian Franco Gensini

La medicina ha coniato il concetto di ‘malattia’ e aderisce a questo concetto nella sua attività. Il ragionamento diagnostico assume così le caratteristiche del riconoscimento di un’impronta digitale: si ricercano i punti di identità fra malattia conosciuta e situazione clinica del paziente e, quando i punti di identità superano un certo numero, si definisce la diagnosi. Tuttavia il singolo malato – potenzialmente sempre, ma in particolare oggi con il progressivo invecchiamento della popolazione – si può presentare con un quadro clinico complesso in rapporto alla coesistenza di più condizioni morbose. Questo complica e rende più difficile, e talora impossibile, il processo di identificazione di una di queste malattie con la condizione del paziente.

La complessità è un tema che sostanzialmente non è al momento presente in modo organico nella formazione curricolare e post-curricolare. Tuttavia essa è ben presente nell’elenco delle problematiche all’attenzione del Servizio sanitario nazionale e lo è, fortunatamente, nella sensibilità dei medici che hanno un’attenzione complessiva per il loro paziente. Affrontare questo problema appare oggi doveroso.

Tutti coloro che praticano, o comunque conoscono, la geriatria sanno bene che oggi quasi sempre le persone che si rivolgono a queste cure hanno superato di gran lunga quella linea dei 65 anni che un tempo veniva considerata l’inizio della vecchiaia. Questo certamente ha cambiato le cose in quanto la lettura della complessità può essere molto più articolata. Sicuramente i medici che affrontano pazienti complessi devono trovare una strada, anche quando questa strada va cercata passo passo come in un campo minato. Riflettere sulla complessità è innanzitutto un bisogno della nostra attività perché, spesso i tentativi di esplicitare e condividere questi problemi con esperti specifici di profilo elevato rappresentano istanze utili per cercare di decodificare gli elementi della complessità senza perdere la ricchezza dell’insieme. Dobbiamo perciò, con vera umiltà, cercare di condividere un percorso per cui mancano riferimenti solidi e in cui, tuttavia, la robustezza delle compe-

VIII Gian Franco Gensini

tenze dei diversi autori potranno produrre elementi di orientamento utili in una collana che si articolerà in una serie di contributi tematici, sempre uniti dal *fil rouge* dei concetti portanti della complessità. Un grazie a tutti coloro che hanno accettato questa sfida – perché una sfida lo è realmente – nell’augurio che ciò possa arricchirci, *anche solo di poco e in lenta progressione*, di una migliore capacità di affrontare il tema quotidiano, ma paradossalmente poco presente, della complessità nelle persone ammalate.

La complessità in medicina

Gian Franco Gensini



Figura 1. Bungee jumping

La prima immagine che offriamo rappresenta il bungee jumping (figura 1): un salto, legati a un cavo elastico, da ponti o altre strutture elevate. Questo rappresenta uno degli sport più pericolosi al mondo ma la verità, come molti sanno, è che il modo più sicuro per viaggiare è prendere un volo di linea, mentre il modo meno sicuro di vivere è saltare dai ponti, scalare le montagne

o essere affidato alle cure di un sistema sanitario. Questo è il livello di rischio della sanità (figura 2). L'aereo nell'immagine successiva (figura 3) è il B17, che determinò la supremazia aerea degli Stati Uniti nella Seconda guerra mondiale, ma la cui storia, prima di essere adottato dall'esercito degli Stati Uniti, vide un momento assai difficile, funestato da un incidente, con la sua caduta

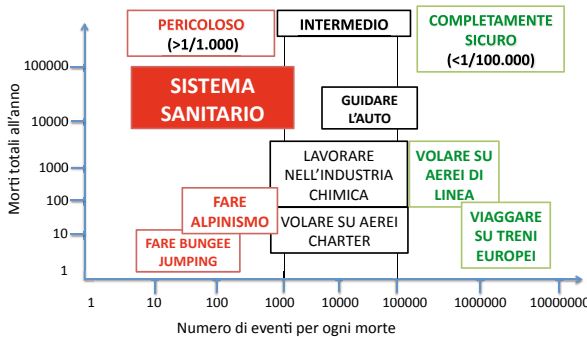


Figura 2. Il livello di rischio della sanità

Complessità

Da Wikipedia, l'enciclopedia libera.

Il termine **complessità** è ambiguo perché molto ricco di significati e di riferimenti inter- e trans-disciplinari nonché di differenti utilizzi nel linguaggio colloquiale, dove la sua connotazione assume valori positivi o negativi in funzione del contesto. Il termine si contrappone direttamente al concetto di **semplicità**. Il principale uso scientifico del termine è come sinonimo di **teoria della complessità**. Seth Lloyd, fisico del MIT e del Santa Fe Institute, nei primi anni '90 classificava trentadue esempi di situazioni che venivano dagli uni o dagli altri definite complesse.

Il concetto è venuto affermandosi negli ultimi decenni sotto la spinta dell'informaticizzazione e grazie alla crescente inclinazione, nell'indagine scientifica, a rinunciare alle assunzioni di **linearità** nei **sistemi dinamici** per indagarne più a fondo il comportamento.

Figura 5. Pagina di Wikipedia sul termine complessità

La definizione di complessità, in generale, si riferisce all'antiteticità rispetto alla semplicità. La semplicità in medicina riesce difficile da immaginare. Un'analisi approfondita di ogni quadro clinico non può non ravvedere, in grado diverso, elementi di complessità. Si consideri questa affermazione citata su Wikipedia (figura 5) e in molte altre fonti: «Se si potesse definire la complessità in maniera chiara ne emergerebbe che il termine non sarebbe più complesso».

Secondo noi, un modo appropriato di affrontare il tema della complessità è partire dal genoma. Si era ritenuto che dal momento dell'individuazione della sequenza completa del genoma umano sarebbe stato agevole affrontare le malattie più comuni con ottima probabilità di individuarne le cause. Così non è stato, e la necessità di analizzare la complessità ha condotto all'approfondimento dello studio del genoma.

La medicina ha a che fare con i fenomeni, non con i genomi. Sir Francis Galton è stato uno scienziato eclettico e va citato perché aveva aperto un laboratorio antropometrico per misurare e valutare attentamente tutta una serie di parametri del corpo umano, allora misurabili: peso, altezza, forza muscolare, acuità visiva e uditiva. È stata sua, alla fine del 1800, l'istituzione di un laboratorio in grado di valutare e definire il fenomeno delle persone, in base alle caratteristiche misurabili all'epoca (5).

Oggi serve sottolineare che il fenomeno umano è un progetto importante. Quando parliamo di biobanche, l'aspetto più complesso non è la conservazione dei campioni, cioè la refrigerazione, ma è la serie di elementi che si collocano in relazione con il campione e in base ai quali poi riusciamo a dare un significato a quello che troviamo nel campione.

Lo *Human Phenome Project*, presentato in un articolo di «Nature Genetics» (6), è considerato come un avanzamento fondamentale per analizzare, al di là del genoma, quella che può essere una rete fenomeno-genoma. La possibilità di ottenere elementi significativi può consentire di costruire dei sistemi molto complessi, ma che sono in grado di tentare il passaggio da una scienza riduttiva a una biologia integrativa. Il recupero dell'elemento fenotipico insieme

a quello genotipico è valido anche solo perché – com'è noto, ma possiamo citare una *Shattuck lecture* (7) – il contributo alla morte prematura viene per il 30% dalla predisposizione genetica e per il 40% da aspetti comportamentali.

Vi è tuttavia un ulteriore aspetto: l'epigenetica. Essa contempla una serie di elementi che, a parità di corredo genetico, possono determinare una trascrizione molto diversa e quindi fenotipi altrettanto diversi (8). Un esempio tipico è quello dell'aneurisma dell'aorta addominale, che ha una forte caratterizzazione genetica e in cui l'epigenetica, ad esempio la metilazione da parte dei vari componenti del ciclo dell'omocisteina, può determinare la differenza fra una condizione tranquilla e una ad altissimo rischio.

La realtà è che a distanza di dieci anni dall'annuncio di Bill Clinton che era stato completato sequenziamento del genoma, la medicina non ha ancora visto gran parte dei benefici promessi.

La complessità del paziente

Chi subisce in prima persona i problemi connessi con la nostra affezione per le ontologie è il paziente. La medicina le ha sempre amate e le ama tuttora. La definizione della diagnosi di un paziente trova un momento di sintesi mirabile laddove crea l'identificazione fra una serie di elementi clinici e una malattia. Tuttavia, le ontologie sono state prodotte dalla cultura medica, sono artefatti. Il termine «artefatto» ha assunto un significato negativo, ma impropriamente. In realtà, si tratta di costruzioni complesse che spesso, pur create per individuare gli elementi caratteristici e distintivi di una condizione morbosa, sono assai lontani dalla realtà del singolo ammalato.

Vi sono elementi che oggi ci fanno capire quanto una tassonomia spinta in senso ontologico ci allontani dalla realtà della singola persona ammalata con la sua complessità. L'approccio che è inevitabile seguire nella complessità è l'approccio di sistema, perché la sola analisi delle singole componenti tende a costruire una serie di verità che non necessariamente rimangono tali quando i vari elementi vengono considerati nel loro insieme.

In questo senso è utile considerare qualche dato epidemiologico elementare: in Toscana il 9% della popolazione ultra 65enne ha oggi almeno tre condizioni morbose croniche. L'attenzione al rapporto tra comorbidità ed età ci porta dunque alla semplice constatazione del suo incremento. Una o più gravi comorbidità si presentano nel 50% della popolazione oltre gli 85 anni. Come valutare la comorbidità? Lo si può fare in molti modi: semplicemente contando le malattie, oppure utilizzando l'indice di Charlson o una serie di altri indici.

È interessante rivedere l'articolo originale di Mary Charlson del 1987 (9) in cui si considerano una serie di elementi e si osserva come all'aumentare delle comorbidità l'andamento clinico vada nettamente peggiorando. In questa analisi delle comorbidità vi sono vari elementi che danno un valore 1,

l'emiplegia o i disturbi renali che danno un valore 2, il tumore metastatico o l'HIV un valore 6, e così via; ciò aveva senso quando l'indice è stato generato ma, storicamente, oggi si è profondamente modificato, perché con l'impiego degli agenti antiretrovirali probabilmente per l'HIV il valore può essere 1 o al di sotto di 1.

La medicina, nell'operatività quotidiana, si muove per processi snelli ed essenziali. In realtà, come riportato in un volume curato insieme al sottoscritto da Drupi e Motterlini sulla dimensione cognitiva dell'errore in medicina, si analizzava la possibilità di ottenere la definizione clinica appropriata di un paziente mediante una serie di elementi (10).

Immaginate un paziente che viene ricoverato per un attacco cardiaco. Il medico che lo segue deve stabilire se includerlo fra i pazienti ad *alto* o a *basso* rischio, che ricevono trattamenti differenti. Il paziente è ad alto rischio se la sua vita è in pericolo reale e imminente (nei giorni immediatamente successivi all'attacco cardiaco), e richiede pertanto interventi più urgenti e dispendiosi. In una situazione del genere, presso il Medical Center di San Diego in California – dove è stato condotto lo studio originale – è previsto che si raccolgano e si impieghino ben diciannove diversi dati clinici per la classificazione del paziente. Dato il numero di variabili coinvolte, è evidente che una classificazione di questo tipo è piuttosto difficile da ottenere a mente. Diversi metodi statistici permettono di integrare in modo opportuno le informazioni in gioco.

Nella pratica, la medicina non utilizza questi metodi, ne utilizza di più semplici. Uno score del rischio è un approccio possibile (11), ma essendo a questo punto la complessità di una qualità diversa è la decisione in medicina che rappresenta l'elemento centrale. Per quanto abbiamo una serie di evidenze, abbiamo gli elementi dell'obiettività e dell'analisi, la condizione in cui si prende una decisione è costantemente di incertezza: un vecchio medico diceva che il medico più bravo è quello che sbaglia meno nello stimare i livelli di probabilità relativi ai diversi elementi di una condizione clinica.

Naturalmente oggi vi sono elementi fattuali ed elementi valutativi che sono legati alla persona del medico e la possibilità di avere, in condizioni di incertezza, una serie di elementi che portano a decisioni appropriate determina la qualità delle cure. Sulla base della medicina delle evidenze, il clinico dovrebbe individuare il problema preminente in una condizione clinica, porre quindi la domanda appropriata, ricercare e rintracciare l'evidenza appropriata e applicare appropriatamente le evidenze che sono state trovate.

In realtà le caratteristiche del medico oggi derivano essenzialmente da tre elementi: la competenza clinica, la capacità di dialogare con gli altri esperti e quella di lavorare in squadra. Oggi nessuna delle materie può consentire il livello di competenza necessario per affrontare tutti i diversi problemi che si pongono, e serve quindi colloquiare con chi detiene competenze più approfondite nelle altre specialità e poi lavorare in squadra.

Una considerazione finale può trarre spunto da un articolo che è stato pubblicato tre anni fa sul *New York Times*: «*The poisonous cocktail of multiple drugs*». Esso riprende un articolo pubblicato sul giornale «*Emergency Medicine*» (12), che riporta il caso di una signora di 78 anni che aveva avuto un grave malore nel suo appartamento, dove era stata trovata priva di sensi da un vicino. La sua storia medica comprendeva i seguenti elementi: ipertensione, malattia coronarica, fibrillazione atriale, scompenso cardiaco, osteoartrite, un processo di raffreddamento intercorrente e tosse produttiva. I farmaci che assumeva erano: betabloccanti, digitale, coumadin, furosemide, statina, aspirina, inibitori della cicloossigenasi-2, antidepressivi, diazepam, ciprofloxacina e ibuprofen. Come sappiamo, questa non è affatto una situazione limite: anzi, è assolutamente frequente trovarla. Ebbene, questa polifarmacia era realmente un «cocktail velenoso» perché diversi di questi farmaci, e cioè il coumadin, l'aspirina, gli inibitori della cicloossigenasi-2, la ciprofloxacina e l'ibuprofen interagivano tra loro, determinando una condizione di rischio emorragico. La signora aveva avuto un sanguinamento gastrico acuto per un'ulcera gastrica che aveva determinato anemia grave e perdita dei sensi. Serve allora domandarsi cosa possa essere accaduto, quale ulteriore complessità fosse emersa in questo caso: la risposta sta nel fatto che la signora aveva consultato una serie di medici i quali, indipendentemente l'uno dall'altro, avevano contribuito a creare questa polifarmacia. La paziente fortunatamente si riprese dopo la trasfusione di due unità di sangue e, tornata a casa, sospese alcuni farmaci e seguì il consiglio che le era stato dato di contattare l'internista e lo psichiatra/psicologo per una possibile revisione della sua terapia. Non vi è dubbio che per pazienti anziani la 'polifarmacia' è spesso necessaria, ma deve essere fatta utilizzando i farmaci appropriati, valutando accuratamente i loro singoli effetti e le possibili interazioni.

In sintesi, esistono già articoli che ci propongono un approccio multidimensionale alla complessità, ma non dobbiamo dimenticare che siamo in un'epoca in cui la letteratura terziaria, con linee guida basate sulle evidenze di buona fattura, ci propone riferimenti solidi per pazienti affetti da una singola condizione morbosa, mentre l'esperienza clinica quotidiana ci propone assai frequentemente condizioni multiple. Questa contraddizione tra linee guida per condizioni elementari e realtà cliniche complesse pone problemi di soluzione assai difficile: ad esempio, quali linee guida avrebbero dovuto seguire i medici per il trattamento della signora che aveva contemporaneamente sei patologie?

Quando parliamo di comorbidità è implicita la decisione su quale sia la morbidity e quali le comorbilità, il che è non solo arbitrario ma soggetto a cambiamenti nel corso di un ricovero, anche breve. Ad esempio, il problema di un paziente ricoverato con una fibrillazione atriale a 150 di frequenza è l'aritmia, con le conseguenze emodinamiche e il rischio embolico connessi.

Dopo la cardioversione con una dose anche modesta di farmaci antiaritmici, il suo problema dominante diventa la condizione che ha determinato la comparsa della fibrillazione atriale come una pericardite, una valvulopatia, un'ipertensione mal controllata o un'ipertiroidismo.

In questo senso l'articolo di Valderas e coll. offre eccellenti spunti di riflessione. I termini di comorbidità, multimorbidità, carico totale di malattia e complessità hanno definizioni pragmatiche che possono essere riprodotte graficamente (13) (figura 6) come insiemi ed elementi in grado di rappresentare la complessità e le sue articolazioni.

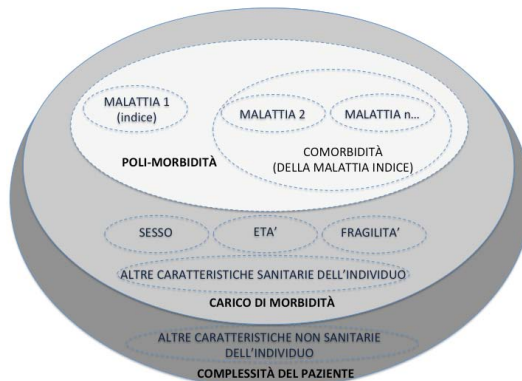


Figura 6. Polimorbidità e complessità

La difficoltà del clinico nell'affrontare il paziente con condizioni cliniche multiple è stata ben affrontata da Tinetti e collaboratori in un articolo (14) in cui si tratteggia con chiarezza il problema della gestione clinica di pazienti per cui si renderebbe necessario seguire le indicazioni di due o più linee guida con la conseguenza in termini di compatibilità e di scelta da affrontare che logicamente ne deriva. L'obiettivo che ci siamo posti dando vita al lavoro collaborativo sulla medicina della complessità è quello di individuare delle linee di sviluppo e di ulteriore impegno per tentare di offrire ai colleghi e a noi stessi una chiave di lettura paradigmatica ed efficace della complessità, o meglio delle complessità, della medicina. Queste rappresentano oggi elementi costanti del lavoro clinico, e il medico le affronta spesso in modo semplificativo. Obiettivo dichiarato di questo percorso che proponiamo è di individuare gli elementi in grado di offrire supporto e riferimento al clinico nel suo lavoro quotidiano in rapporto alle complessità, con lo scopo di far sì che la 'medicina personalizzata' possa essere sempre più largamente offerta alle persone ammalate, portatrici oggi il più delle volte non di singole malattie, ma di condizioni cliniche complesse.

Bibliografia

1. Leape LL. A systems analysis approach to medical error. *J. Eval. Clin. Pract.* 1997; 3, 213.
2. Haynes AB et al. A Surgical Safety Checklist to Reduce Morbidity and Mortality in a Global Population. *N Engl J Med.* 2009; 360:491-499.
3. Surgical safety checklist WHO: <<http://www.who.int/patientsafety/safesurgery/en/>> ultimo accesso 5 Dicembre 2010.
4. Wikipedia: <<http://it.wikipedia.org/wiki/Complessità>> ultimo accesso 5 Dicembre 2010.
5. Galton F. Co-relations and their measurement, chiefly from Anthropometric data. *Proc. Royal Soc* 45. 1888; 135-145.
6. Freimer N, Sabatti C. The Human Phenome Project. *Nature Genetics.* 2003; 34, 15-21.
7. Schroeder N. We can do better - Improving the Health. Proportional contribution to premature death. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357, 1221.
8. Krishna SM. Genetic and epigenetic mechanisms. *Atherosclerosis.* 2010; 212:16.
9. Charlson M et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies. Development and validation. *J. Chron. Dis.* 1987; 40, 373.
10. Crupi V, Gensini GF, Motterlini M. La dimensione cognitiva dell'errore in medicina. Franco Angeli Edizioni. 2006.
11. Conti et al. A new simple risk score in patient with acute chest pain without existing known coronary disease. *Am J Emerg Med.* 2010; 28, 135.
12. Stern M. Case Studies in Geriatric Emergencies: Polypharmacy. *Emerg Med.* 2007; 39, 10.
13. Valderas JM et al. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2010; 7:357.
14. Tinetti ME. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N. Engl J Med.* 351:2870-4.

Il malato 'complesso'

Cristiana Vitale, Alfredo Cesario, Massimo Fini

Il miglioramento delle condizioni socio-sanitarie e l'aumento della sopravvivenza della popolazione hanno portato progressivamente a una profonda modificazione dello scenario di cura. Se, infatti, da una parte la popolazione è divenuta più longeva, grazie ai progressi raggiunti in campo socio-sanitario, dall'altra l'invecchiamento della popolazione ha portato a un progressivo incremento delle malattie ad andamento cronico, le cui caratteristiche sono descritte, a paragone con quelle ad andamento acuto in tabella 1, e a una conseguente modificazione dei bisogni di cura della popolazione (1-4).

Tabella 1. Caratteristiche delle malattie acute e croniche

Malattie Acute	Malattie Croniche
Insorgenza improvvisa	Insorgenza graduale nel tempo
Episodiche	Continue
Eziopatogenesi specifica e ben identificabile	Eziopatogenesi multipla e non sempre identificabile
Cura specifica a intento risolutivo	Cura continua, raramente risolutiva
Spesso disponibile una specifica terapia o trattamento	Terapia causale spesso non disponibile
La cura comporta il ripristino dello stato di salute	La restituito ad integrum è impossibile
Assistenza sanitaria di breve durata	Assistenza sanitaria a lungo termine (presa in carico del malato)

Se nel secolo scorso la priorità in ambito sanitario è stata quella di controllare e ridurre l'impatto delle malattie acute sulla sopravvivenza, tanto che la stessa organizzazione dei sistemi sanitari è stata incentrata sul sistema dei *diagnosis related-group* (DRG) (www.drg.it), oggi l'obiettivo primario è la definizione di nuovi

percorsi assistenziali, che siano in grado di prendere in carico l'individuo malato nel lungo termine e prevenire la disabilità, garantendo, quindi, sia la continuità assistenziale ospedale-territorio, sia l'integrazione degli interventi socio-sanitari.

Infatti, il modello dell'individuo malato che più comunemente contraddistingue il nostro secolo è non tanto l'individuo affetto da un'unica e definita malattia, acuta e risolvibile nel breve-medio termine, quanto piuttosto un malato cronico, affetto da più patologie incidenti contemporaneamente, in cui il fenotipo clinico risultante è determinato e influenzato non solo da fattori biologici (malattia-specifici) ma anche da determinanti non biologici (status socio-familiare, economico, ambientale, accessibilità delle cure ecc.), che interagiscono fra di loro e con i fattori malattia-specifici in maniera dinamica a delineare la tipologia del 'malato complesso'.

L'elevata prevalenza di patologie croniche induce nella maggior parte dei casi la prescrizione di trattamenti farmacologici multipli, spesso di lunga durata, secondo schemi terapeutici intricati e di difficile gestione. L'utilizzo di più trattamenti contemporaneamente può:

- a. ridurre la compliance dei malati;
- b. aumentare il rischio di interazioni farmacologiche;
- c. indurre prescrizioni inappropriate;
- d. facilitare la comparsa di reazioni avverse ai farmaci; e quindi
- e. impattare significativamente sui costi sanitari e sociali.

Numerosi studi epidemiologici hanno evidenziato che il numero di farmaci assunti è un predittore indipendente di ospedalizzazione, mortalità, reazioni avverse e riduzione della qualità di vita (5-8). Inoltre, la presenza di più patologie induce il malato cronico a richiedere la consultazione di numerose figure professionali specialistiche. Questa condizione può associarsi sia al rischio di interventi frammentati, focalizzati più sul trattamento della singola malattia che sulla gestione del malato nella sua interezza sia, soprattutto in mancanza di un'adeguata comunicazione tra i vari specialisti, o semplicemente a causa della mancanza di una documentazione clinica accurata, in una gestione del malato non coordinata, e, quindi, inefficiente. Questo determina un aumento del rischio di duplicazioni diagnostiche e terapeutiche che a loro volta contribuiscono all'aumento della spesa sanitaria. È quindi evidente che le malattie croniche, tanto più se associate fra di loro, hanno importanti ripercussioni non solo sulla gestione clinica e terapeutica degli individui malati che ne sono affetti, ma anche sull'utilizzo delle risorse sociali ed economiche in campo sanitario, in termini sia di costi diretti che indiretti.

La stessa definizione che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dato delle malattie croniche, descritte come «problemi di salute, che richiedono un trattamento continuo durante un periodo di tempo da anni a decenni», fornisce un riferimento chiaro dell'impegno di risorse umane, gestionali ed economiche, necessario per il controllo di tali patologie (9).

Si stima, infatti, che oggi circa il 70-80% delle risorse sanitarie a livello mondiale sia speso per la gestione degli individui affetti da malattie croniche. Questi dati assumono tanto più rilievo se li si considera in relazione alle evidenze dei dati epidemiologici secondo cui tali condizioni rappresentano circa il 60% di tutte le patologie nel mondo, con una proiezione di incremento fino all'80% nel 2020, e rappresentano, globalmente, la principale causa di morte in quasi tutti i paesi del mondo (Figura 1) (3).

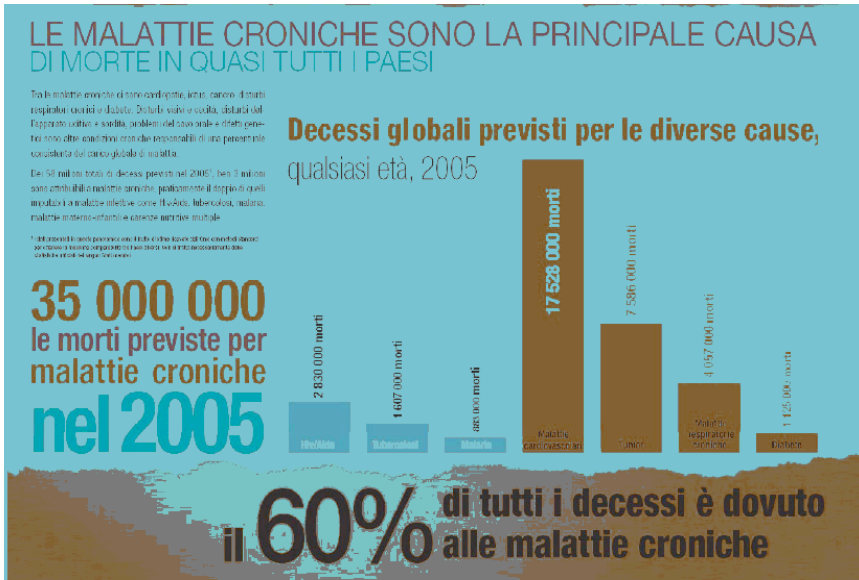


Figura 1. Le malattie croniche come principale causa di morte

In Italia, dati ISTAT estrapolati dal report 2008 (www.istat.it) hanno rilevato che dal 2003 al 2007 vi è stato un progressivo aumento della prevalenza di una o più malattie croniche, che è passata dal 36.5% nel 2003 al 38.4% nel 2007. Inoltre, la prevalenza delle malattie croniche aumenta linearmente con l'età, passando da un 10% nella fascia di età di 0-19-anni al 78% nelle persone di età compresa tra 80 o più.

Tuttavia, la presenza di più patologie ad andamento cronico nello stesso individuo non definisce in modo esaustivo le peculiarità che caratterizzano il malato complesso. Quest'ultimo, è definito dalla diversità genotipica e, quindi, fenotipica, dall'intreccio dinamico tra determinanti clinici (malattia-specifici) e non clinici (aspetti genetici inclusa la gene-environment interaction, fattori ambientali, status socio-familiare, status economico, aspetti psicologici ecc.), e infine dalla disponibilità e accessibilità ai servizi di cura.

Dalla presa di coscienza che lo stato di salute dei malati non si esaurisce con il trattamento delle singole malattie prese singolarmente, e grazie a un approc-

cio multidimensionale, individualizzato, multiprofessionale, e ‘cucito’ (il *tailored o personalised* della letteratura anglosassone) sul paziente, il nuovo approccio della medicina si propone di superare i limiti insiti nel concetto di malattia e riacquisire la centralità della persona malata, al fine di migliorarne lo stato di salute e promuoverne la presa in carico nella sua globalità nel lungo termine. Viene, quindi, proposta una valutazione integrata delle singole malattie, o meglio delle componenti fisiopatologiche di base delle singole malattie, che coesistono nello stesso individuo, prendendone anche in considerazione l’interazione dinamica, sia tra di loro sia con i determinanti non malattia-specifici. È stato, infatti, evidenziato, che determinanti non legati alla malattia, quali il basso livello di educazione, la mancanza di un adeguato supporto familiare ed economico, il mancato accesso alle cure influenzino negativamente non solo il decorso delle singole malattie, ma anche la percezione che l’individuo ha del proprio stato di benessere psico-fisico (10). Inoltre, la presenza di un malato complesso all’interno del nucleo familiare, ha a sua volta, un impatto sia sull’ambiente familiare sia sociale: prendersi cura di una persona malata nel lungo termine comporta impegno temporale ed energia emotiva del caregiver, impatto sullo stile di vita, e ripercussioni sui costi diretti e indiretti (11).

Dalla presa di coscienza che lo stato di salute non si esaurisce con l’identificazione e trattamento della singola malattia e dalla necessità di rispondere e soddisfare i bisogni dei malati ‘complessi’, nasce la sfida dell’approccio sistematico della medicina, che mettendo in discussione i pensieri consolidati e le certezze derivanti dalle linee guida, basate sul trattamento delle singole malattie, si propone di ricercare gli strumenti più idonei per valutare il malato nella sua globalità, in modo che anche tutti i determinanti, inclusi quelli non malattia-specifici divengano parte costituente del processo di diagnosi e cura.

The time has come to abandon disease as the focus of medical care. The changed spectrum of health, the complex interplay of biological and non-biological factors, the aging population, and the interindividual variability in health priorities render medical care that is centered on the diagnosis and treatment of individual diseases at best out of date and at worst harmful. A primary focus on disease may inadvertently lead to under-treatment, over-treatment, or mistreatment. The numerous strategies that have evolved to address the limitations of the disease model, although laudable, are offered only to a select subset of persons and often further fragment care. Clinical decision making for all patients should be predicated on the attainment of individual goals and the identification and treatment of all modifiable biological and non biological factors, rather than solely on the diagnosis, treatment, or prevention of individual diseases. Anticipated arguments against a more integrated and individualized approach range from concerns about medicalization of life problems to “this is nothing new” and “resources would be better spent determining the underlying biological mechanisms (12).

Quest'affermazione illustra chiaramente il percorso di evoluzione che la medicina e la ricerca biomedica hanno intrapreso nelle ultime due decadi. Vi è, infatti, racchiusa l'esortazione ad abbondare la 'vecchia' concezione della medicina, secondo cui la malattia rappresenta il focus primario della medicina, a favore di una concezione incentrata sull'individuo, che prenda in considerazione tutti i determinanti, sia singolarmente che nella loro interazione dinamica, che possano influenzare sia lo stato di salute sia la percezione che l'individuo ne ha. Attraverso l'identificazione e il superamento dei limiti insiti nella visione riduzionista della medicina (13-16) e grazie alla disponibilità degli strumenti e delle nozioni acquisite mediante un approccio 'sistematico' (il *Systems Approach* degli autori anglosassoni) – promosso nel contesto della *Systems Biology* prima e quindi della *Systems Medicine* (17-20) – il nuovo approccio della medicina, le cui caratteristiche sono descritte in tabella 2 e figura 2 a confronto con quelle dell'approccio riduzionista classico, si riappropria del malato nella sua interezza nel rispetto della complessità che lo caratterizza, mediante un metodo 'sistematico' integrato e multidisciplinare (biologia, chimica, matematica, bio-informatica ecc.) (21-28). Il malato, quindi, e non la malattia, diviene il focus centrale della medicina di sistema (29-31) o menzionando un noto aforisma di William Osler del XIX secolo: «It is much more important to know what sort of patient has a disease than to know what kind of a disease a patient has» (32).

Tabella 2. Caratteristiche dell'approccio riduzionistico e di quello sistematico

Approccio Riduzionistico	Approccio Sistematico
Il comportamento dei sistemi biologici può essere spiegato dalle proprietà delle singole parti costituenti	I sistemi biologici hanno proprietà in quanto costituiscono un 'tutto' che non può essere interamente spiegato dalla comprensione dalle singole parti del sistema
Ciascun fattore ha un proprio ruolo e può essere analizzato singolarmente	Più fattori devono essere valutati contemporaneamente per valutare le dinamiche del sistema
Utilizza un approccio lineare, prevedibile e frequentemente deterministico	Utilizza un approccio non-lineare, sensibile alle condizioni iniziali, probabilistico
In medicina applicabile in quelle condizioni dove una o più componenti sono responsabili per l'intero comportamento del tutto (es. appendicite)	In medicina applicabile in quelle condizioni dove l'interazione fra le componenti è responsabile per l'intero comportamento del tutto (es. diabete)

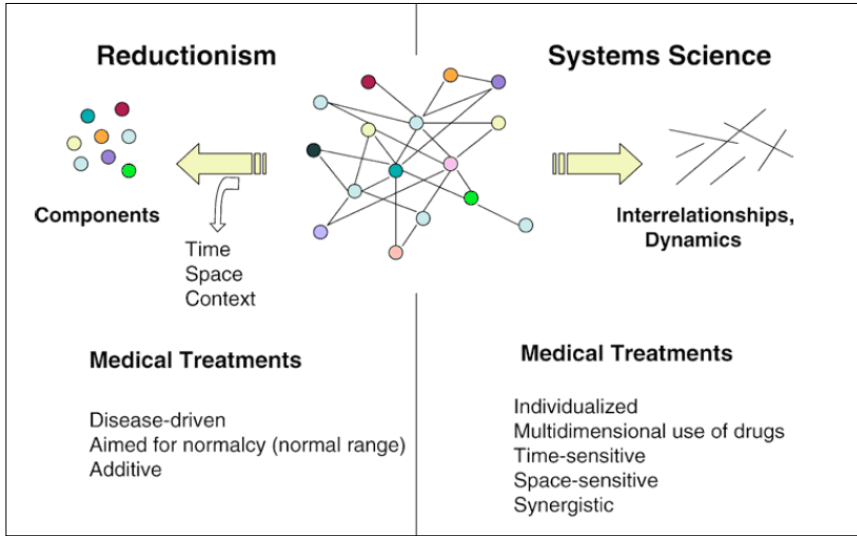



Figura 2. Trattamento medico secondo l'approccio riduzionistico, basato sull'analisi delle singole componenti, rispetto a quello sistematico che prende in considerazione anche le interazioni dinamiche fra le singole componenti

L'applicazione dei principi del riduzionismo in medicina da oltre due secoli, fin dall'inizio dell'evoluzione della fisiopatologia classica, ha favorito l'impiego di un approccio analitico, settoriale e specialistico che ha ricondotto la malattia a una semplice equazione di causa-effetto. Secondo l'approccio riduzionista, infatti, la via maestra per acquisire la conoscenza di un fenomeno complesso consiste nella scomposizione dello stesso fenomeno nelle componenti più semplici che lo costituiscono (unità costituenti) e nello studio delle proprietà e del comportamento delle singole unità in condizioni il più possibile controllate. Solo una volta ottenuta la comprensione delle singole parti costituenti e l'individuazione dei cluster di inter-relazione, può essere ricostruito il resoconto del fenomeno complesso. Tale processo, essendo regolare, oggettivo e prevedibile, può portare a un'unica conclusione, indipendentemente dall'osservatore da cui è valutato. In maniera similare a un meccanico che, individuando la parte o le parti mal funzionanti, è in grado di riparare una macchina, il medico identifica e analizza, mediante un procedimento deduttivo-inferenziale e analogico, i segni e sintomi della malattia da cui un individuo è 'colpito'; ricerca, ove possibile, la causa specifica della malattia e sceglie il trattamento farmacologico che ha dimostrato la migliore efficacia e la maggiore tollerabilità sulla base dei risultati dei grandi trial clinici randomizzati (RCT), in cui la stessa malattia è stata studiata. Questo processo è definito *evidence-based medicine*. L'utilizzo di un approccio apparentemente così semplificato, in cui le malattie sono individuate come entità ontologiche separate dal punto di vista fisiopatologico e terapeutico

risulta inadeguato per la gestione dei malati 'complessi', in cui lo stato di salute non si esaurisce nell'identificazione e trattamento delle patologie di cui un individuo è portatore. Infatti, nonostante l'approccio riduzionista abbia permesso di acquisire la maggior parte delle attuali conoscenze, nonché la stesura di linee-guida diagnostico-terapeutiche delle singole patologie, la sua inadeguatezza e inapplicabilità divengono sempre più palesi sia in ambito clinico sia in ambito della ricerca scientifica. Numerose sono, infatti, le evidenze relative alla impossibilità di trasferire e applicare le nozioni acquisite dai risultati ottenuti dagli studi clinici randomizzati nella popolazione del mondo reale, soprattutto se anziana (33-34). Se, infatti, l'impiego di criteri di inclusione e di esclusione rigidi e restrittivi, utilizzati nel reclutamento dei pazienti negli studi clinici controllati ha permesso di identificare i trattamenti più efficaci per la cura delle singole malattie, dall'altra i risultati di tali studi raramente sono applicabili ai pazienti del mondo reale, contraddistinti spesso da quadri clinici complessi. Risale ormai a cinque anni fa la pubblicazione su «Journal of American Medical Association» (35), in cui attraverso la presentazione di un caso clinico di una 'ipotetica', (ma poi forse non così ipotetica nel mondo reale) donna di 79 anni affetta da BPCO, diabete tipo 2, osteoporosi, ipertensione arteriosa, e osteoartrite, venivano evidenziati i limiti dell'applicazione delle linee guida malattia-specifiche in presenza di più patologie contemporaneamente (figura 3).



Online article and related content
current as of October 30, 2009.

**Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for
Older Patients With Multiple Comorbid Diseases:
Implications for Pay for Performance**

Cynthia M. Boyd; Jonathan Darer; Chad Boult; et al.
JAMA. 2005;294(6):716-724 (doi:10.1001/jama.294.6.716)

Donna di 79 aa affetta da da BPCO, diabete tipo 2,
osteoporosi, ipertensione arteriosa, ed osteoartrite

- 12 farmaci
- 19 somministrazioni giornaliere in 5 momenti
diversi della giornata
- 6 differenti tipi di regime dietetico consigliati

Figura 3

Quindi, la necessità di indagare e gestire malati complessi, il cui stato di salute non può essere pienamente spiegabile, né predetto, dalla conoscenza e comprensione delle parti costituenti o da semplici regole di causa-effetto, ha portato a considerare e modellizzare non solo tutti i determinanti biologici e non biologici di malattia ma anche tutte le interazioni dinamiche che tali determinanti possono avere al fine di individuare elementi conoscibili che rispecchino quanto più fedelmente la complessità intrinseca di ogni fenomeno o individuo. In questo contesto non si può prescindere dalla definizione di sistema (tabella 3) e complessità (tabella 4), dalla conoscenza delle proprietà che caratterizzano un fenomeno complesso (box 1) e dai principali modelli proposti per esemplificare tale concetto (box 2).

Tabella 3. Definizione e caratteristiche di un sistema

-
- Un sistema è definito come un insieme organizzato di numerose componenti che condividono fra di loro una serie di interazioni.
 - Le interazioni dei singoli componenti danno origine a un sistema unico, in cui ogni componente contribuisce alla sua definizione ma ne è al tempo stesso modificato.
 - Nessuna componente ha un effetto indipendente sul sistema, poiché lo stato di ciascuna componente è dipendente, vincolato, coordinato, dallo stato delle altre.
 - Vi è almeno un'operazione che si può applicare alla somma delle componenti che dà un valore maggiore di quello ottenuto applicando la stessa operazione alla somma di quelle componenti prese singolarmente.
 - I componenti di un sistema complesso interagiscono sia tra di loro sia con fattori esterni, in molti modi sia qualitativamente che quantitativamente, compreso il feedback negativo e il controllo feed-forward, che portano a caratteristiche dinamiche che non possono essere previste in maniera soddisfacente tramite modelli matematici lineari che non tengono conto della cooperatività e degli effetti non-additivi (non linearità).
-

Tabella 4. Alcune definizioni di complessità

-
- **Vocabolario della Lingua italiana, Istituto della Enciclopedia Treccani:** «Che risulta dall'unione di più parti o elementi».
 - **Dizionario Wikipedia:** «Termine ambiguo perché molto ricco di significati e di riferimenti inter e trans-disciplinari, nonché di differenti utilizzi nel linguaggio colloquiale, dove la sua connotazione assume valori positivi o negativi in funzione del contesto, e dove si contrappone direttamente al concetto di semplicità».
 - **Oxford Dictionary:** «Definisce qualcosa complesso se: it is made of (usually several) closely connected parts.¹¹ The more parts and the more connections are entwined within a system, the more complex it will be and the more difficult it will be to analyse».
-

Box 1. Le proprietà di un sistema complesso

Emergenza: il comportamento del sistema non può essere compreso a partire da quello dei singoli elementi che lo compongono in quanto a partire dalle interazioni tra i singoli determinanti del sistema 'emerge' un comportamento globale che non può essere previsto dalla conoscenza, per quanto accurata essa sia, di tali parti.

Perturbabilità: il sistema è sensibile a interferenze durante il suo sviluppo.

Non linearità: piccole variazioni nelle condizioni iniziali del sistema possono avere aspetti significativi e inaspettati (Lorenz K., *The butterfly Effect*).

Non prevedibilità: le modificazioni nel sistema non possono essere predette mediante regole o condizioni predefinite e determinate.

Soglia di discontinuità: il sistema può cambiare in maniera inaspettata e imprevedibile.

Asimmetricità: i sistemi dipendono da una molteplicità di parti che interagiscono tra di loro e da una molteplicità di interazioni per cui serve molto tempo e modelli per riuscire a concepire la complessità.

Adattatività: il sistema è in grado di esibire diversi comportamenti in risposta a stimoli esterni a partire da poche regole di base a causa di interferenze, non sempre facilmente visibili agli occhi, quali quelle genetiche o epigenetiche.

Auto-organizzazione: il sistema può adattare in maniera spontanea e dinamica le parti che lo costituiscono e le interazioni che lo definiscono in risposta a modificazioni interne ed esterne.

Aperto: il sistema scambia un flusso di informazioni con l'ambiente.

Dinamicità: il sistema si modifica nel tempo in relazione al flusso di informazioni e interazioni che riceve.

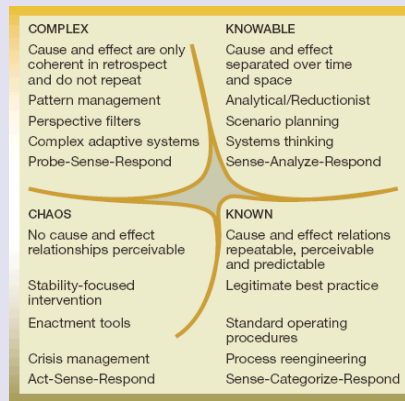
Gerarchia: il sistema presenta differenti livelli di organizzazione.

Box 2. Principali modelli di descrizione della complessità

Modello di Kurtz e Snowden

Un modello ampiamente utilizzato anche in campo medico per l'inquadramento dei fenomeni complessi è quello proposto da Kurtz e Snowden, secondo cui è possibile identificare quattro livelli di conoscenza e organizzazione:

1. il 'noto' ove le relazioni di causa e effetto sono lineari, ripetibili, e prevedibili;
2. il 'conoscibile' in cui le relazioni di causa ed effetto non sono pienamente note al momento ma possono migrare, in presenza di risorse e tempo disponibile, nel dominio del noto;
3. la 'complessità', in cui la causa ed effetto possono essere percepiti ma divengono coerenti solo in retrospettiva, e non sono ripetibili in quanto derivano dall'interazione dinamica di più componenti;
4. il 'caos' in cui le relazioni di causa ed effetto non sono percepibili.



Referenze:

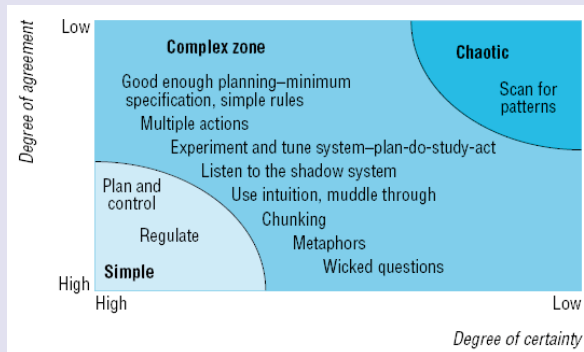
Kurtz F, Snowden DJ The new dynamics of strategy: Sense-making in a complex and complicated world. IBM System Journal 2003; 3:462-483.

Box 2 (continua)

Modello di Stacey e Zimmerman

Un altro modello ampiamente utilizzato in campo medico per l'inquadramento dei fenomeni complessi è quello proposto da Stacey e Zimmerman, secondo cui i fenomeni possono essere categorizzati in:

1. semplici (certezza elevata, alto accordo) caratterizzati da connessioni fisse tra le varie componenti, da un comportamento prevedibile e quindi risolvibile mediante un approccio analitico;
2. caotici (certezza bassa, basso accordo) caratterizzati da componenti disperse e libere di interagire secondo un comportamento assolutamente non prevedibile;
3. livelli intermedi o complessi (di uno o di entrambi) caratterizzati da un comportamento emergente sulla base delle interazioni dinamiche che si vengono a creare tra gli elementi costituenti, oscillante tra la prevedibilità e l'imprevedibilità e studiabile solo attraverso un approccio di sistema.



Referenze:

Stacey, Ralph D. *Strategic management and organisational dynamics: the challenge of complexity*. 3rd ed. London: Financial Times, 1999.

Zimmerman B, Lindberg B, Plsek P. *Edgware: insights from complexity science for health care leaders*. Irving, TX: VHA Press, 1998.

L'individuo malato non può più essere semplicemente destrutturato nelle singole patologie di cui è affetto, valutate in maniera analitica e isolata dal 'tutto-individuo', così come i sistemi non sono spiegabili pienamente dalla conoscenza delle loro parti costituenti o da semplici regole di causa-effetto.

Il riconoscimento della complessità in medicina ha origini antiche, visto che già Ippocrate nel IV secolo a.c (460-377 a.c.) sosteneva che la malattia e la salute di una persona dipendono da specifiche circostanze umane della persona stessa nella sua globalità. Tuttavia, l'approccio innovativo bio-medicale alla complessità è reso possibile dagli strumenti e nozioni acquisite nel *Systems Approach*. Nel contesto dell'approccio sistematico, piuttosto che dividere un sistema complesso nelle sue componenti, la *Systems Medicine* utilizza un approccio olistico. Nel contesto medico viene, quindi, applicato un approccio innovativo, originato e sviluppato dalla Biologia di Sistema o Sistemica (Systems Biology), sviluppato nell'ambito della Ricerca Traslazionale Biomedica, grazie al quale è possibile l'acquisizione di informazioni dettagliate e armoniche non solo sulle singole malattie ma anche

sui meccanismi che regolano le interazioni tra costituenti fisio-patologici di base e determinanti non malattia-specifici (biologici, psicologici, ambientali, funzionali). Principi matematici di modellizzazione, ingegneristici e bio-informatici vengono applicati ai sistemi biologici e alle loro interazioni per esaminare non tanto la 'morfologia' quanto piuttosto le caratteristiche intrinseche e costituenti di ogni singolo organismo – genoma (mutazioni puntiformi, replicazione di geni ecc.), epigenoma (metiloma), trascrittoma, proteoma, metaboloma – e come queste, nelle loro diverse configurazioni e interazioni dinamiche, siano espressione di uno stato 'fisiologico' o 'patologico' (17) (tabella 5).

Tabella 5. La Systems Biology e la Systems Medicine

Systems Biology

- Scienza che studia la complessità dei sistemi biologici e il loro comportamento a tutti i livelli di organizzazione (molecole, cellule e organi), in condizioni normali e perturbate, integrando dati raccolti con varie tecnologie di misurazione globale – *high-throughput technology* (1) – (analisi di geni, trascrittomi, proteomi, metabolomi), al fine di decifrare la struttura costituente dei sistemi, in stati di salute e malattia.
- La Systems Biology
 - studia i sistemi biologici attraverso un approccio sistematico valutando e integrando le relazioni e le interazioni dinamiche fra le singole 'parti' di un sistema biologico;
 - si basa su una rete di componenti che interagendo a vari livelli (sistemi interni, genetica, ambiente) fra di loro in maniera dinamica sono responsabili dello stato di salute-malattia
 - utilizza in maniera combinata le informazioni desunte da esperimenti di *high-throughput technology*¹ con metodi computazionali avanzati per l'analisi dei sistemi biologici.

Systems Medicine

- scienza che incorpora le complesse interazioni, biochimiche, fisiologiche, e ambientali che sostengono il vivere di ogni organismo;
- rappresenta un approccio innovativo nell'educazione e nella pratica in medicina che applica le conoscenze apprese dalla *Systems Biology* nel contesto clinico per comprendere i meccanismi che regolano le interazioni tra i costituenti fisio-patologici di base e i determinanti non malattia-specifici (biologici, psicologici, ambientali, funzionali);
- utilizza due strategie:
 - 'top down', che partendo da una visione globale, destruttura l'intero sistema in parti più piccole, che interagiscono tra loro;
 - 'bottom up' che una volta analizzate in dettaglio le singole componenti costituenti e le interazioni di sistema, riunisce le risultanti nel sistema complesso, in modo da modellarne e comprenderne i meccanismi costituenti.
- la caratteristica fondamentale è che lo stato di salute-malattia è la conseguenza di tutte le interazioni, emergenti e dinamiche, tra le varie parti tale che il tutto non possa essere semplicemente spiegato dalla somma delle singole parti costituenti.

¹ *high-throughput technology*: metodologia tecnologica capace di misurare biomolecole in maniera rapida, su larga scala e con un'elevata qualità (es. genoma, trascrittoma ecc.).

Questo approccio prevede l'inserimento in un database di una serie di parametri multi-dimensionali, che includono sia informazioni acquisite dal sistema biologico, quali ad esempio dati di laboratorio, imaging, anatomo-patologici, sia dati estrapolati dalla storia clinica, familiare, dall'assetto ambientale, economico, funzionale del singolo paziente, fattori questi che interferiscono dinamicamente sia con la malattia sia con la percezione che l'individuo ha del proprio stato di salute.

Al fine di comprendere i meccanismi che regolano le interazioni tra i costituenti fisio-patologici di base, l'approccio sistematico utilizza due strategie per comprendere i fenomeni complessi (17-20): quella 'top down', che partendo da una visione globale destruttura l'intero sistema in parti più piccole, che interagiscono tra loro, e l'approccio 'bottom up' che una volta analizzate in dettaglio le componenti individuali e le interazioni di sistema, riunisce le componenti risultanti (clusters) nel sistema complesso, in modo da comprenderne i meccanismi costituenti e simularne il funzionamento, per intero fino alle interazioni bilaterali tra i singoli componenti elementari (un esempio è la modellizzazione del meccanismo di apoptosi - morte cellulare <<http://www.apo-sys.eu>>). La struttura e quindi la metodologia operativa della *Systems Medicine* sono uno strumento imprescindibile per valutare la complessità sia clinica che gestionale dell'individuo 'malato' (36-39).

Il presupposto di tale approccio, alla base della *Systems Medicine*, è l'aver assimilato l'individuo, sia sano che malato, a un sistema complesso, strutturato su sistemi, organi, tessuti e cellule, in cui le singole parti che lo compongono interagiscono fra di loro (fisio e fisio-patologicamente) in maniera dinamica con i determinanti non biologici, al fine di realizzare un singolo sistema funzionale. Il malato complesso viene assimilato, in maniera figurata, a un sistema reticolare (network), composto da diversi nodi (le parti) e fili di unione, le interazioni, in cui non tutti i nodi sono in connessione fra di loro con la stessa quantità e qualità di interazioni (positiva, negativa, feedback ecc). Si vede, ad esempio, un diagramma di contingenza (contingency diagram) in cui una valutazione e integrazione clinica omnicomprensiva di un unico paziente è stata realizzata attraverso la valutazione dell'intero genoma, ivi inclusa la gene-environment interaction per evidenziare i cluster significativi proprio ai fini dell'individuazione degli aspetti prevalenti in un sistema complesso (40) (figura 4).

Alcuni nodi sono, infatti, più strategici di altri, e sebbene il sistema sia sensibile alle condizioni iniziali e influenzato da una serie di perturbazioni, l'effetto finale non è proporzionale all'intensità di tali perturbazioni. L'interazione dinamica ed emergente delle singole parti (sistemi, organi, tessuti, cellule e molecole) e determinanti (biologici, psicologici, ambientali, funzionali), caratterizza una complessità intrinseca ai singoli livelli e una complessità globale, data dalla somma delle interazioni all'interno di ciascun livello e tra i vari livelli.

Clinical assessment incorporating a personal genome

Euan A Ashley, Atul J Butte, Matthew T Wheeler, Rong Chen, Teri E Klein, Frederick E Dewey, Joel T Dudley, Kelly E Ormond, Aleksandra Pavlovic, Alexander A Morgan, Dmsitry Pushkarev, Norma F Neff, Louanne Hudgins, Li Gong, Laura M Hodges, Dorit S Berlin, Caroline F Thorn, Katrin Sangkuhl, Joan M Hebert, Mark Woon, Hersh Sagreija, Ryan Whaley, Joshua W Knowles, Michael F Chou, Joseph V Thakuria, Abraham M Rosenbaum, Alexander Wait Zaranek, George M Church, Henry T Greely, Stephen R Quake, Russ B Altman

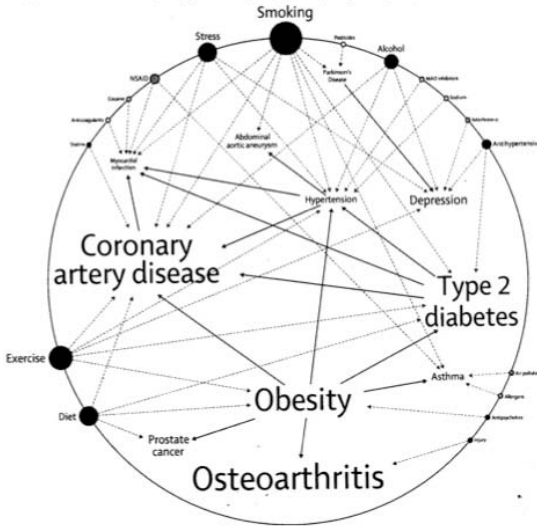


Figura 4. (Fonte: The Lancet 2010; 375:1525-35)

Tuttavia, l'approccio sistematico alla complessità non vuole dire mera comprensione olistica dell'individuo malato, in quanto, non potendo prescindere dalla realtà sanitaria ed economica in cui ci troviamo, questo si propone di individuare tra tutti i determinanti e le loro connessioni, quelle che hanno un ruolo chiave nell'influenzare lo stato di salute dell'individuo, sia nell'immediato sia nel futuro, in modo da identificare le priorità e pianificare una strategia terapeutica e assistenziale unitaria.

Una delle conseguenze del progresso tecnologico e gnostico, è stata quella che, aumentando il gap tra conoscenze scientifiche e la loro applicabilità al letto del malato complesso, sempre più spesso il personale sanitario si trovi ad agire in situazioni di incertezza, senza il supporto di linee guida o raccomandazioni, e senza il sostegno dell'organizzazione sanitaria. La sfida e il compito di cui l'approccio sistematico alla medicina si fa carico è, quindi, l'acquisizione delle conoscenze che possano sia permettere di gestire l'attuale incertezza di fronte al malato complesso, sia passare da una medicina impersonale, incentrata sulla cura della singola malattia, a una medicina che identifichi nel malato l'obiettivo prioritario. Utilizzando gli strumenti forniti dalla *Systems Medicine*, grazie a cui è possibile la comprensione e l'analisi integrata di tutte le informazioni e le interazioni dinamiche derivanti sia dai sistemi biologici sia dai determinanti non

malattia-specifici, questo nuovo approccio della medicina può ambire ad acquisire tutte le informazioni di tipo diagnostico, prognostico e terapeutico in modo da definire percorsi di cura individualizzati (personalised medicine), e che siano in grado di garantire la presa in carico del malato a lungo termine.

Per raggiungere tali obiettivi, questo approccio sistematico non può prescindere da una riorganizzazione della realtà sanitaria (41-42). Quest'ultima, infatti, essendo ancora incentrata sul ricovero ospedaliero, volto alla cura della singola malattia acuta, e su indicatori di costo basati sul sistema dei DRG, non è in grado al momento di fornire gli strumenti per monitorare oltre all'impatto clinico della complessità, quello economico, soprattutto in un momento in cui le risorse erogabili in campo sanitario sono limitate. È noto, infatti, che anche da un punto di vista economico i costi richiesti per la gestione di un malato complesso sono superiori alla somma delle spese per singola patologia. Inoltre, dal punto di vista della programmazione sanitaria, un'inadeguata valutazione della complessità e il mancato coordinamento tra le varie specialità può portare a ritardi diagnostico-terapeutici, riammissioni improprie in ospedale, frammentazione e duplicazioni terapeutiche e inadeguata allocazione delle risorse (www.istat.it)(figure 5 e 6).

L'approccio sistematico, una volta raggiunta la comprensione del malato complesso, si propone anche di elaborare una proposta di ri-organizzazione e ri-pianificazione dell'assistenza sanitaria che sia in grado di gestire quadri clinici di elevata complessità. Diviene, infatti, prioritario, una volta identificati i determinanti della complessità, proporre nuove strategie di ricerca traslazionale, che non escludano a priori i quadri di complessità clinica; definire e creare percorsi diagnostici e assistenziali che possano permettere una gestione coordinata, multiprofessionale e a lungo termine del paziente complesso e possano garantire:

- a. una continuità assistenziale ospedale-territorio, in modo che il territorio possa farsi carico dell'accoglienza del paziente dopo un'ospedalizzazione e delle strategie di prevenzione secondaria;
- b. l'integrazione degli interventi socio-sanitari. L'elaborazione e l'attuazione di un progetto così definito comporta necessariamente un iniziale impiego di risorse economiche, utilizzate per la formazione del personale sanitario e per l'organizzazione di strutture dedicate.

La formazione del personale sanitario, inoltre, deve avere come scopo non solo il raggiungimento di adeguate competenze (conoscenze, abilità, attitudine), ma anche l'acquisizione della capacità, ovvero l'abilità di adattarsi ai cambiamenti, generare nuove conoscenze, e migliorare costantemente le prestazioni in modo da garantire un'erogazione delle cure sanitarie adattabile a un contesto in continua evoluzione.

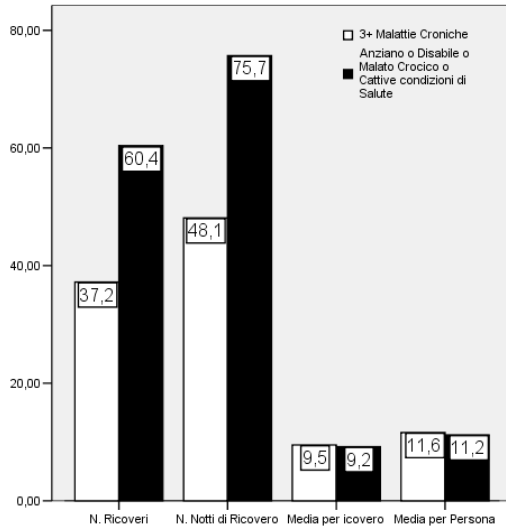


Figura 5. Visite effettuate nelle quattro settimane precedenti l'intervista per disabilità, cattiva percezione della salute, presenza di malattia croniche – Anno 2005 (per 100 visite dello stesso tipo). Dati ISTAT

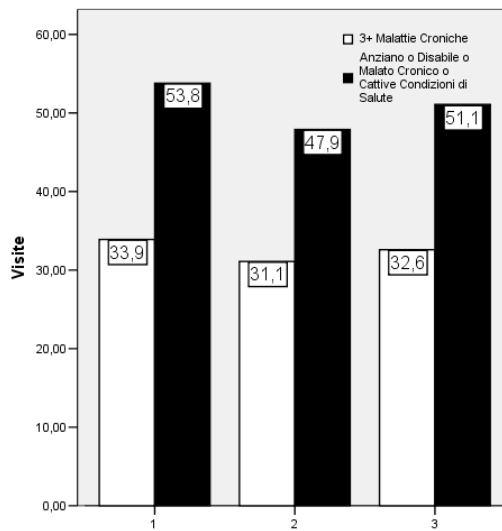


Figura 6. Numero ricoveri e notti di ricovero nei tre mesi precedenti l'intervista, per disabilità, cattiva percezione della salute, presenza di malattia croniche – Anno 2005 (per 100 ricoveri e per 100 notti di ricovero). Dati ISTAT

Il costo di tale investimento sarebbe verosimilmente controbilanciato nel lungo termine da un'ottimizzazione della spesa sanitaria, attraverso il recupero di efficacia, appropriatezza ed efficienza, la riduzione del rischio di duplicazioni prescrittive, sia diagnostiche che terapeutiche, il miglioramento della qualità di vita degli individui malati.

Inoltre, l'organizzazione attuale del sistema ospedaliero non permette di compensare adeguatamente le degenze di maggior durata, determinando una minore attenzione per i quadri clinici a elevata complessità clinico-gestionale. Lo stesso sistema dei codici amministrativi impiegati alla dimissione (ICD-10) costituisce uno strumento scarsamente applicabile al malato complesso, essendo questo basato su una diagnosi principale e disegnato per stabilire una gerarchia di patologie, senza prendere in considerazione tutti i determinanti non malattia specifici intercorrenti, e favorendo ricoveri di breve durata e con un importante utilizzo di strumenti diagnostici o terapeutici ad alta tecnologia per ottenere una maggiore rimborsabilità per paziente.

In un modello così organizzato viene anche modificato il ruolo del paziente che da semplice 'spettatore' diviene parte attiva nella gestione e promozione del proprio stato di salute.

Tuttavia, il processo di centralizzazione del paziente nel percorso di cura è volto più che a interventi formativi focalizzati su un singolo elemento, per esempio il controllo della glicemia nel paziente diabetico o della pressione arteriosa nel paziente iperteso, a un processo educativo che tenga in considerazione tutti gli aspetti che interferiscono nel determinare lo stato di salute, e che sia in grado di identificare le priorità del percorso di cura, permettendo quindi di ottenere un aumento della compliance a tale percorso.

Da tali premesse si deduce che l'approccio sistematico (strategia 'bottom up' o 'top down') al paziente possa fornire non solo conoscenze complete sull'individuo in quanto malato, ma anche quegli strumenti per proporre un nuovo modello assistenziale che possa permettere la realizzazione di progetti di cura personalizzati e a lungo termine, la razionalizzazione dell'uso delle risorse sanitarie, il miglioramento della qualità di vita degli individui malati (tabella 5).

Tabella 6. La gestione del malato complesso

Garantendo un'assistenza
<ul style="list-style-type: none"> • multidimensionale (valutazione dell'individuo malato nella sua globalità); • multidisciplinare (coinvolgimento di diverse professionalità); • multilivello (rete di servizi integrata); • continuativa (continuità assistenziale/presa in carico);
sarà possibile
<ul style="list-style-type: none"> • migliorare la qualità di vita; • prevenire la disabilità e la non autosufficienza; • contenere e razionalizzare la spesa sanitaria.

Considerazioni conclusive

Idealmente, un processo che tenga conto della complessità biomedicale nella sua interezza attraverso un approccio sistematico potrebbe ottimizzare tanto il processo di gestione medica quanto il processo di gestione economica dei malati complessi. È evidente che da un lato lo status di work-in-progress scientifico delle cosiddette piattaforme di sistema e dall'altro l'imaturità dei sistemi amministrativi rendono questo approccio un'area ancora di interesse speculativo/scientifico ma sicuramente agganciata a un'ipotesi di fattibilità nel medio-lungo termine. Per questo motivo, l'intervento socio-politico-economico di prioritizzazione delle aree di ricerca affini a questo processo assume un'importanza pivotale nel contesto in cui, però, il training della classe sanitaria e dei ricercatori sia adeguato alla comprensione di un nuovo gergo 'complesso' che definisce, per l'appunto, la complessità in medicina.

Bibliografia

1. Holman H. Chronic Disease – The Need for a New Clinical Education. *JAMA*. 2004;292(9):1057-1059.
2. Robles SC. A public health framework for chronic disease prevention and control. *Food Nutr Bull*. 2004 Jun;25(2):194-9.
3. http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/contents/en/index.html.
4. http://www.epicentro.iss.it/focus/malattie_croniche/croniche.asp.
5. Steinman MA, Hanlon JT. Managing medications in clinically complex elders: “There’s got to be a happy medium”. *JAMA*. 2010 Oct 13;304(14):1592-601.
6. Frazier SC. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol Nurs*. 2005 Sep;31(9):4-11.
7. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007 Dec;5(4):345-51.
8. Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, Erdmann E. Polypharmacy, compliance and non-prescription medication in patients with cardiovascular disease in Germany. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007 Jan 26;132(4):139-44.
9. http://www.ccm-network.it/GS_Action-Plan_2008-2013.
10. Nuyen J, Schellevis FG, Satariano WA, Spreeuwenberg PM, Birkner MD, Bos GAM van den, Groenewegen PP. Comorbidity was associated with neurologic and psychiatric diseases: a general practice-based controlled study. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006, 59:1274-1284).

11. Medalie JH. The patient and family adjustment to chronic disease in the home. *Disabil Rehabil.* 1997 Apr;19(4):163-70.
12. Tinetti ME, Fried T. The End of the Disease Era *Am J Med.* 2004; Feb 1;116(3):179-85.
13. Ahn AC, Tewari M, Poon CS, Phillips RS. The limits of reductionism in medicine: could systems biology offer an alternative? *PLoS Med.* 2006 May;3(6):e208.
14. Federoff HJ, Gostin LO. Evolving from reductionism to holism: is there a future for systems medicine? *JAMA.* 2009 Sep 2;302(9):994-6.
15. Van Regenmortel MH. Reductionism and complexity in molecular biology. Scientists now have the tools to unravel biological and overcome the limitations of reductionism. *EMBO Rep.* 2004 Nov;5(11):1016-20.
16. Heng HHQ. The Conflict Between Complex Systems and Reductionism *JAMA.* 2008;300(13):1580-1581.
17. Auffray C, Chen Z, Hood L. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare *Genome Med.* 2009 Jan 20;1(1):2.
18. Ahn AC, Tewari M, Poon CS, Phillips RS. The clinical applications of a systems approach. *PLoS Med.* 2006 Jul;3(7):e209. Epub 2006 May 23.
19. Hood L. Systems biology: integrating technology, biology, and computation. *Mech Ageing Dev.* 2003 Jan;124(1):9-16.
20. Ge H, Walhout AJ, Vidal M. Integrating 'omic' information: a bridge between genomics and systems biology. *Trends Genet.* 2003 Oct;19(10):551-60.
21. Mo ML, Palsson BØ. Understanding human metabolic physiology: a genome-to-systems approach. *Trends Biotechnol.* 2009 Jan;27(1):37-44. Epub 2008 Nov 17. Review.
22. Sturmberg JP. Systems and complexity thinking in general practice: part 1 - clinical application. *Aust Fam Physician.* 2007 Mar;36(3):170-3.
23. Sturmberg JP. Systems and complexity thinking in general practice. Part 2: application in primary care research. *Aust Fam Physician.* 2007 Apr;36(4):273-5.
24. Sturmberg JP, Martin CM. Complexity and health - Yesterday's traditions, tomorrow's future. *J Eval Clin Pract.* 2009 Jun;15(3):543-8.
25. Weiss KB. Managing Complexity in Chronic Care: an overview of the VA State-of-the-Art (SOTA) Conference *J Gen Intern Med* 22(Suppl 3):374-8.
26. Kupersmith J. Managing patient and system complexities to improve the quality and outcomes of chronic care: papers from VA's state-of-the-art conference: managing complexity in chronic care. *J Gen Intern Med.* 2007 Dec;22 Suppl 3:373.
27. Edgren L. The meaning of integrated care: a systems approach. *Int J Integr Care.* 2008;8:e68. Epub 2008 Oct 23.

28. Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in the postgenomic era: a complex systems approach to human pathobiology. *Mol Syst Biol.* 2007;3:124. Epub 2007 Jul 10.
29. Miles A. On a medicine of the whole person: away from scientific reductionism and towards the embrace of the complex in clinical practice. *J Eval Clin Pract.* 2009 Dec;15(6):941-9.
30. Bergeson SC, Dean JD. A systems approach to patient-centered care. *JAMA.* 2006 Dec 20;296(23):2848-51.
31. Sturmberg JP, O'Halloran DM, Martin CM. People at the centre of complex adaptive health systems reform. *Med J Aust.* 2010 Oct 18;193(8):474-8.
32. Bean, B. W. *Sir William Osler Aphorisms.* Springfield, IL:Charles C Thomas. 1961
33. Peterson ED, Lytle BL, Alexander KP, et al. The willingness of under-represented groups to participate in clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:435A.
34. Juni P, Altman D.G., Egger M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *British Medical Journal* 2001; 323, 42-46.
35. Boyd CM, Darer J, Boult C, Fried LP, Boult L, Wu AW, Clinical Practice Guidelines and Quality of Care for Older Patients With Multiple Comorbid Diseases Implications for Pay for Performance *JAMA.* 2005;294:716-724.
36. Plsek PE, Greenhalgh T. The challenge of complexity in health care. *BMJ* 2001;323:625-8.
37. Fraser SW, Greenhalgh T. Coping with complexity: educating for capability. *BMJ* 2001;323:799-803.
38. Wilson T, Holt T. Complexity and clinical care. *BMJ* 2001;323:685-8.
39. Plsek PE, Wilson T. Complexity, leadership, and management in health-care organisations. *BMJ* 2001;323(7315):746-9.
40. Ashley EA, Butte AJ, Wheeler MT, Chen R, Klein TE, Dewey FE, Dudley JT, Ormond KE, Pavlovic A, Morgan AA, Pushkarev D, Neff NF, Hudgins L, Gong L, Hodges LM, Berlin DS, Thorn CF, Sangkuhl K, Hebert JM, Woon M, Sagreiya H, Whaley R, Knowles JW, Chou MF, Thakuria JV, Rosenbaum AM, Zaranek AW, Church GM, Greely HT, Quake SR, Altman RB. Clinical assessment incorporating a personal genome. *Lancet.* 2010 May 1;375(9725):1525-35.
41. Stacey, Ralph D. *Strategic management and organisational dynamics: the challenge of complexity.* 3rd ed. London: Financial Times, 1999.
42. Zimmerman B, Lindberg B, Plsek P. *Edgework: insights from complexity science for health care leaders.* Irving, TX: VHA Press, 1998.

La broncopneumopatia cronica ostruttiva e le sue comorbidità extrapolmonari

Fabrizio Luppi, Leonardo M. Fabbri

3.1 Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si definisce come una malattia polmonare causata da diversi inquinanti ambientali, in particolare il fumo di sigaretta, che è prevenibile e trattabile. Essa è inoltre caratterizzata da un'ostruzione bronchiale persistente ed evolutiva, spesso associata a significativi effetti extrapolmonari che nei singoli pazienti possono contribuire alla gravità delle manifestazioni cliniche. L'ostruzione bronchiale è in genere accompagnata da un'abnorme risposta infiammatoria broncopolmonare e sistemica a inquinanti ambientali, e in particolare al fumo di sigaretta (1). L'ostruzione bronchiale non reversibile viene definita in base a un rapporto VEMS/CVF inferiore al 70% misurato dopo broncodilatatore. Questo sta a indicare che, di tutta l'aria mobilizzabile in una manovra espiratoria completa, meno del 70% viene mobilizzata nel primo secondo. Caratteristica peculiare della BPCO è che tale ostruzione, a differenza di quella presente nei pazienti con asma bronchiale, non è completamente reversibile dopo somministrazione di un broncodilatatore (2). Altro carattere distintivo della malattia è l'accelerata caduta nel tempo della funzionalità respiratoria; infatti la caduta annua del volume espiratorio massimo al primo secondo (VEMS), che è di circa 10-30 mL nel soggetto normale non fumatore, può arrivare a 100 ml/anno nel paziente con BPCO sia fumatore che ex-fumatore (3) (figura 1). Diversi sono i fattori di rischio per l'insorgenza della BPCO, il fumo di sigaretta è il principale; tuttavia ne dobbiamo considerare altri, fra cui le polveri respirate in ambiente di lavoro (polveri organiche e inorganiche, agenti chimici e fumi), l'inquinamento degli ambienti interni, l'esposizione al fumo passivo e l'inquinamento atmosferico: tali fattori di rischio costituiscono anche i principali fattori di rischio per tutte le malattie croniche e per alcuni tumori, compreso quello del polmone. Dato che, nell'arco della loro

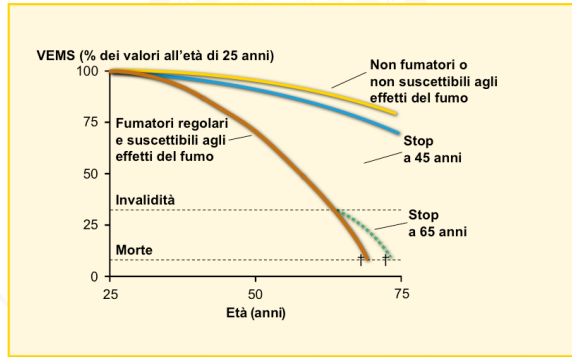


Figura 1. La storia naturale dell'ostruzione bronchiale cronica

vita, gli individui possono essere esposti a vari tipi di particelle inalabili, è utile pensare in termini di quantità totale di particelle inalate. Ciascun tipo di particella, a seconda della sua misura e composizione, può contribuire al rischio con un diverso peso, e il rischio totale dipenderà dall'integrale delle esposizioni inalatorie (figura 2).

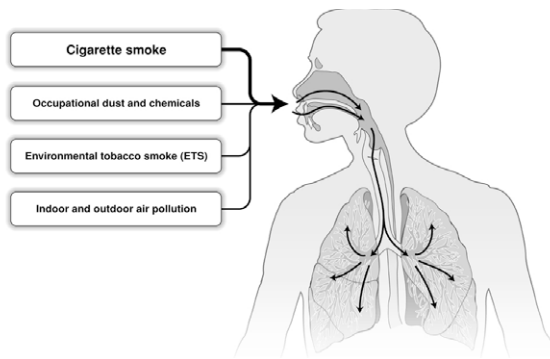


Figura 2. Fattori di rischio per la BPCO

Fino a ora, le definizioni di BPCO sono state focalizzate sui polmoni in base all'idea che l'inalazione di particelle e gas interessasse principalmente il tratto respiratorio. Tuttavia il fumo di sigaretta e gli altri fattori di rischio ambientali causano non solo una infiammazione a carico del polmone e delle vie aeree, ma anche una infiammazione sistemica cellulare e umorale, uno stress ossidativo sistemico, alterazioni della funzione vasomotoria ed endoteliale, con aumento della concentrazione in circolo di numerosi fattori pro-coagulanti. Questi effetti sistemici degli inquinanti ambientali potrebbero contribuire in maniera sostanziale allo sviluppo non solo delle alterazioni a carico delle vie aeree e dei polmoni caratteristiche della BPCO, ma anche di altre malattie croniche (ad esempio le malattie cardiovascolari, i disordini

metabolici, e alcuni tumori indotti dal fumo o da altri fattori di rischio come l'obesità, l'iperlipidemia, e l'ipertensione).

In realtà l'acronimo BPCO non identifica una malattia, ma riassume in un termine specifico due diversi quadri patologici broncopolmonari: la malattia delle piccole vie (o bronchiolite ostruttiva) dovuta alla flogosi cronica e al rimodellamento delle vie aeree periferiche e l'enfisema polmonare, cioè la distruzione della superficie deputata agli scambi gassosi (parenchima polmonare). Tali alterazioni costituiscono le basi strutturali dell'ostruzione bronchiale. Infatti il flusso durante una manovra espiratoria forzata è determinato dal rapporto tra forza di ritorno elastico del polmone (che promuove il flusso) e la resistenza delle vie aeree (che si oppone al flusso). L'enfisema polmonare contribuisce alla riduzione di flusso diminuendo la forza di retrazione elastica del polmone (per distruzione delle pareti alveolari) mentre la bronchiolite vi contribuisce aumentando le resistenze delle vie aeree periferiche (per restringimento del lume). Va infine sottolineato che le lesioni a carico delle vie aeree e del parenchima polmonare si sviluppano progressivamente con il progredire della malattia, ma possono essere presenti in proporzioni disuguali nei diversi individui.

Le linee guida propongono pertanto una classificazione di gravità della BPCO in 4 stadi (figura 3) sulla base del quadro spirometrico misurato dopo broncodilatatore:

- *Stadio I - BPCO lieve*: presenza di una lieve riduzione del flusso aereo espiratorio ($VEMS/CVF < 70\%$, con $VEMS > 80\%$ del teorico), in presenza o assenza di sintomi respiratori.
- *Stadio II - BPCO moderata*: caratterizzato da un VEMS che è compreso fra il 50 e l'80% del valore teorico, associato di solito a sintomi respiratori, in particolare la dispnea, che compare di solito sotto sforzo. Si tratta dello stadio nel quale più spesso il paziente richiede l'intervento del medico a causa della dispnea da sforzo o per una riacutizzazione della malattia.
- *Stadio III - BPCO grave*: Caratterizzata da un ulteriore aggravamento dell'ostruzione bronchiale ($30\% \leq VEMS < 50\%$ del teorico), con una più grave dispnea da sforzo, una ridotta capacità di esercizio, astenia e ripetute riacutizzazioni, che molto spesso influiscono negativamente sulla qualità di vita del paziente.
- *Stadio IV - BPCO molto grave*: caratterizzato da una grave ostruzione bronchiale ($VEMS < 30\%$ del teorico) o dalla presenza di insufficienza respiratoria cronica.

L'insufficienza respiratoria è definita da una pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO_2) inferiore a 60 mm Hg in presenza o meno di una pressione parziale della CO_2 ($PaCO_2$) maggiore di 50 mm Hg, corretti per le condizioni a livello del mare.

L'insufficienza respiratoria può anche avere effetti sul cuore, come nel caso del cuore polmonare (insufficienza cardiaca destra), che può essere presente

Stadio I	Lieve	VEMS/CVF<70% VEMS \geq 80% del predetto
Stadio II	Moderato	VEMS/CVF<70% 50%\leqVEMS<80% del predetto
Stadio III	Grave	VEMS/CVF<70% 30%\leqVEMS<50% del predetto
Stadio IV	Molto grave	VEMS/CVF<70% VEMS<30% del predetto o VEMS < 50% del predetto in presenza di insufficienza respiratoria cronica

VEMS: volume espiratorio forzato in un secondo; CVF: capacità vitale forzata;
 insufficienza respiratoria: pressione parziale dell'ossigeno arterioso (PaO₂)
 inferiore a 8.0 kPa (60 mm Hg) con o senza una pressione parziale della CO₂ (PaCO₂)
 maggiore di 6.7 kPa (50 mm Hg) a livello del mare.

Figura 3. Classificazione di gravità della BPCO basata sulla spirometria (VEMS post-broncodilatazione)

in corso di BPCO, non necessariamente nelle forme più gravi di malattia. I segni clinici di cuore polmonare comprendono turgore delle vene giugulari ed edemi declivi. I pazienti possono soffrire di una BPCO grave (Stadio III) anche se il VEMS è maggiore del 30% del teorico nei casi in cui tali complicazioni siano presenti. In questo stadio la qualità di vita è notevolmente compromessa e le riacutizzazioni possono minacciare la vita del paziente.

La su esposta definizione spirometrica esclude i pazienti affetti da sintomi respiratori cronici, non solo bronchitici cronici ma anche dispnoici, e quadro spirometrico o normale o restrittivo (non ostruttivo come richiesto dalla definizione), una popolazione non ancora studiata adeguatamente. La correlazione fra alterazioni spirometriche e quadro clinico, in particolare gravità dei sintomi e di tolleranza allo sforzo, è significativa ma debole. Ne consegue che la valutazione di gravità individuale e le decisioni terapeutiche vanno comunque riferite anche ai sintomi e alle malattie concomitanti che spesso si accompagnano alle forme più gravi di BPCO. A questo proposito va tenuto presente che a differenza di altre malattie, quali ipertensione o diabete, o quadri funzionali (es. insufficienza respiratoria) nelle quali il trattamento viene instaurato e calibrato sulla base di alterazioni dei rispettivi biomarcatori (es. pressione arteriosa, glicemia/Hbs, o valori emogasanalitici), nella BPCO, la terapia viene essenzialmente instaurata e calibrata sulla base delle manifestazioni cliniche, in particolare sintomi e riacutizzazioni degli stessi.

Studi recenti sembrano indicare che nella BPCO l'infiammazione non sia confinata al polmone, ma sia riscontrabile anche a livello sistemico, e si associa a manifestazioni cliniche extrapolmonari concomitanti, che comprendono la sarcopenia/astenia muscolare, malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, osteoporosi, la depressione e deterioramento delle funzioni cognitive, disturbi del sonno, disfunzioni sessuali e renali (4).

Il giudizio di gravità del paziente affetto da BPCO dovrebbe pertanto comprendere anche una valutazione delle eventuali manifestazioni extrapolmonari.

Nel sangue periferico dei pazienti affetti da BPCO sono riscontrabili elevati livelli di diverse molecole pro-infiammatorie. Le concentrazioni di proteina C reattiva (PCR) sono aumentate nel siero dei pazienti affetti da BPCO, indipendentemente dal fatto che questi fossero o meno fumatori (5). Nel sangue periferico si è inoltre osservato un aumento del numero dei granulociti neutrofili (5), i quali risultano anche attivati e dei linfociti T CD4+ e CD8+ (6). Infine, anche le concentrazioni del TNF- α e del suo recettore solubile sono elevate nel paziente affetto da BPCO, soprattutto in quelli che presentano un basso indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI). Questa osservazione è particolarmente interessante perché un basso BMI è un importante fattore prognostico negativo, che è quindi in grado di individuare i pazienti con BPCO a maggior rischio di mortalità.

Le più recenti linee guida (GOLD) limitano le loro indicazioni alla BPCO indotta da irritanti respiratori e in particolare dal fumo di sigaretta, associata a flogosi cronica delle vie aeree periferiche e/o enfisema polmonare, escludendo quindi le forme di ostruzione dovute ad altre malattie quali gli esiti di tubercolosi, le bronchiectasie, le neoplasie e la fibrosi cistica in età adulta. Queste e altre malattie respiratorie possono tuttavia concomitare nei pazienti affetti da BPCO.

Scopo di questa pubblicazione è la descrizione dei principali fattori di rischio della BPCO, della flogosi che si genera sia livello broncopolmonare che sistemico e del trattamento di tale malattia. Si provvederà inoltre alla descrizione delle più importanti comorbidità extrapolmonari della BPCO e del loro trattamento.

3.2 Interessamento polmonare in corso di BPCO

3.2.1 Fattori di rischio della BPCO

L'identificazione dei fattori di rischio per la BPCO (figura 4) costituisce un'importante fase dello sviluppo di strategie di prevenzione e di trattamento delle malattie. L'identificazione del fumo di sigaretta come importante fattore di rischio ha portato a considerare i programmi di cessazione dell'abitudine tabagica, un elemento essenziale nella prevenzione della BPCO, oltre che un intervento indispensabile per i pazienti che hanno già sviluppato la malattia. Sebbene il fumo sia il fattore di rischio meglio studiato, non si tratta certamente dell'unico fattore in gioco e vari studi indicano con evidenza che anche i non fumatori possono sviluppare un'ostruzione cronica delle vie aeree (7, 8).

Con il progredire delle nostre conoscenze relativamente all'importanza dei fattori di rischio per la BPCO si è compreso che essenzialmente il rischio di contrarre la BPCO dipende dall'interazione geni-ambiente. Perciò di due individui con la stessa storia di abitudine tabagica può accadere che, solo uno

Esposizione ad inquinanti:	Geni
● Fumo di tabacco	Crescita e sviluppo del polmone
● Inquinanti professionali (organici e non)	Sesso
● Inquinanti domestici	Infezioni respiratorie
● Inquinanti ambientali	Stato socioeconomico
	Nutrizione
	Comorbidità

Figura 4. Fattori di rischio per la BPCO

può sviluppare la BPCO a causa delle differenze di predisposizione genetica alla malattia o della durata della vita. I fattori di rischio per la BPCO possono anche essere correlati con maggiore complessità. Per esempio, il sesso può influenzare il fatto che una persona cominci a fumare o sia esposta a determinati inquinanti professionali o ambientali; lo stato socioeconomico può correlarsi al peso del bambino alla nascita e questo a sua volta influisce sulla crescita e sullo sviluppo polmonare; e una più lunga aspettativa di vita permette una maggiore esposizione ai fattori di rischio. La comprensione delle relazioni e delle interazioni fra i vari fattori di rischio richiede ulteriori investigazioni.

GENI Il fattore di rischio genetico meglio documentato è il deficit ereditario grave di alfa-1 antitripsina (9), un importante inibitore delle serin-proteasi. Questo raro tratto recessivo è più comune negli individui di origine Nord Europea (10). Lo sviluppo prematuro e accelerato di enfisema panlobulare e il declino della funzionalità respiratoria compaiono sia in soggetti fumatori che non fumatori con deficienza grave dell'enzima, sebbene il fumo aumenti considerevolmente il rischio e la progressione della malattia. Vi è una considerevole variabilità, fra gli individui, nell'estensione e nella gravità dell'enfisema e nel ritmo del declino della funzionalità polmonare. Sebbene il deficit di alfa-1 antitripsina sia rilevante solo per una piccola parte della popolazione mondiale, esso illustra l'interazione tra i geni e l'esposizione ambientale che determina l'insorgenza della BPCO. Un rischio familiare significativo di ostruzione al flusso aereo è stato osservato nei fratelli fumatori di pazienti affetti da BPCO grave (11), suggerendo che i fattori genetici potrebbero influenzare questa suscettibilità. Attraverso l'analisi di linkage sono state individuate varie regioni del genoma che contengono verosimilmente dei geni di suscettibilità per la BPCO (12). Studi d'associazione coinvolgono vari geni nella patogenesi della BPCO, come il *transforming growth factor beta 1* (TGF1) (13), *microsomal epoxide hydrolase* (mEPHX1) (14) e il *tumor necrosis factor* (TNF) *alpha* (15). Comunque i risultati di questi studi d'associazione genetici non sono conclusivi in quanto le varianti genetiche funzionali che influenzano lo sviluppo delle BPCO (diverse dal deficit di alfa-1 anti-tripsina) non sono state definitivamente identificate (12).

ESPOSIZIONI INALATORIE Dato che, nell'arco della loro vita gli individui possono essere esposti a vari tipi di particelle inalabili, è utile pensare in termini di quantità totale di particelle inalate. Ciascun tipo di particella, a seconda della sua misura e composizione, può contribuire al rischio con un diverso peso e il rischio totale dipenderà dall'integrale delle esposizioni inalatorie (figura 2). Delle numerose esposizioni inalatorie che possono essere incontrate durante la vita, solo il fumo di tabacco (16) e l'esposizione alle polveri e alle sostanze chimiche (vapori, irritanti e fumi) in ambiente professionale (17, 18) sono riconosciuti in grado di causare, da soli, la BPCO. L'esposizione al fumo di tabacco e l'esposizione professionale sembra agiscano anche in modo additivo nell'incrementare il rischio d'insorgenza della BPCO. Comunque ciò può riflettere l'inadeguatezza dei dati sulle popolazioni che sono esposte ad altri fattori di rischio come le pesanti esposizioni agli inquinanti *indoor*, in ambienti scarsamente ventilati, che derivano dalla combustione di biomasse per cucinare e riscaldare (8).

FUMO DI TABACCO Il fumo di tabacco rappresenta di gran lunga il fattore di rischio più importante per la BPCO. I fumatori di sigaretta presentano una maggior prevalenza di sintomi respiratori e d'alterazioni della funzionalità polmonare, un maggior tasso annuale di riduzione del VEMS e un più alto tasso di mortalità per BPCO rispetto ai non fumatori. I fumatori di pipa e di sigari presentano tassi di morbidità e mortalità maggiori rispetto ai non fumatori, nonostante i loro tassi siano inferiori rispetto ai fumatori di sigaretta (19). Altre modalità di fumo di tabacco, diffuse in vari paesi, costituiscono fattori di rischio per la BPCO (20, 21), sebbene non sia stato riportato il rischio relativo rispetto al fumo di sigaretta. Il rischio di sviluppare la BPCO nei fumatori è correlato alla dose (16). L'età alla quale si inizia a fumare, il numero di sigarette fumate e lo stato corrente di fumatore sono predittivi di mortalità per BPCO. Non tutti i fumatori sviluppano una BPCO clinicamente evidente, il che suggerisce che i fattori genetici siano in grado di modificare il rischio individuale di malattia (14). L'esposizione al fumo passivo può contribuire alla sintomatologia respiratoria e alla malattia (22), aumentando il carico globale di particelle e gas inalati dal polmone (23, 24). Fumare durante la gravidanza può rappresentare un rischio per il feto, in quanto condiziona la crescita e lo sviluppo del polmone *in utero* e forse anche lo sviluppo del sistema immunitario (25).

ESPOSIZIONI PROFESSIONALI A POLVERI E AD AGENTI CHIMICI Le esposizioni professionali sono fattori di rischio sottostimati per la BPCO (26, 27). Queste esposizioni includono le polveri organiche e inorganiche, gli agenti chimici e i fumi. Lo studio epidemiologico NHANES III su un'ampia popolazione statunitense di circa 10.000 adulti di età compresa fra 30 e 75 anni che includeva test di funzionalità polmonare ha stimato che la frazione di

BPCO attribuibile al lavoro era in totale del 19,2% e fra coloro che non avevano mai fumato, del 31,1% (16). Queste stime erano conformi a un rapporto dell'*American Thoracic Society* che concludeva che l'esposizione professionale è responsabile del 10-20% dei sintomi e del deterioramento funzionale presenti nella BPCO (28).

INQUINAMENTO DEGLI AMBIENTI INTERNI Legno, escrementi animali, avanzi delle coltivazioni e carbone, tipicamente bruciati in fuochi aperti e stufe malfunzionanti, possono condurre a elevati livelli d'inquinamento *indoor*. La dimostrazione che l'inquinamento ambientale da biomasse per cucinare e riscaldare in abitazioni scarsamente ventilate è un fattore di rischio importante per la BPCO, (specialmente fra le donne dei paesi in via di sviluppo), continua a crescere (8, 29), grazie anche alla disponibilità di studi casi-controllo (30, 31). Almeno tre miliardi di persone al mondo utilizzano biomasse e carbone come fonte principale d'energia per cucinare, riscaldare e per altre necessità della casa, cosicché la popolazione a rischio nel mondo è molto alta. In queste comunità l'inquinamento *indoor* è responsabile del rischio di sviluppare la BPCO per una parte maggiore di quello dovuto alle emissioni di SO₂ o di particolati dei veicoli a motore, anche in città densamente popolate da persone e auto. I combustibili a biomasse utilizzati dalle donne per cucinare rendono conto dell'alta prevalenza della BPCO fra donne che non fumano in parte del Medio Oriente dell'Africa e dell'Asia (30, 31). L'inquinamento *indoor* che dipende dalla combustione del legno o di altri combustibili a biomassa si stima uccida due milioni di donne e bambini all'anno.

INQUINAMENTO ATMOSFERICO Elevati livelli di inquinamento urbano sono dannosi per soggetti cardiopatici o con patologia respiratoria. Il ruolo dell'inquinamento ambientale nell'insorgenza della BPCO non è chiaro, ma sembra essere modesto rispetto al fumo di sigaretta. Comunque, l'inquinamento da combustibili fossili, in primo luogo quello delle emissioni dei veicoli a motore nelle città, è associato alla riduzione della funzionalità respiratoria (32). Gli effetti relativi di brevi esposizioni ad alti picchi d'inquinamento e quelli di esposizioni di lunga durata a bassi livelli di inquinamento sono ancora oggetto di dibattito.

CRESCITA E SVILUPPO POLMONARE La crescita polmonare è correlata ai processi che accompagnano la gravidanza, la nascita e alle esposizioni durante l'infanzia (33, 34). Un ampio studio e una metanalisi hanno confermato l'associazione positiva fra il peso alla nascita e il VEMS negli adulti (35).

SESSO Il ruolo del sesso come fattore di rischio della BPCO non è chiaro. In passato, la maggioranza degli studi ha mostrato che la prevalenza e la

mortalità della BPCO era maggiore negli uomini che nelle donne. Studi condotti in paesi industrializzati (36) mostrano che la prevalenza della malattia è oggi giorno all'incirca uguale nei due sessi, cosa che probabilmente riflette i cambiamenti nelle abitudini al fumo di tabacco. Alcuni studi infatti suggeriscono che le donne sono più suscettibili degli uomini agli effetti del fumo di tabacco (37, 38). Questo è un'interrogativo importante dato l'aumento delle donne che fumano sia nei paesi sviluppati che in via di sviluppo.

INFEZIONI Le infezioni (virali e batteriche) possono contribuire alla patogenesi e alla progressione della BPCO (39), e alla colonizzazione batterica associata con l'infiammazione delle vie aeree (40) e possono giocare un ruolo significativo anche nelle riacutizzazioni (41). Un'anamnesi positiva per gravi infezioni respiratorie infantili è stata posta in relazione con una riduzione della funzionalità polmonare e con l'aumento dei sintomi respiratori nell'adulto (33, 42). Vi sono parecchie possibili spiegazioni per tale associazione (le quali non si escludono a vicenda). Ci può essere un aumento della diagnosi di infezioni gravi nei bambini che presentano iperresponsività bronchiale di fondo considerabile essa stessa un fattore di rischio per la BPCO. La suscettibilità alle infezioni virali può essere correlata a un altro fattore, come il peso alla nascita, a sua volta correlato con la BPCO. È stato dimostrato che l'infezione da HIV accelera l'insorgenza dell'enfisema fumo-correlato; l'infiammazione polmonare indotta dall'HIV può giocare un ruolo in questo processo (43).

STATO SOCIOECONOMICO Vi è evidenza che il rischio di sviluppare la BPCO è inversamente correlato allo stato socioeconomico (44). Non è comunque chiaro se ciò rifletta l'inquinamento degli ambienti *indoor* ed *esterno*, l'affollamento, l'alimentazione insufficiente o altri fattori correlati al basso livello socioeconomico.

NUTRIZIONE Il ruolo della nutrizione come fattore di rischio indipendente per lo sviluppo della BPCO non è chiaro. La malnutrizione e la perdita di peso possono ridurre la forza e la resistenza dei muscoli respiratori, apparentemente riducendo sia la massa che la forza delle fibre muscolari residue (45). L'associazione fra ipoalimentazione e stato anabolico/catabolico con lo sviluppo di enfisema è stata dimostrata in studi sperimentali sugli animali (46). La TC polmonare di donne con malnutrizione cronica per anoressia nervosa mostra reperti simili all'enfisema (47).

3.2.2 Infiammazione broncopolmonare nella BPCO

Fumo e altri inquinanti provocano una infiammazione sia broncopolmonare che sistemica, che può essere considerata normale e non dannosa nei soggetti che non sviluppano BPCO, ma che assume caratteristiche amplificate

e diverse nei pazienti che sviluppano la malattia. Questa cronica e anomala reazione infiammatoria può indurre – attraverso uno squilibrio del sistema proteinasi/antiproteinasi e dello stress ossidativo – la distruzione del tessuto parenchimale (che determina enfisema) e dei normali meccanismi di difesa e di riparazione del tessuto delle vie aeree, che porta a fibrosi e rimodellamento delle stesse (figura 5). Queste alterazioni anatomico-patologiche portano a una riduzione del calibro delle vie aeree, intrappolamento aereo nelle vie aeree periferiche e alveoli, e a distruzione e allargamento degli spazi alveolari, alterazioni strutturali che contribuiscono allo sviluppo della ostruzione bronchiale (figura 6).

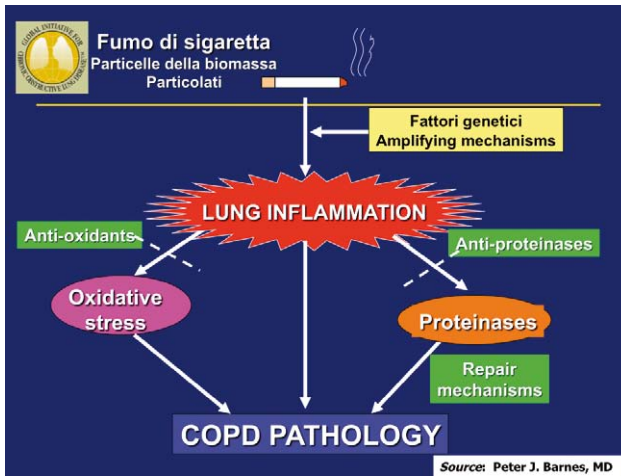


Figura 5. Patogenesi della BPCO

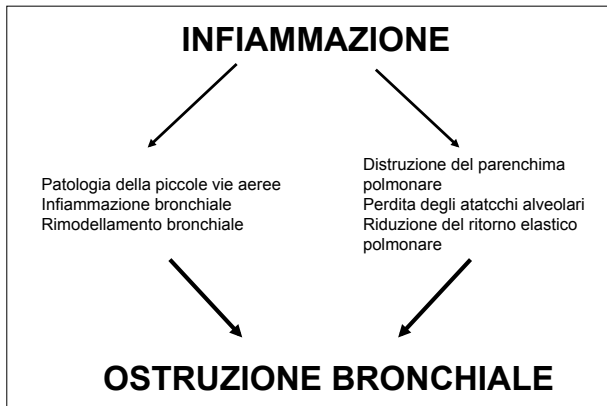


Figura 6. Patogenesi della BPCO

Reclutamento delle cellule infiammatorie

L'infiammazione broncopulmonare della BPCO è caratterizzata dall'aumento di macrofagi, e linfociti T CD8+ positivi, e di neutrofili (48). Le cellule T della mucosa bronchiale di pazienti con BPCO esprimono in modo predominante una risposta immunitaria di tipo 1, fondamentalmente diversa dalle cellule T prresenti nell'asma che esprimono in modo predominante una risposta immunitaria di tipo 2 (49) (figura 7).

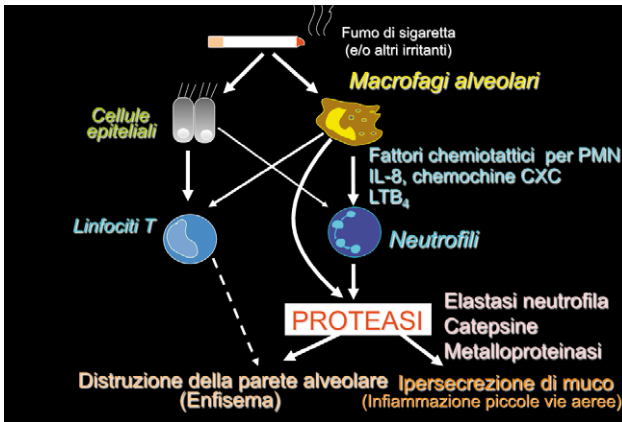


Figura 7. Meccanismi infiammatori della BPCO

Nella BPCO i linfociti T CD8+ sono degli importanti produttori di interferone (INF)- γ e in modelli sperimentali murini si è osservato che tale molecola causa enfisema con allargamento degli spazi alveolari, aumento dei volumi polmonari e della *compliance* polmonare che si associa a un'infiammazione ricca di neutrofili e macrofagi (50). In questi topi sono state notate anche delle importanti alterazioni del sistema proteinasi-antiproteinasi tra le quali l'induzione e l'attivazione delle metalloproteinasi della matrice, quali (MMP)-12, delle catepsine B, H, D, S, e L, la sintesi dell'MMP-9 (51) e l'inibizione selettiva della secrezione dell'inibitore della proteinasi leucocitaria (SLPI).

Diverse citochine sono coinvolte nel processo di chemotassi neutrofila e la maggior parte di queste appartiene alla famiglia delle CXC chemochine, tra le quali l'interleuchina-8 (IL-8, CXCL8) rappresenta uno dei più importanti mediatori nella BPCO (52). I livelli di IL-8 sono marcatamente aumentati nell'espettorato e nel BAL di pazienti con BPCO e sembrano essere correlati con l'estensione dell'infiammazione neutrofila, nonché con la gravità della patologia. L'inibizione dell'IL-8 ottenuta *in vitro* determina la riduzione della risposta chemotattica dei neutrofili nell'espettorato. L'attivazione nell'uomo dei neutrofili da parte dell'IL-8 avviene tramite i recettori CXCR1 e il CXCR2. Il CXCR1 è attivato in modo selettivo da due ligandi, rappresentati da l'IL-8 e dal *granulocyte chemoattractant protein* (GCP2/CXCL6); viceversa

il CXCR2 può essere attivato da un'ampia gamma di chemochine. Si ritiene che anche la famiglia delle CC chemochine sia coinvolta nella BPCO, poiché si è osservata un'aumentata espressione da parte dei macrofagi e delle cellule epiteliali del *monocyte chemoattractant protein 1* (CCL2/MCP-1) e del suo recettore, il CCR2. La proteina CCL2/MCP-1 può essere importante nel reclutamento dei monociti dal sangue periferico verso il polmone, così come i frammenti di elastina presenti nelle aree interessate dalla malattia sono potenti agenti chemotattici per i monociti in corso di enfisema polmonare.

Il leucotriene B4 (LTB4), la cui concentrazione risulta aumentata nell'espettorato dei pazienti con BPCO, sembra essere il principale agente chemotattico responsabile del reclutamento di neutrofilo nella patogenesi della malattia. Numerosi studi indicano che il macrofago alveolare costituisce la principale fonte di produzione del LTB4 ed è stato attualmente proposto che il richiamo dei neutrofilo possa amplificare tale effetto.

Nell'espettorato e nei campioni biotici bronchiali di pazienti con BPCO è possibile anche trovare alte concentrazioni di *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- α che può indurre l'espressione di IL-8 nelle cellule delle vie aeree attraverso l'attivazione di un fattore trascrizionale, il fattore nucleare-kB (NF-kB).

L'ipotesi proteasi/antiproteasi

Nella BPCO i macrofagi alveolari e i neutrofilo giocano un ruolo centrale nella distruzione del parenchima polmonare. Le differenti proteinasi a livello del parenchima polmonare distruggono le diverse componenti del tessuto connettivo, in particolar modo l'elastina, dando luogo a enfisema. Particolare attenzione è stata posta nello studio di due serino-proteasi di origine neutrofila – l'elastasi neutrofila e la proteinasi – che, unitamente alle cathepsine, sono in grado di indurre enfisema negli animali da laboratorio. Crescenti evidenze dimostrano inoltre il ruolo delle metalloproteasi (MMPs) prodotte dai macrofagi e dai neutrofilo in pazienti con enfisema. Studi effettuati su campioni di tessuto polmonare di pazienti affetti da enfisema da fumo mostrano un aumento di svariate proteasi, tra le quali MMP-1, -2, -8, -9 e -14.

Ruolo dello stress ossidativo

Anche lo stress ossidativo sembra avere un importante ruolo nella patogenesi della malattia. Nei fumatori e nei pazienti con BPCO si assiste a un squilibrio tra agenti ossidanti e antiossidanti a favore dei primi. Una misura diretta dello stress ossidativo a livello delle vie aeree è rappresentata dalla presenza nell'esalato di perossido di idrogeno, che è presente in alte concentrazioni in corso di riacutizzazione e nei pazienti con BPCO rispetto a soggetti normali.

Lo stress ossidativo può contribuire all'insorgenza della malattia attraverso differenti meccanismi, tra i quali, l'attivazione del fattore di trascrizione nucleare kB (NF-kB) che attiva il gene del TNF- α , dell'IL-8 e di altri mediatori infiammatori, attraverso il danno ossidativo mediato da antiproteinasi come

l' α_1 -antitripsina e la secrezione dell'inibitore delle leucoproteinasi che determina aumento dell'infiammazione e del danno proteolitico. Caratteristica centrale nella patogenesi della BPCO è inoltre la diminuita produzione di glutatione (GSH) a livello alveolare e polmonare dovuta al fumo di sigaretta.

Basi molecolari dell'ipersecrezione mucosa

L'esposizione al fumo di sigaretta induce metaplasia delle cellule mucipare e produzione di muco. È ancora sconosciuto, tuttavia, il meccanismo attraverso il quale si verifica tale processo. Si è recentemente osservato che l'esposizione delle cellule epiteliali delle vie aeree al fumo di sigaretta determina un'attivazione dell'*epidermal growth factor receptor* (EGFR) con aumentata sintesi. Il meccanismo attraverso cui il fumo di sigaretta induce l'attivazione dell'EGFR non è ancora completamente chiarito. Tuttavia, è stato recentemente osservato che il fumo di sigaretta è in grado di transattivare l'EGFR, stimolando la produzione di molecole della famiglia delle metalloproteasi. Utilizzando modelli animali si è inoltre osservato che l'EGFR è coinvolto nella sintesi dell'IL-13, che regola l'espressione di mucine da parte delle cellule caliciformi. Recentemente si è anche osservato che l'IL-13 e l'IL-4 sono aumentate nella sottomucosa bronchiale di soggetti con bronchite cronica rispetto ai fumatori asintomatici, suggerendo un potenziale ruolo per le citochine di tipo Th-2 nell'ipersecrezione mucosa di questi soggetti. Il fumo di sigaretta può anche essere causa della migrazione dei neutrofili nelle vie aeree e del loro aumento a livello delle ghiandole bronchiali. Studi condotti sia *in vivo* che *in vitro* mostrano infatti che i neutrofili possono indurre degranulazione delle cellule mucipare. Ulteriori studi condotti *in vitro* dimostrano che l'elastasi neutrofila purificata è un potente agente in grado di stimolare la secrezione delle cellule mucipare.

Il ruolo potenziale dell'elastasi nella degranulazione delle cellule mucipare implica una interazione diretta tra neutrofili e cellule caliciformi. Alcune evidenze sperimentali suggeriscono che, a livello delle vie aeree dell'epitelio, siano coinvolti in tale interazione l'ICAM-1, il CD11b o le cellule CD18.

Biologia delle riacutizzazioni della BPCO

La BPCO è spesso associata a riacutizzazione della sintomatologia. Una riacutizzazione di BPCO si definisce come un evento nel decorso naturale della malattia caratterizzato da una variazione dei sintomi di base del paziente, dispnea, tosse e/o espettorazione di entità superiore alla normale variabilità giornaliera con esordio acuto e che può richiedere un cambiamento nella terapia regolare in un paziente con BPCO.

Le cause più frequenti delle riacutizzazioni sono le infezioni dell'albero tracheo-bronchiale e l'inquinamento atmosferico. I meccanismi attraverso i quali tali agenti eziologici possono causare le riacutizzazioni della malattia

sono poco conosciuti. Tuttavia i risultati degli studi esistenti sembrano evidenziare un'amplificazione del processo infiammatorio associato a un'aumentata produzione di citochine proinfiammatorie. Le riacutizzazioni di BPCO sono caratterizzate da un marcato aumento di granulociti neutrofili nel polmone. Questa neutrofilia si associa a un'aumentata espressione di IL-8, dotata di azione chemotattica sui neutrofili e dell'enzima mieloperossidasi, il quale è un indice di attivazione di tali cellule. Anche in corso di riacutizzazione, si osserva un aumento del TNF- α , una molecola in grado di aumentare l'espressione delle molecole di adesione sulle cellule endoteliali, facilitando così la migrazione dei leucociti dai vasi del circolo bronchiale al tessuto polmonare.

Nei pazienti riacutizzati – rispetto ai pazienti con malattia stabile – si osserva inoltre un'aumentata produzione di anione superossido da parte dei neutrofili contenuti nel sangue periferico. I prodotti della perossidazione lipidica sono significativamente aumentati nel plasma o nel liquido di lavaggio bronchiolo-alveolare (BALF) dei fumatori sani e dei pazienti con riacutizzazione di BPCO rispetto ai sani non fumatori.

Nelle biopsie bronchiali dei pazienti affetti da una riacutizzazione lieve di BPCO l'aumento dei neutrofili si associa a marcata eosinofilia e a un aumento delle chemochine eotassina e RANTES (*Regulated upon Activation Normal T-cell Expressed and Secreted*). Questi risultati fanno ipotizzare che le infezioni virali, capaci di indurre la produzione sia di eotassina che di RANTES, abbiano un ruolo importante nelle riacutizzazioni della BPCO. Poiché RANTES è in grado di promuovere l'apoptosi di cellule infettate da virus agendo in sinergia con i linfociti T CD8+, è possibile che un aumento di RANTES dovuto a ripetute riacutizzazioni virali possa favorire la distruzione del tessuto alveolare nella BPCO che – come abbiamo detto in precedenza – è caratterizzata proprio da un'infiltrazione di linfociti T CD8+. Inoltre i livelli di IL-8 correlano con il numero di unità formanti colonie batteriche. Oltre a IL-8, anche *epithelial-derived neutrophil-activating peptide 78* (ENA-78), detta anche CXCL5 sembra avere un ruolo cruciale nel reclutamento dei neutrofili durante le riacutizzazioni della malattia, soprattutto quelle più gravi. Chiarire questi eventi che sono alla base delle riacutizzazioni di BPCO è fondamentale sia per prevenirle che per sviluppare nuove e più efficaci terapie. Quest'obiettivo è di primaria importanza poiché si è osservato che tra i pazienti con riacutizzazioni di BPCO che richiedono il ricovero ospedaliero, la mortalità a 2 anni è del 49%, un tasso drammatico, simile a quello del tumore del polmone.

L'infiammazione delle piccole vie aeree e del parenchima polmonare costituisce il meccanismo principale attraverso cui si determinano le alterazioni strutturali responsabili della ostruzione bronchiale non reversibile caratteristica della BPCO (figure 5 e 6). La fibrosi e il rimodellamento delle vie aeree, in particolare periferiche, e l'enfisema sono le alterazioni strutturali ritenute responsabili dell'ostruzione bronchiale completamente irreversibile. Viceversa la contrazione della muscolatura liscia, l'accumulo di cellule infiamma-

torie nelle vie aeree e l'accumulo di muco e di essudato plasmatico a livello bronchiale e polmonare sono ritenute invece, responsabili in minor misura della ostruzione bronchiale potenzialmente reversibile, o spontaneamente o in seguito a terapia.

Il contributo relativo di fibrosi e rimodellamento delle vie aeree e dell'enfisema alla ostruzione bronchiale verosimilmente varia da paziente a paziente, in particolare in rapporto alla gravità: infatti nei soggetti con grave BPCO, l'ostruzione bronchiale correla maggiormente con l'estensione e gravità dell'enfisema.

Il processo infiammatorio nella BPCO interessa le vie aeree, centrali e periferiche, il parenchima e i vasi polmonari.

A livello delle vie aeree centrali, l'infiammazione determina un aumento del numero di cellule mononucleate rappresentate principalmente da macrofagi e linfociti T CD8+. In qualche caso, a livello della mucosa, si possono osservare anche neutrofili, eosinofili e mastcellule. Nel lavaggio broncoalveolare (BAL) si apprezza un aumentato numero di neutrofili e in alcuni casi di eosinofili. I neutrofili sono anche presenti a livello della sottomucosa e delle ghiandole mucose. L'infiammazione, oltre all'aumentato reclutamento cellulare determina iperplasia delle cellule mucipare e delle ghiandole mucose e induce iperplasia e metaplasia dell'epitelio delle vie aeree. Con il progredire dell'ostruzione, a livello della sottomucosa, si assiste a un incremento del numero dei macrofagi e dei linfociti T soprattutto CD8+ che correla in modo significativo con la progressione dell'ostruzione bronchiale.

A livello delle vie aeree periferiche il processo infiammatorio determina alterazioni anatomico-patologiche del tutto simili a quelle presenti nelle vie aeree centrali. Si osserva infatti un'aumentata concentrazione di cellule mononucleate e di linfociti T CD8+ a livello della mucosa che correla anch'esso con la progressione dell'ostruzione, a un incremento del numero di neutrofili nel BALF e a metaplasia dell'epitelio delle vie aeree con iperplasia delle cellule mucipare. La presenza di linfociti T CD8+ nelle vie aeree dei pazienti con BPCO si associa a un'aumentata espressione dei linfociti CD8+ che esprimono il recettore delle chemochine CXCR3; si è inoltre osservato che tali linfociti producono IFN- γ , suggerendo che la BPCO sia caratterizzata da una risposta immunitaria di tipo T-helper 1. Inoltre, si assiste a un'aumentata produzione di muco e di essudato intraluminale, a iperplasia della muscolatura liscia, a fibrosi delle pareti delle vie aeree, a deformazione, obliterazione e perdita degli attacchi alveolari alle pareti bronchiolari.

A livello del parenchima polmonare le caratteristiche alterazioni anatomico-patologiche sono rappresentate dall'enfisema panlobulare (EPL), centrolobulare (ECL) e dalle diverse combinazioni di questi oltre che dall'enfisema parasettale e dalla perdita del letto vascolare secondario a enfisema (figura 8).

L'infiammazione indotta dal fumo di sigaretta o da altri fattori di rischio induce un danno a livello delle vie aeree a cui consegue un processo riparativo, che

in alcuni casi determina la *restituito ad integrum* del tessuto polmonare in altri casi determina il processo di rimodellamento in parte responsabile delle alterazioni anatomo-patologiche presenti nella BPCO. Come in qualsiasi altro organo, anche a livello delle vie aeree, i normali meccanismi di riparazione polmonare possono portare a processi di rimodellamento con formazione di tessuto cicatriziale.

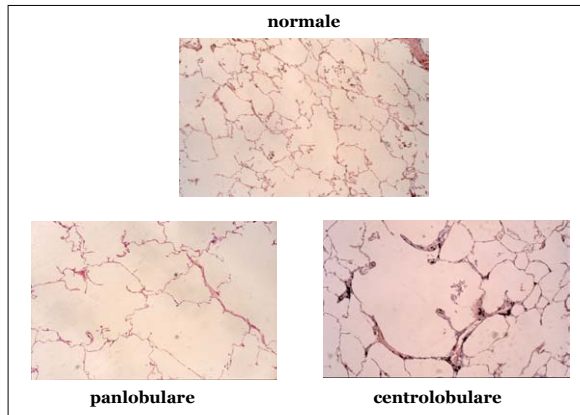


Figura 8. Alterazioni anatomo-patologiche dell'enfisema (cortesia della prof. Marina Saetta)

3.2.3 Trattamento della BPCO

Trattamento farmacologico della BPCO

L'approccio globale al trattamento della BPCO stabile deve essere caratterizzato da un progressivo incremento della terapia in relazione alla gravità e allo stato clinico del paziente. L'approccio step-down, usato nel trattamento cronico dell'asma, non è applicabile alla BPCO, giacché questa è una malattia stabile e molto spesso progressiva. Il trattamento della BPCO ha diversi obiettivi che dovrebbero essere raggiunti con i minimi effetti collaterali. Esso è dunque basato su di una valutazione individuale della gravità (figura 9) e della risposta alle diverse terapie.

La classificazione di gravità della BPCO stabile comprende, nel programma di gestione globale della malattia, una valutazione individuale della gravità e della risposta alla terapia. Il grado di ostruzione bronchiale rappresenta una guida generale all'impostazione del trattamento, ma la scelta della terapia è determinata principalmente dai sintomi e dal quadro clinico del paziente. La scelta dipende anche dal livello educativo del paziente e dalla sua capacità di seguire le raccomandazioni, dall'ambiente sociale e culturale in cui egli vive e dalla disponibilità di farmaci.

La terapia farmacologica è volta a prevenire e a gestire i sintomi (figura 10), a ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, a migliorare lo

- Gravità dei sintomi
- Gravità dell'ostruzione bronchiale
- Frequenza e gravità delle riacutizzazioni
- Presenza di una o più complicanze
- Presenza di insufficienza respiratoria
- Comorbidità
- Stato generale di salute
- Numero di farmaci per trattare la malattia

Figura 9. Fattori che influenzano la gravità della malattia

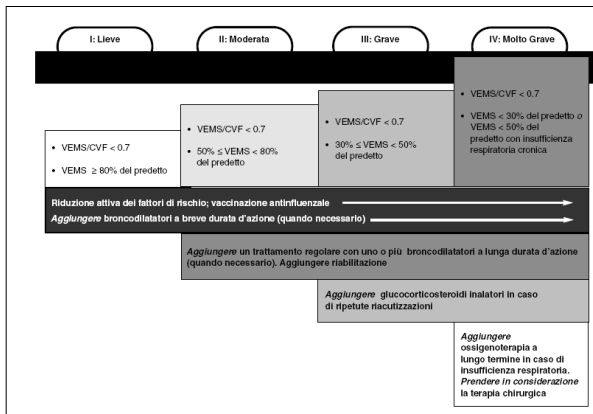


Figura 10. Terapia della BPCO stabile

stato di salute e ad aumentare la tolleranza all'esercizio. Nessuno dei farmaci disponibili al momento attuale si è dimostrato in grado di modificare il declino a lungo termine della funzionalità polmonare, che rappresenta il tratto caratteristico della BPCO (53, 54). Ciò comunque non dovrebbe precludere ogni sforzo nell'impiegare i farmaci al fine di gestire i sintomi.

I farmaci vengono presentati nell'ordine in cui normalmente sono introdotti in terapia (figura 11), in base al livello di gravità di malattia e dei sintomi. Tuttavia, ogni regime terapeutico deve essere personalizzato, giacché la relazione fra la gravità dei sintomi e la gravità dell'ostruzione bronchiale è influenzata da altri fattori, come la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, la presenza di una o più complicanze, di insufficienza respiratoria, di comorbidità (malattie cardiovascolari, disturbi del sonno ecc.) e lo stato di salute generale.

BRONCODILATATORI I farmaci che aumentano il VEMS o modificano altri parametri spirometrici, di solito agendo sul tono della muscolatura liscia

bronchiale sono denominati broncodilatatori, poiché il miglioramento del flusso espiratorio è riconducibile alla dilatazione delle vie aeree piuttosto che a modificazioni del ritorno elastico polmonare. Questi farmaci migliorano lo svuotamento dei polmoni, tendono a ridurre l'iperinsufflazione dinamica a riposo e durante lo sforzo, e migliorano la performance durante l'esercizio.

L'entità di questi miglioramenti, specie nella malattia più avanzata, non è direttamente correlabile al miglioramento del VEMS. La broncodilatazione regolare con farmaci che agiscono principalmente sulla muscolatura liscia bronchiale non modifica il declino funzionale della BPCO e la prognosi della malattia (1).

I broncodilatatori svolgono un ruolo centrale nella gestione dei sintomi. Si somministrano al bisogno per combattere i sintomi o il loro aggravamento o come terapia di fondo, cioè regolarmente per prevenirli o ridurli. Gli effetti collaterali dei broncodilatatori sono prevedibili e dose-dipendenti.

Tutte le classi di broncodilatatori migliorano la tolleranza allo sforzo nella BPCO, senza necessariamente produrre cambiamenti significativi del VEMS (55, 56).

Il trattamento regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione è più efficace di quello con broncodilatatori a breve durata d'azione (57-59).

L'uso regolare di un β_2 -agonista a lunga durata d'azione o di un anticolinergico, a breve o a lunga durata d'azione, migliora lo stato di salute (57-59). Il trattamento con un farmaco anticolinergico a lunga durata d'azione riduce la frequenza delle riacutizzazioni (60) e aumenta l'efficacia della riabilitazione polmonare (61). La teofillina è efficace nei pazienti con BPCO, ma a causa della sua potenziale tossicità, si preferiscono i broncodilatatori inalatori quando disponibili. Tutti gli studi che hanno mostrato l'efficacia della teofillina nei pazienti con BPCO, hanno utilizzato preparazioni a lento rilascio.

β_2 -agonisti L'azione principale dei β_2 -agonisti è il rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree mediante la stimolazione dei recettori β_2 -adrenergici, che aumenta l'AMP ciclico e determina un antagonismo funzionale alla broncostrizione. La somministrazione orale determina un esordio più lento dell'effetto e un maggior numero di effetti collaterali rispetto a quella inalatoria (62).

Con i β_2 -agonisti inalatori la broncodilatazione ha un esordio relativamente rapido, anche se probabilmente più lento nei pazienti affetti da BPCO rispetto agli asmatici. Gli effetti broncodilatatori dei β_2 -agonisti a breve durata d'azione di solito si esauriscono in 4-6 ore. I β_2 -agonisti a lunga durata d'azione, quali il salmeterolo e il formoterolo, mostrano una durata di effetto di 12 ore o più senza perdita di efficacia durante la notte o con l'uso regolare (63, 64).

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, la stimolazione dei recettori β_2 adrenergici può dare tachicardia sinusale a riposo e ha la potenzialità di indurre alterazioni del ritmo cardiaco in pazienti molto suscettibili, sebbene

ciò si verifichi molto raramente con la terapia inalatoria. Nei soggetti più anziani trattati con alte dosi di β_2 -agonisti può comparire un tremore eccessivo che crea problemi, indipendentemente dalla modalità di somministrazione, limitando così la dose tollerata. Sebbene possa insorgere ipokaliemia, specialmente quando è associato in terapia un diuretico tiazidico, e possa aumentare il consumo di ossigeno in condizioni di riposo, questi effetti metabolici a differenza degli effetti broncodilatatori, sono soggetti a tachifilassi. Si può osservare ipossiemia dopo somministrazione di β_2 -agonisti – sia a breve che a lunga durata d'azione – ma il significato clinico di queste variazioni è dubbio.

ANTICOLINERGICI Il più importante effetto dei farmaci anticolinergici, come l'ipratropio, l'oxitropio e il tiotropio bromuro, nei pazienti con BPCO, sembra essere il blocco degli effetti dell'acetilcolina sui recettori M3. I farmaci a breve durata d'azione attualmente in uso si legano anche i recettori M2 e modificano la trasmissione a livello pregangliare, anche se tali effetti sembrano avere un ruolo minore nella BPCO. Il tiotropio, anticolinergico a lunga durata d'azione, possiede selettività per i recettori M3 ed M1 (65). Gli effetti broncodilatatori degli anticolinergici inalatori a breve durata d'azione persistono più a lungo di quelli dei β_2 -agonisti a breve durata d'azione, con un effetto broncodilatatore che dura generalmente fino a 8 ore dalla loro somministrazione. Il tiotropio ha una durata d'azione superiore a 24 ore (59, 66). Un significativo incremento della funzione polmonare può essere raggiunto dopo la somministrazione di broncodilatatori inalatori anticolinergici più simpaticomimetici persino in pazienti con BPCO di grado moderato e severo. Il trattamento con anticolinergici a lunga durata d'azione aumenta l'efficacia di un trattamento riabilitativo.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, i farmaci anticolinergici sono scarsamente assorbiti, il che limita l'insorgenza di effetti collaterali sistemici importanti, come quelli che si osservano con l'atropina. L'uso esteso di questa classe di farmaci inalatori, a dosaggi e in contesti clinici diversi, ha dimostrato che essi sono molto sicuri. L'effetto collaterale principale è la secchezza delle fauci. Nonostante siano stati riportati occasionalmente disturbi prostatici, non vi sono dati che provino una vera relazione causale. Alcuni pazienti che usano l'ipratropio riferiscono un sapore amaro e metallico. In pazienti con BPCO trattati regolarmente con ipratropio bromuro è stato osservato un inatteso, lieve incremento di eventi cardiovascolari (67).

È stato inoltre riportato che l'uso di soluzioni erogate in aerosol con maschera facciale ha indotto l'aggravamento di quadri di glaucoma acuto, probabilmente per un effetto diretto della soluzione sull'occhio.

METILXANTHINE Gli effetti clinici derivanti dall'utilizzo dei derivati xantini sono ancora oggetto di discussione. Essi possono agire come inibitori non selettivi delle fosfodiesterasi, ma è stato riportato anche che possiedono

una serie di effetti non broncodilatatori, il cui significato è ancora oggetto di discussione (68, 69). Nella BPCO i dati sulla durata d'azione delle xantine nelle preparazioni convenzionali e in quelle a lento rilascio sono scarsi. In pazienti trattati con teofillina si sono osservati cambiamenti della funzionalità dei muscoli inspiratori (68), ma non è chiaro se questi riflettano cambiamenti nei volumi polmonari dinamici o un effetto primitivo sulla muscolatura.

Tutti gli studi che hanno mostrato l'efficacia della teofillina nella BPCO sono stati eseguiti con preparazioni a lento rilascio. La teofillina è un farmaco efficace nella BPCO ma, data la sua potenziale tossicità, vengono preferiti quando disponibili, i broncodilatatori inalatori.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, la tossicità è dose-dipendente, e questo costituisce un problema con i derivati delle xantine poiché il loro indice terapeutico è basso e la maggior parte dei benefici compare solo con la somministrazione di dosi prossime a quelle tossiche (69). Le metilxantine sono inibitori non specifici di tutte le sottoclassi di enzimi fosfodiesterasici e ciò spiega l'ampia varietà degli effetti tossici. I problemi includono lo sviluppo di aritmie atriali e ventricolari (che possono risultare fatali) attacchi epilettici, tipo 'grande male', che possono comparire a prescindere da una precedente storia di epilessia.

Gli effetti collaterali più comuni sono la cefalea, l'insonnia, la nausea e l'epigastralgia, che possono insorgere anche quando la teofillina nel siero è in *range*. A differenza delle altre classi di broncodilatatori, i derivati delle xantine sono soggetti a rischio di sovradosaggio.

La teofillina, la metilxantina più frequentemente usata, è metabolizzata dal citocromo P450. L'eliminazione del farmaco diminuisce con l'età.

TERAPIA BRONCODILATRICE DI COMBINAZIONE Combinare broncodilatatori con diverso meccanismo e durata d'azione può aumentare l'entità della broncodilatazione, a parità o con meno effetti collaterali. Per esempio l'associazione di un β_2 -agonista a breve durata d'azione e di un anticolinergico determina un incremento maggiore e più prolungato del VEMS rispetto a ciascuno dei due farmaci assunti singolarmente e non determina evidenza di tachifilassi dopo 90 giorni di trattamento (70). In un ampio studio, la terapia combinata comparata con il tiotropio non ha mostrato differenze nella frequenza delle riacutizzazioni sebbene più pazienti randomizzati per il trattamento combinato hanno completato lo studio (71).

STEROIDI Gli effetti degli steroidi, orali o inalatori, sono molto meno spiccati nella BPCO che nell'asma e il loro ruolo nella BPCO stabile è limitato a specifiche indicazioni.

STEROIDI INALATORI Il trattamento regolare con corticosteroidi inalatori non modifica il declino a lungo termine del VEMS nei pazienti con

BPCO (53, 72, 73). Tuttavia, il regolare trattamento con steroidi inalatori ha mostrato di ridurre la frequenza delle riacutizzazioni, migliorando così lo stato di salute in pazienti sintomatici con VEMS < 50% del predetto e frequenti riacutizzazioni (per esempio, tre negli ultimi tre anni) (74-76). Tuttavia, in alcuni pazienti, l'interruzione del trattamento può portare alla comparsa di riacutizzazioni (77). Il trattamento con steroidi inalatori aumenta il rischio di polmonite e non riduce la mortalità globale (78-80).

Non sono ancora note la relazione dose-risposta e la sicurezza a lungo termine degli steroidi nella BPCO. Due studi hanno mostrato un'aumentata incidenza di ecchimosi in una piccola percentuale di pazienti con BPCO (53, 73). Uno studio a lungo termine non ha mostrato effetti della budesonide sulla densità ossea né sull'incidenza di fratture (53, 73), mentre il trattamento con triamcinolone acetone si è dimostrato associato in un altro studio a riduzione della densità ossea (72). Nell'asma l'efficacia e gli effetti collaterali degli steroidi inalatori dipendono dalla dose e dal tipo di farmaco. È verosimile che ciò sia vero anche nella BPCO ma è ovviamente necessaria una conferma. Il trattamento con steroidi inalatori può essere consigliato a pazienti con malattia in fase più avanzata e con ripetute riacutizzazioni.

TERAPIA COMBINATA DI STEROIDI INALATORI E BRONCODILATATORI La combinazione di un steroide inalatorio con un β_2 -agonista a lunga durata d'azione è più efficace del trattamento rispetto ai singoli componenti nel ridurre le riacutizzazioni, nel migliorare la funzione polmonare e lo stato di salute (74, 76, 81).

La terapia di combinazione aumenta il rischio di polmonite e un ampio studio clinico prospettico non è riuscito a dimostrare gli effetti statisticamente significativi sulla mortalità (75).

STEROIDI ORALI - TRATTAMENTO A BREVE TERMINE Molte linee guida sulla BPCO raccomandano l'uso di un breve ciclo (2 settimane) di glucocorticosteroidi orali per identificare quei soggetti che possono beneficiare di un trattamento a lungo termine con tali farmaci somministrati per via orale o inalatoria. Questa raccomandazione si basa sull'evidenza (82) che gli effetti a breve termine predicono quelli a lungo termine degli steroidi orali sul VEMS e che i pazienti asmatici con ostruzione bronchiale possono non rispondere in acuto a un broncodilatatore inalatorio, ma hanno una risposta significativa dopo un breve ciclo di steroidi orali. Vi sono tuttavia crescenti evidenze che nella BPCO un breve ciclo di terapia con steroidi orali abbia un valore scarsamente predittivo della risposta a lungo termine agli steroidi per via inalatoria. Per questa ragione, non ci sono evidenze sufficienti per consigliare un ciclo di steroidi orali in pazienti con BPCO allo *Stadio II: BPCO Moderata*, allo *Stadio III: BPCO Grave* od allo *Stadio IV: BPCO Molto Grave* e scarsa risposta al broncodilatatore inalatorio.

STEROIDI ORALI - TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE Due studi retrospettivi hanno analizzato le variazioni del VEMS dopo trattamento a lungo termine con steroidi per via orale in pazienti con BPCO di grado da moderato a molto grave. La natura retrospettiva degli studi, la mancanza di veri gruppi di controllo e il loro basarsi su una definizione imprecisa di BPCO, invitano a una interpretazione cauta dei dati e delle conclusioni.

Un effetto collaterale del trattamento a lungo termine con corticosteroidi per via sistemica è la miopatia da steroidi, che contribuisce alla debolezza muscolare, alla riduzione della funzionalità e all'insufficienza respiratoria nei soggetti con BPCO avanzata. A causa della ben nota tossicità del trattamento a lungo termine con steroidi orali, gli studi prospettici sugli effetti a lungo termine di questi farmaci nella BPCO sono limitati (83, 84). Pertanto sulla base della mancanza di evidenze relative all'efficacia e d'altro canto del gran numero di evidenze di effetti collaterali, non è raccomandabile il trattamento a lungo termine con i glucocorticosteroidi orali nella BPCO.

3.2.4 Trattamento della BPCO in fase di stabilizzazione clinica in rapporto alla gravità della stessa

La figura 10 fornisce una sintesi dei trattamenti raccomandati in ogni stadio della BPCO. Per i pazienti con pochi sintomi o sintomi intermittenti (*Stadio I: BPCO lieve*) è sufficiente – oltre alla sospensione dell'abitudine tabagica e all'esecuzione della vaccinazione antinfluenzale – una terapia al bisogno con un broncodilatatore a breve durata d'azione per controllare la dispnea. Per i pazienti con malattia dallo *Stadio II: BPCO Moderata* allo *Stadio IV: BPCO Molto Grave*, la cui dispnea durante le attività giornaliere non è alleviata dal trattamento al bisogno con broncodilatatori a breve durata d'azione – oltre a intraprendere un programma di riabilitazione respiratoria – è raccomandata la somministrazione regolare di broncodilatatori inalatori a lunga durata d'azione, siano essi β_2 -agonisti a lunga durata d'azione (salmeterolo e formoterolo) o anticolinergici a lunga durata d'azione (tiotropio). La terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione è più efficace del trattamento con broncodilatatori a breve durata d'azione. Non ci sono evidenze sufficienti a favore di un broncodilatatore a lunga durata d'azione rispetto agli altri. Nei pazienti in terapia regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione che richiedono un maggiore controllo dei sintomi, l'aggiunta di teofillina può portare benefici ulteriori.

I pazienti con malattia da *Stadio II: BPCO Moderata* a *Stadio IV: BPCO Molto Grave* che assumono regolarmente terapia con broncodilatatori a breve o a lunga durata d'azione, possono anche utilizzare broncodilatatori a breve durata d'azione al bisogno.

Nei pazienti con VEMS post-broncodilatatore <50 % del predetto (*Stadio III: BPCO Grave* e *Stadio IV: BPCO Molto Grave*) e una storia di ripetute riacutizzazioni (per esempio 3 negli ultimi 3 anni) il trattamento regolare con

steroidi inalatori riduce la frequenza delle riacutizzazioni e migliora lo stato di salute. In questi pazienti tale terapia dovrebbe essere aggiunta al trattamento regolare con broncodilatatori inalatori. Il trattamento cronico con steroidi orali dovrebbe essere evitato.

Altre terapie farmacologiche

VACCINI Il vaccino anti-influenzale riduce l'incidenza di malattie gravi (85) e la mortalità nei pazienti affetti da BPCO nella misura del 50% (86). È raccomandato l'impiego di vaccini contenenti virus uccisi o attenuati, più efficaci nei pazienti più anziani con BPCO (87). I ceppi sono modificati ogni anno, la somministrazione dovrebbe avvenire una volta all'anno (88). Il vaccino polisaccaridico anti-pneumococcico è raccomandato nei pazienti con BPCO dell'età di 65 anni più anziani (89); riduce l'incidenza delle polmoniti acquisite in comunità nei soggetti di età inferiore a 65 anni con VEMS <40% del predetto (90).

INTERVENTI PER LA CESSAZIONE DEL FUMO La cessazione dell'abitudine tabagica è la singola misura più efficace ed economicamente vantaggiosa per ridurre l'esposizione ai fattori di rischio per la BPCO. A tutti i fumatori, sia a rischio sia malati, dovrebbe essere offerto il programma più intensivo disponibile per la cessazione del fumo. Anche solo un breve (3 minuti) periodo di counseling per indurre un fumatore a smettere ottiene il risultato nel 5-10% dei casi. Come minimo, ciò dovrebbe essere riservato a ciascun fumatore in qualsiasi contesto clinico.

Sono inoltre oggi disponibili diverse terapie farmacologiche efficaci per la cessazione dell'abitudine tabagica, e la farmacoterapia è raccomandata quando il counseling non è sufficiente ad aiutare i pazienti a smettere di fumare. Particolare attenzione deve essere posta sull'utilizzo della terapia farmacologia in particolari gruppi di soggetti: pazienti con controindicazioni mediche, fumatori moderati (meno di 10 sigarette al giorno), donne in gravidanza e adolescenti.

PRODOTTI SOSTITUTIVI DELLA NICOTINA Numerosi studi indicano che la terapia sostitutiva con nicotina, somministrata in qualunque forma (gomme da masticare, inalatori, spray nasali, cerotti transdermici, compresse sublinguali e pastiglie), determina in modo affidabile un aumento dei tassi di astinenza dal fumo a lungo termine (91). La terapia sostitutiva con nicotina si è dimostrata più efficace quando somministrata in associazione con il counseling e con la terapia comportamentale, sebbene i cerotti o le gomme alla nicotina aumentino i tassi di cessazione dell'abitudine tabagica, indipendentemente dal livello degli interventi comportamentali o psicosociali aggiuntivi. Le controindicazioni mediche alla terapia sostitutiva con nicotina comprendono la coronaropatia instabile, l'ulcera peptica non trattata, l'infarto del miocardio o l'ictus cerebrale recenti (1). Gli studi specifici non supportano

la terapia sostitutiva con nicotina oltre le otto settimane, nonostante alcuni pazienti possano richiederne un uso più prolungato per prevenire le ricadute e, in alcuni studi, l'impiego di modalità sostitutive multiple di nicotina ha di mostrato una maggior efficacia rispetto alla modalità singola.

Tutte le forme di terapia sostitutiva con nicotina sono significativamente più efficaci del placebo. Deve esser fatto ogni tentativo per individualizzare la terapia sostitutiva in base al livello culturale e allo stile di vita di ciascun soggetto per migliorarne l'aderenza al trattamento. In genere, il cerotto è preferito alla gomma da masticare, poiché richiede meno addestramento per il suo corretto uso e presenta pertanto minori problemi di compliance. Non sono disponibili dati che aiutino i clinici nella formulazione dei regimi terapeutici con cerotti in funzione del numero di sigarette fumate. In ogni caso, generalmente si ritiene appropriato iniziare con i cerotti al dosaggio più alto. Con la maggior parte dei cerotti, che sono disponibili in 3 diversi dosaggi, i pazienti dovrebbero utilizzare il dosaggio più alto per le prime quattro settimane e diminuire progressivamente in un periodo di 8 settimane. Ove siano disponibili solo due dosaggi, quello più alto dovrebbe essere utilizzato nelle prime quattro settimane e il più basso nelle quattro seguenti.

Quando si prescrive la gomma alla nicotina è necessario informare il paziente che l'assorbimento avviene attraverso la mucosa orale. Per questo motivo si deve consigliare al paziente di masticare la gomma per un po' di tempo e poi appoggiarla all'interno delle guance, per permettere l'assorbimento e prolungare il rilascio della nicotina. La masticazione continua determina la produzione di saliva che viene deglutita piuttosto che assorbita attraverso la mucosa buccale col risultato di ridurre l'assorbimento e causare nausea. Le bevande acide, in particolare caffè, succo di frutta e drink leggeri, interferiscono con l'assorbimento di nicotina. Quindi il soggetto deve essere informato di evitare di mangiare o bere, con la sola eccezione dell'acqua, nei 15 minuti che precedono la masticazione e durante la stessa. Nonostante la nicotina rappresenti un trattamento efficace per la cessazione dal fumo, sono emersi problemi relativi alla compliance, alla facilità d'uso, all'accettabilità sociale, al rischio di sviluppare sintomi a carico dell'articolazione temporo-mandibolare e al gusto sgradevole. Nei fumatori con alto grado di dipendenza, la gomma da 4 mg risulta più efficace rispetto a quella da 2 mg.

ALTRE TERAPIE FARMACOLOGICHE Anche gli antidepressivi bupropione e nortriptilina si sono dimostrati in grado di aumentare i tassi di cessazione dell'abitudine tabagica a lungo termine ma dovrebbero sempre essere utilizzati come uno degli elementi dei programmi di supporto piuttosto che da soli.

Nonostante siano necessari ulteriori studi su questi farmaci, un trial clinico controllato randomizzato con consulenza e supporto ha mostrato tassi di sospensione a un anno del 30%, con il bupropione a lento rilascio da solo e del 35% con i cerotti a lento rilascio di bupropione e nicotina.

La vareniclina, un agonista parziale del recettore nicotinico per l'acetilcolina che aiuta la cessazione del fumo riducendo i sintomi da astinenza da nicotina e diminuendo l'appagamento derivanti dalla sostanza, si è dimostrata sicura ed efficace.

Terapie non farmacologiche

RIABILITAZIONE Gli obiettivi principali della riabilitazione sono la riduzione dei sintomi, il miglioramento della qualità della vita e l'aumento della partecipazione fisica e psichica alle attività quotidiane. Per realizzare tali obiettivi, la riabilitazione polmonare è diretta a una serie di problemi di ambito non respiratorio, che non possono essere trattati adeguatamente con la terapia medica. Questi problemi, che interessano soprattutto soggetti con malattia moderata, grave e molto grave, comprendono il decondizionamento all'esercizio fisico, l'isolamento sociale, le alterazioni dell'umore (in particolare la depressione), il deterioramento muscolare e il calo ponderale. Questi aspetti mostrano interazioni complesse e il miglioramento di uno di essi può, nella BPCO, interrompere un 'circolo vizioso' con tutta una serie di conseguenze positive nella gestione della malattia. Uno statement globale sulla riabilitazione polmonare è stato redatto da congiuntamente dall'*American Thoracic Society* (ATS) e dall'*European Respiratory Society* (ERS) (92).

In media la riabilitazione aumenta il picco del carico di lavoro del 18%, quello del consumo d'ossigeno dell'11% e il tempo di endurance dell'87% rispetto al basale. Ciò si traduce in un aumento di 49 mt della distanza percorsa nel test del cammino (6 minutes walking test) (93). La riabilitazione mostra almeno effetti additivi con altre forme di trattamento quali la terapia con broncodilatatori (61).

OSSIGENOTERAPIA L'ossigenoterapia rappresenta uno dei principali presidi non farmacologici per i pazienti in *Stadio IV: BPCO Molto Grave* e può essere somministrata in tre modalità: terapia continua a lungo termine, durante l'esercizio, durante il sonno (in caso di disturbi respiratori del sonno) e per alleviare la dispnea acuta. L'obiettivo primario è aumentare la PaO_2 di base ad almeno 60 mm Hg a livello del mare a riposo, e/o produrre una SaO_2 di almeno 90%, che preserva la funzione degli organi vitali assicurando un adeguato rilascio di ossigeno.

L'ossigenoterapia a lungo termine (cioè condotta per più di 15 ore al giorno) a pazienti con insufficienza respiratoria cronica ha dimostrato di incrementarne la sopravvivenza (figura 12). Può avere effetti benefici sull'emodinamica polmonare, sul profilo ematologico, sulla capacità di esercizio, sulla meccanica polmonare e sullo stato mentale. Studi prospettici hanno dimostrato che l'effetto emodinamico principale dell'ossigenoterapia è la prevenzione della progressione dell'ipertensione polmonare. L'ossigenoterapia a lungo termine migliora la vigilanza, la velocità dei movimenti e la capacità

pressione, i dati sono meno chiari riguardo alla capacità di migliorare la qualità di vita e lo stato emotivo. La possibilità di assumere ossigeno durante la marcia può essere utile per migliorare l'allenamento fisico e avere un'influenza benefica sul profilo psicologico del paziente.

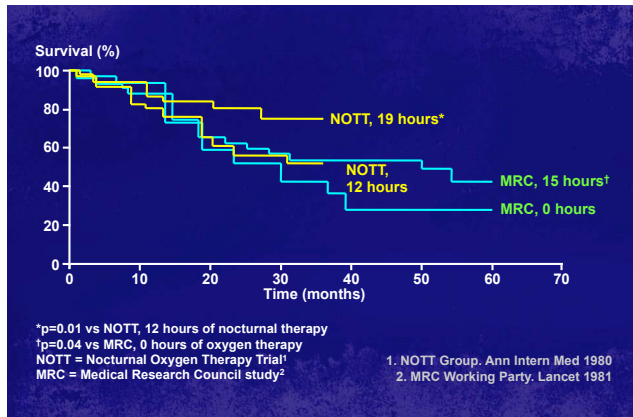


Figura 12. L'ossigenoterapia a lungo termine migliora la sopravvivenza in pazienti con grave ipossiemia

VENTILAZIONE MECCANICA La ventilazione meccanica non invasiva viene ampiamente utilizzata per trattare le riacutizzazioni della BPCO. La ventilazione a pressione negativa non è indicata per il trattamento cronico dei pazienti in *Stadio VI: BPCO Molto Grave* con o senza ipercapnia. In diversi studi clinici randomizzati eseguiti su pazienti con BPCO con insufficienza respiratoria cronica, è stato dimostrato che essa non ha effetto sulla dispnea, sulla tolleranza allo sforzo, sui gas arteriosi, sulla forza dei muscoli respiratori o sulla qualità di vita. Sebbene alcuni studi preliminari suggeriscano che la combinazione della ventilazione intermittente a pressione positiva (NIPPV) con l'ossigenoterapia a lungo termine possa migliorare alcuni *outcomes*, non ci sono dati che ne supportino l'uso nella routine. Comunque, paragonata alla sola ossigenoterapia a lungo termine, l'aggiunta della NIPPV può ridurre la ritenzione di CO₂ e migliorare la dispnea, almeno in alcuni pazienti. Quindi, sebbene la ventilazione intermittente a pressione positiva (NIPPV) non possa essere raccomandata per il trattamento di routine dei pazienti con insufficienza respiratoria cronica da BPCO, la sua combinazione con l'ossigenoterapia a lungo termine può essere utile in un sottogruppo di pazienti selezionati, particolarmente in quelli con marcata ipercapnia diurna.

Terapia Chirurgica

BULLECTOMIA La bullectomia è la più vecchia terapia chirurgica per l'enfisema bolloso. La rimozione di una grande bolla che non contribuisce agli scambi gassosi può determinare la decompressione del parenchima pol-

monare adiacente. La procedura può essere eseguita in corso di toracosopia. In pazienti accuratamente selezionati, questa tecnica risulta efficace nel ridurre la dispnea e migliorare la funzionalità respiratoria.

La rimozione delle bolle può essere utile per curare disturbi locali quali l'emottisi, le infezioni o il dolore toracico e per consentire la riespansione di regioni polmonari compresse. Questa è l'indicazione classica all'intervento nei pazienti con BPCO. Nel valutare il possibile beneficio della bullectomia è fondamentale considerare gli effetti della bolla sul polmone e la funzionalità del parenchima sano. È essenziale eseguire una TC del torace, un'emogasanalisi arteriosa e le prove di funzionalità respiratoria complete prima di decidere la resezione chirurgica della bolla. Una capacità di diffusione normale o modestamente ridotta, l'assenza di significativa ipossiemia e l'evidenza di ipoperfusione distrettuale con buona perfusione del rimanente parenchima indicano che il paziente beneficerà dell'intervento chirurgico. L'ipertensione polmonare, l'ipercapnia e l'enfisema grave non rappresentano comunque controindicazioni assolute alla bullectomia. Alcuni autori ritengono che la bullectomia debba essere eseguita solo nel caso in cui la bolla occupi oltre il 50% dell'emitorace e determini un evidente spostamento del polmone adiacente.

RIDUZIONE CHIRURGICA DEL VOLUME POLMONARE (LVRS) È una procedura chirurgica nel corso della quale viene eseguita la resezione di parte del parenchima polmonare per ridurre l'iperinsufflazione, intervento che rende i muscoli respiratori maggiormente capaci di generare pressione, migliorando la loro efficienza meccanica (relazione lunghezza/tensione, curvatura del diaframma e area di apposizione). Inoltre la LVRS aumenta il ritorno elastico polmonare, diminuendo così il flusso espiratorio.

Un ampio studio multicentrico che ha comparato LVRS e terapia medica su 1200 pazienti ha mostrato che – dopo follow-up medio di oltre 4 anni – i pazienti con enfisema del lobo superiore e ridotta tolleranza allo sforzo sottoposti a intervento chirurgico presentavano un tasso di sopravvivenza maggiore di quelli in condizioni simili sottoposti a terapia medica. Inoltre i pazienti sottoposti all'intervento chirurgico presentavano un incremento maggiore della capacità di esercizio massimale e un maggiore miglioramento dello stato di salute. Il vantaggio della terapia chirurgica su quella medica risultava meno significativo nei pazienti con diversa distribuzione dell'enfisema o maggiore capacità di esercizio prima del trattamento.

TRAPIANTO POLMONARE In pazienti adeguatamente selezionati con BPCO molto avanzata, il trapianto polmonare si è dimostrato in grado di migliorare la qualità della vita e la funzionalità respiratoria, sebbene il Joint United Network for Organ Sharing nel 1998 ha rilevato che il trapianto polmonare non conferisce un beneficio in termini di sopravvivenza ai pazienti con BPCO in fase terminale dopo due anni. I criteri di idoneità al trapianto

polmonare sono: FEV1 < 35% del predetto, PaO2 < 7.3-8.0 kPa (55-60 mm Hg), PaCO2 > 6.7 kPa (50 mm Hg) e ipertensione polmonare secondaria.

Il trapianto è limitato dallo scarso numero di donatori di organi che ha indotto alcuni centri ad applicare la tecnica del trapianto di polmone singolo. Le complicanze più frequentemente osservate nei pazienti con BPCO dopo trapianto polmonare, oltre alla mortalità operatoria, sono il rigetto, la bronchiolite obliterante, l'infezione da CMV o da altri microorganismi opportunisti (Candida, Aspergillo, Criptococcus, Pn. Carinii) o da batteri (Pseudomonas e Stafilococchi), le malattie linfoproliferative e i linfomi.

Un altro limite è rappresentato dai costi. Negli Stati Uniti, i costi di ospedalizzazione di pazienti sottoposti a trapianto polmonare oscillano fra 110.000 e i 200.000 dollari. Le spese rimangono elevate per mesi o anni dopo l'intervento chirurgico a causa dell'elevato costo di eventuali complicanze e dei regimi immunosoppressori che devono essere iniziati nel periodo immediatamente successivo all'intervento chirurgico.

3.3 Comorbidità extrapolmonari della BPCO

3.3.1 BPCO e infiammazione sistemica

Studi recenti sembrano indicare che nella BPCO l'infiammazione non sia confinata al polmone, ma sia riscontrabile anche a livello sistemico (94) determinando quindi manifestazioni cliniche extrapolmonari, che comprendono la debolezza muscolare, le patologie dell'apparato cardiovascolare, l'osteoporosi, l'ipertensione arteriosa, la depressione, il peggioramento delle funzioni cognitive, i disturbi del sonno, le disfunzioni sessuali e il diabete (95). La valutazione di gravità del paziente affetto da BPCO dovrebbe pertanto comprendere l'interessamento extrapolmonare, la quale si ritiene inoltre costituisca un componente fondamentale nel determinare la prognosi di questi pazienti (96).

Nel sangue periferico dei pazienti affetti da BPCO sono riscontrabili elevati livelli di diverse molecole proinfiammatorie. Le concentrazioni di proteina C reattiva (PCR) sono aumentate nel siero dei pazienti affetti da BPCO, indipendentemente dal fatto che questi fossero o meno fumatori (97) (figura 13). È stata inoltre osservata un'influenza genetica sui livelli sierici di PCR (98), la quale è considerata un importante *marker* di morbidità e mortalità di tali pazienti. La PCR si associa anche a un ridotto metabolismo energetico, a una ridotta capacità funzionale, ai sintomi respiratori e a una ridotta forza del quadricipite femorale. Può inoltre contribuire a rilevare la riacutizzazione della malattia e alla conseguente necessità di ricovero ospedaliero (99).

Sempre nel sangue periferico, si è inoltre osservato un aumento del numero dei granulociti neutrofili, i quali risultano anche attivati (5). Anche

le concentrazioni del Tumor Necrosis Factor- α – mediatore centrale nel flogosi in corso di BPCO – e del suo recettore solubile risultano elevate nel paziente affetto da BPCO (5). Il ruolo centrale del TNF- α è stato confermato nei pazienti con BPCO che presentano un basso indice di massa corporea (BMI). In questi pazienti, si è infine osservato un incremento sia dei linfociti T CD4+ (6) che T CD8+ (100) a testimonianza di un possibile ruolo dell'immunità adattativa sia a livello polmonare che sistemico.

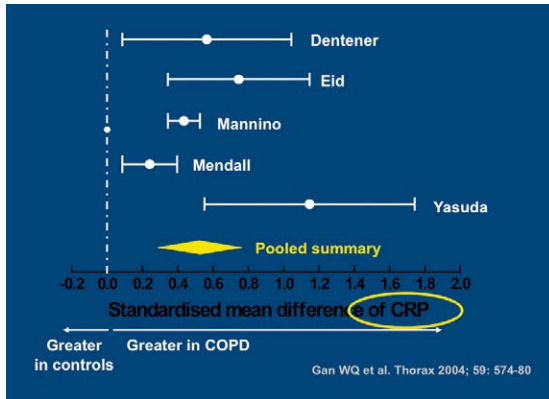


Figura 13. Infiammazione sistemica nella BPCO

Molte altre citochine proinfiammatorie nel siero sono state oggetto di ricerche quali possibili responsabili dell'infiammazione sistemica nella BPCO. I monociti isolati dal siero dei pazienti broncopneumopatici, soprattutto quelli con basso indice di massa corporea, sono infatti in grado di rilasciare maggiori quantità di TNF- α rispetto ai soggetti normali (101). L'IL-8 e il TNF- α possono non solo passare nella circolazione sistemica, ma potrebbero anche incrementare il numero di cellule infiammatorie sistemiche durante il loro transito nella circolazione polmonare (102).

Anche l'espressione delle molecole di adesione nei neutrofili e nelle cellule endoteliali dei pazienti con BPCO risulta alterata rispetto ai soggetti normali, con un incremento della espressione della Mac-1 (CD11b/CD18) a livello dei neutrofili, insieme a una riduzione dei livelli della *intercellular adhesion molecole* (sICAM-1), il che suggerisce la presenza di una possibile disfunzione endoteliale sistemica (103), visto che i livelli circolanti di ICAM-1 sono considerati un surrogato dell'espressione a livello endoteliale (104). L'aumentata espressione delle molecole di adesione superficiale nei neutrofili circolanti dei pazienti con BPCO ne facilita il reclutamento nei siti di infiammazione (102). Un altro fattore che potrebbe contribuire al mantenimento della infiammazione sistemica è l'ipossiemia, che determina una aumentata produzione di citochine da parte dei macrofagi e l'attivazione del sistema del

TNF- α (94). Correlazioni inverse tra PaO₂ arteriosa e i livelli circolanti di TNF- α e del suo recettore TNFR sono state in effetti osservate in pazienti con BPCO (105). L'*hypoxia inducible factor 1* segnala inoltre la presenza di ipossia dando il via alla trascrizione di molteplici geni coinvolti nei processi di angiogenesi, eritropoiesi, proliferazione cellulare, rimodellamento vascolare, risposte vasomotorie e infiammazione (106).

Il termine stress ossidativo sta a indicare tutte le alterazioni funzionali e strutturali causate dai radicali liberi dell'ossigeno (ROS) (107). Il fumo di tabacco è già di per sé una potente sorgente di ROS (108). Pertanto gli aumentati livelli di ROS, prodotti in particolare dai neutrofili e dai macrofagi nei pazienti con BPCO non possono che ridurne ulteriormente le capacità antiossidanti, oltre a causare danno epiteliale, attivazione dei macrofagi residenti nelle vie aeree, squilibrio tra proteasi e antiproteasi (109) e aumentato rischio di sviluppare cancro polmonare (110). Lo stress ossidativo è considerato uno dei fattori più importanti contribuenti alla componente sistemica della BPCO. Numerosi studi hanno riportato alterazioni nei livelli di stress ossidativo, citochine circolanti, proteine della fase acuta e nel livello di attivazione delle cellule circolanti nella BPCO (111). In particolare durante le riacutizzazioni della BPCO è stato dimostrato un marcato squilibrio tra ossidanti e antiossidanti (112). Tuttavia, l'ossidazione è presente anche in condizioni stabili di malattia, come dimostrato dagli elevati livelli di perossidazione lipidica, un *marker* dello stress ossidativo, riportati nel siero dei pazienti con BPCO stabile (112). A conferma di questo, i leucociti dei soggetti fumatori rilasciano maggiori quantità di radicale superossido (O⁻²) e di perossido di idrogeno (H₂O₂) rispetto ai controlli sani (113). Le specie ossidanti, a loro volta, si sono dimostrate in grado di modificare la trascrizione dei geni alterando l'attività di fattori di trascrizione redox-sensibili (114). Il fattore di trascrizione Nuclear Factor kappa B (NF- κ B) è regolato, tra gli altri fattori, anche dagli ossidanti (114) e gioca un ruolo fondamentale nella infiammazione cronica e nella sopravvivenza cellulare (115). La relazione tra infiammazione e stress ossidativo è quindi complessa. Il fattore comune a entrambe le componenti è la via metabolica NF- κ B (proinfiammatoria e antiapoptotica) che, una volta attivata, da un lato stimola l'espressione di citochine proinfiammatorie e di molecole di adesione dall'altro, e anche redox-dipendente e può essere attivata dallo stress ossidativo.

Esiste ormai pertanto un consistente numero di evidenze tese a dimostrare la presenza di una flogosi sistemica – che interessa potenzialmente sia l'immunità innata che l'adattativa – e che si pensa possa determinare delle rilevanti conseguenze sul piano clinico con potenziale interessamento di svariati organi (figura 14), che andremo a descrivere in dettaglio nei prossimi paragrafi.

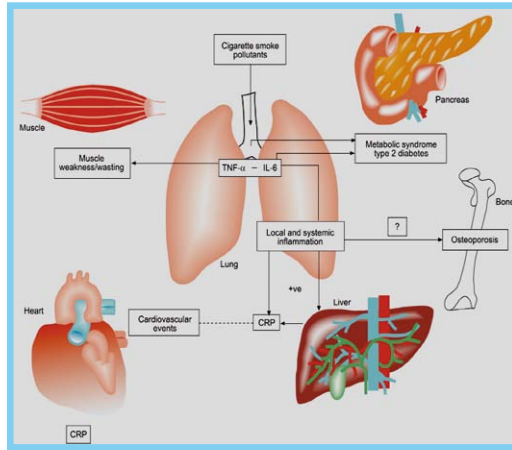


Figura 14. Comorbidità della BPCO (Fonte: Fabbri LM et al. Eur Respir J 2008;31:204-212)

3.3.2 BPCO e scompenso cardiaco

La BPCO e lo scompenso cardiaco (SC) sono due malattie che si caratterizzano entrambe per un'elevata prevalenza e per una significativa morbilità e mortalità (116). La stima della prevalenza della BPCO in pazienti affetti da SC varia in rapporto alla popolazione che viene presa in esame, ai criteri diagnostici che vengono utilizzati, agli strumenti di misurazione e ai sistemi di sorveglianza. La diversa prevalenza in rapporto a diverse aree geografiche correla con le differenze nell'età della popolazione e nell'esposizione ai fattori di rischio, in particolare il fumo di sigaretta (1, 117). Nel *Cardiovascular Health Study* la prevalenza della BPCO in pazienti affetti da SC è risultata significativamente superiore rispetto a quella riscontrabile nella popolazione generale (20% vs 13%) (118). Non sono tuttavia disponibili studi che abbiano misurato in modo sistematico la funzione ventilatoria nei pazienti affetti da SC. Dati statunitensi indicano tuttavia che la prevalenza varia dall'11% al 52% e dal 9 al 41% in Europa. Tuttavia, – in studi più recenti – la prevalenza risulta maggiore e tale dato può essere spiegato da una maggiore accuratezza nel porre la diagnosi di BPCO, nell'allungamento della vita delle persone e nell'aumento dell'età di insorgenza dello SC (119). La prevalenza aumenta fino ai 75 anni, si riduce poi oltre tale età: tale dato risulta probabilmente spiegabile in rapporto a una diminuzione della sopravvivenza, che si osserva nei pazienti affetti da SC nei quali concomita la BPCO oppure è da relarsi a un approccio diagnostico meno sistematico negli anziani. La BPCO è più frequente nei maschi con SC (119) e nelle aree urbane rispetto a quelle rurali (120).

Per contro, anche il rischio di sviluppare uno SC è considerevolmente superiore nei pazienti affetti da BPCO rispetto alla popolazione generale e ciò è comprensibile in relazione a uno stesso fattore di rischio per entrambe le malattie: il

fumo di sigaretta. L'analisi del Registro dei medici di famiglia inglesi che ha compreso 405 pazienti ha evidenziato che la prevalenza di scompenso cardiaco non ancora diagnosticato in pazienti affetti da BPCO in fase di stabilizzazione clinica era circa del 20% (figura 15) (121). Una recente revisione sistematica ha analizzato 18 studi che hanno misurato la frazione di eiezione del ventricolo sinistro tra i pazienti con BPCO, mostrando che la prevalenza della disfunzione ventricolare sinistra variava dal 10 al 46% in pazienti in fase di stabilizzazione clinica (122).

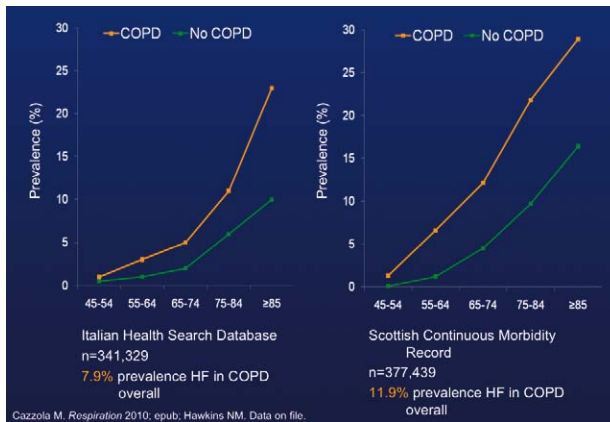


Figura 15. Epidemiologia dello scompenso cardiaco nella BPCO

La dispnea è il sintomo comune alle due malattie e quindi spesso non è facilmente interpretabile e la diagnosi differenziale tra le due situazioni può risultare spesso difficile (123). Anche i segni clinici di interessamento ventricolare destro possono essere confondenti, incluso la distensione giugulare, gli edemi periferici e l'epatomegalia, potendo quest'ultima essere simulata dal posizionamento del fegato per l'iperinsufflazione del polmone.

Gli strumenti diagnostici a nostra disposizione sono rappresentati dalla storia clinica, dall'elettrocardiogramma, dall'esame fisico, ma la loro specificità e sensibilità sono limitate. Spesso, specie nei pazienti anziani e con pluripatologia, le due comorbidità coesistono e rendono ancora più difficile l'interpretazione della causa della dispnea.

L'ecocardiografia è un esame di fondamentale importanza per la diagnosi di SC. Tale esame è però reso difficoltoso nei pazienti con BPCO per la presenza in molti casi di una finestra acustica non buona che rende l'esame spesso inaffidabile (124).

Recentemente sono stati proposti test diagnostici per differenziare la dispnea cardiogena da quella non cardiogena. Il BNP (*Brain Natriuretic Peptide*) è in grado, quando negativo, di escludere la presenza di una causa cardiogena di dispnea (125). Se positivo non è di fatto in grado di distinguere la dispnea cardiaca da quella dei pazienti con BPCO, in quanto il BNP risulta elevato sia

nei pazienti con ipertensione polmonare primitiva sia nello scompenso destro secondario a malattia respiratoria cronica. I valori del BNP correlano inoltre con la pressione in arteria polmonare e sono un indice predittore indipendente di mortalità (126). Lo scompenso cardiaco a funzione sistolica conservata complica ulteriormente il quadro.

Per contro, come detto in precedenza, la diagnosi di BPCO deve essere confermata con la spirometria, anche se l'ostruzione bronchiale può essere presente nel paziente con insufficienza cardiaca in fase di scompenso a causa dell'edema interstiziale e alveolare che determina compressione sulle vie aeree (127) e pertanto si può verificare una sovrastima nella diagnosi di BPCO e della sua gravità. Infatti, l'aumento della diuresi con la terapia può portare fino a un miglioramento del 35% del VEMS spesso con ritorno alla normalità (127). Quindi è consigliabile eseguire i test di funzionalità respiratoria in condizioni di stabilità clinica e di euvoolemia del paziente. In condizioni di stabilità emodinamica tende a prevalere un'insufficienza ventilatoria di tipo restrittivo. A tali alterazioni concorrono la fibrosi interstiziale, il deficit dei muscoli respiratori, la cardiomegalia e la congestione polmonare (127).

Le opzioni terapeutiche per lo SC includono i diuretici, i beta-bloccanti, gli ACE-inibitori, i sartani, gli antagonisti dell'aldosterone, la digitale.

Una recente metanalisi sintetizza i risultati di 20 trials controllati, undici con singola dose e nove in dose continuativa, che hanno messo a confronto vari beta-bloccanti (BB) cardioselettivi con placebo in pazienti con BPCO. L'analisi dei dati non ha mostrato differenze tra BB e placebo nel peggioramento dei sintomi respiratori e del VEMS. Gli autori riportavano simili risultati anche nei pazienti con BPCO severa. La metanalisi era limitata dal ristretto numero di pazienti (141 nei trials con singola dose e 126 nei trials a più lunga durata). Inoltre rari o minimi effetti collaterali potevano essere registrati (128) (figura 16).

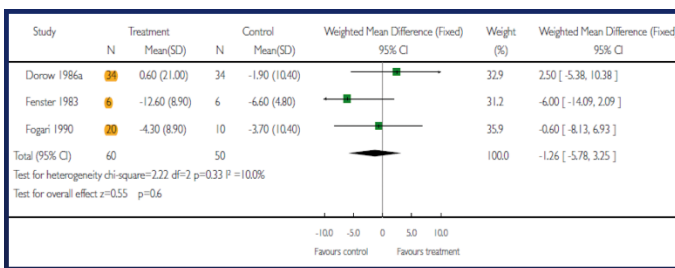


Figura 16. Beta-bloccanti nella BPCO (Fonte: Salpeter S. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD003566; Dorow P. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 Suppl 4:S102-S104)

Alcuni studi hanno focalizzato la loro attenzione sulla prognosi dei pazienti con SC e concomitante BPCO (129, 130). Tuttavia – in un'analisi multivariata – la BPCO si è dimostrata essere un predittore indipendente di mortalità e di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (figura 17). In molti modelli, si sono

confermati i fattori prognostici tradizionali, fra cui il sesso maschile, il diabete, l'ipertensione, la classe della NYHA e l'anemia. Solo uno studio ha valutato le cause di aumentata mortalità (130). Tuttavia non è stata mai valutata la correlazione fra la BPCO e la patologia ischemica o aritmica cardiaca. Le infezioni respiratorie rappresentano il 10-16% delle cause di ospedalizzazione per SC, ne determinano un aumentato rischio di riospedalizzazione e rappresentano un fattore indipendente di aumento delle spese sanitarie. Tali infezioni insorgono principalmente in inverno e per tale ragione le linee guida per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco raccomandano la vaccinazione antinfluenzale e antipneumococcica al fine di ridurre tali rischi (131).

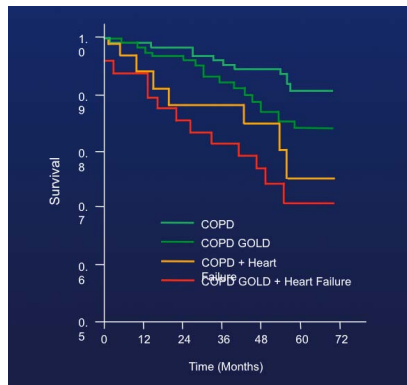


Figura 17. Sopravvivenza in pazienti con BPCO in presenza o meno di scompenso cardiaco (Fonte: Boudestein LC. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(12):1182-1188)

3.3.3 BPCO e patologie vascolari periferiche e coronariche

Cardiopatía ischemica

Per cardiopatía ischemica, (CHD, Coronary Heart Disease), si intende una malattia cardiaca caratterizzata da insufficiente e/o mancato afflusso di sangue al muscolo cardiaco per ostacolo al passaggio del sangue necessario al funzionamento del muscolo cardiaco stesso attraverso i rami arteriosi dedicati dell'albero coronarico. Nell'ambito dei pazienti con BPCO che presentano patologie cardiache, circa nella metà dei casi esse sono costituite dalla cardiopatía ischemica (132), la quale presenta una prevalenza circa doppia rispetto a quella della popolazione generale (133). Tale aumentata prevalenza sembra doversi attribuire all'infiammazione sistemica e all'ipossiemia, le quali determinano la sintesi e il rilascio di mediatori dell'infiammazione, di ossidanti e l'attivazione delle piastrine (figura 18). È stata inoltre dimostrata una proporzionalità diretta fra la gravità della BPCO e la prevalenza di cardiopatía ischemica, a cui si associa inoltre una più elevata mortalità (134). In un ulteriore studio caso/controllo, 45.966 pazienti

affetti da BPCO – esenti da cardiopatia ischemica – sono stati confrontati con altrettanti soggetti con caratteristiche cliniche simili, ma privi di patologia polmonare; i pazienti con BPCO nel corso di quasi tre anni di follow up hanno presentato un numero di ricoveri ospedalieri per cardiopatia ischemica (angina e infarto miocardico acuto) doppio rispetto a quelli senza BPCO (135). In caso di associazione di BPCO e cardiopatia ischemica, l'esecuzione dell'esame coronarografico ha evidenziato che il numero di vasi interessati, l'estensione delle singole lesioni, le lesioni definite 'critiche', sono più frequenti rispetto a quanto di solito riscontrato nella sola patologia coronarica (136). Esiste pertanto un consistente numero di evidenze tese a dimostrare una prevalenza significativamente aumentata di cardiopatia ischemica in pazienti affetti da BPCO: la BPCO costituirebbe pertanto un fattore di rischio per l'insorgenza della cardiopatia ischemica.

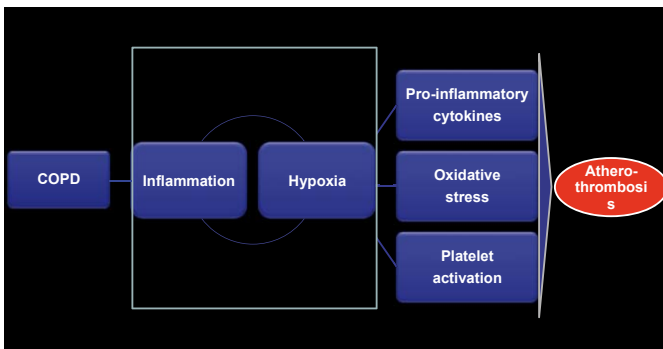


Figura 18. Collegamento patogenetico fra BPCO e aterosclerosi

Può essere estremamente difficoltoso eseguire una valutazione diagnostica non invasiva della cardiopatia ischemica in pazienti affetti da BPCO.

Il test che viene considerato il gold standard per la valutazione della capacità di esercizio, è il test da sforzo cardiopolmonare. Questo ci permette di misurare il consumo massimo di Ossigeno (VO₂ max), la VCO₂, ovvero la CO₂ eliminata, la ventilazione (V_e), il rapporto tra ventilazione e CO₂ eliminata (V_e/VCO₂), il poso dell'O₂, ovvero il rapporto tra la VO₂ e la frequenza cardiaca, che rappresenta un buon indice di funzione ventricolare sinistra. Il test da sforzo cardiopolmonare ci permette di calcolare la soglia anaerobia, ovvero il momento dell'esercizio in cui il muscolo va in metabolismo anaerobio. Questo avviene quando la produzione di CO₂ eccede l'intake di O₂. La soglia è calcolabile quando la slope della CO₂, che sottostà quella dell'O₂ fino a che il metabolismo è aerobio, supera quella dell'O₂, oppure quando il quoziente respiratorio (Rapporto tra VCO₂ e VO₂ diventa >1). I pazienti con disfunzione ventricolare sinistra anche asintomatica e scompenso cardiaco, oltre ad avere un ridotto consumo di ossigeno, raggiungono la soglia anaerobia perché il polmone è in grado di eliminare la CO₂. I pazienti con BPCO, hanno anche loro una diminuita ca-

pacità di esercizio e una VO_2 massima ridotta, ma per la incapacità del polmone di eliminare la CO_2 non raggiungono la soglia anaerobia. Questo ci permette di fare una diagnosi differenziale tra le due situazioni fisiopatologiche. Il test da sforzo cardiopolmonare ci ha permesso inoltre di fare delle ipotesi interessanti sull'origine della dispnea nei pazienti con scompenso cronico di cuore. La dispnea non sarebbe altro che una esagerata iperventilazione, ovvero i pazienti con scompenso di cuore, a parità di VO_2 , presentano una ventilazione di gran lunga superiore rispetto a pazienti di controllo di pari sesso ed età, la loro slope Ve/VCO_2 è maggiormente inclinata. In altre parole, per eliminare la stessa quantità di CO_2 debbono ventilare maggiormente. La causa di tutto ciò risiederebbe in una disregolazione degli ergo-metabolorecettori muscolari, che nello scompenso cardiaco hanno una funzione alterata. Queste alterazioni vanno di pari passo con le alterazioni qualitative e quantitative del muscolo scheletrico nello scompenso di cuore che mostra uno shift verso il metabolismo anaerobio e diversi gradi atrofia fino alla cachessia cardiaca. Tuttavia il test ergometrico può risultare non diagnostico a causa della ridotta capacità fisica legata all'ostruzione bronchiale; inoltre i test farmacologici con adenosina (quest'ultima utilizzata anche per eseguire il test di broncostimolazione) e dipiridamolo possono scatenare broncospasmo soprattutto nelle forme più gravi di BPCO.

L'ecocardiografia con stress farmacologico alla dobutamina, che risulta sicuro nella popolazione generale, non è stato valutato in pazienti affetti da BPCO, nei quali comunque la tecnica ecografica risulta spesso limitata dalle modificazioni strutturali della parete toracica e del parenchima polmonare, che comportano rispettivamente difficoltà nel reperimento di un'adeguata finestra acustica e scarsa accuratezza nella valutazione della motilità delle pareti ventricolari. Anche la TC multislice non è stata testata in pazienti con BPCO.

Ipertensione arteriosa

La definizione di ipertensione arteriosa è, ancora oggi, complessa e necessariamente arbitraria. Tale complessità deriva dal fatto che ancora si discute se l'ipertensione arteriosa debba essere considerata un semplice fattore di rischio cardiovascolare o, al contrario, una vera e propria malattia. La difficoltà nel definire che cosa essa realmente sia è giustificata dal fatto che, come per altre variabili biologiche, in un qualunque campione di popolazione sufficientemente ampio, la pressione arteriosa è distribuita in maniera continua, unimodale. Ogni limite di separazione tra 'normotensione' e 'ipertensione' è pertanto arbitrario. Poiché però esiste una relazione diretta tra rischio cardiovascolare e valori pressori, la linea di confine tra 'normotensione' e 'ipertensione' può essere stabilita in maniera pragmatica come quel valore pressorio oltre il quale il riconoscimento e il trattamento sono più vantaggiosi che rischiosi. Questo livello può essere stabilito solo con trial clinici di intervento che dimostrino i reali benefici del trattamento antiipertensivo. Tali considerazioni spiegano perché i limiti convenzionali non sono rimasti

costanti, ma si siano adeguati allo sviluppo delle conoscenze, analogamente a quanto è avvenuto per altri fattori di rischio (vedi i nuovi limiti di glicemia a digiuno per la diagnosi di diabete mellito) (2).

Le differenze, in termini di definizione e classificazione, esistenti fra le linee guida emanate da diversi organismi scientifici, ha convinto il Comitato OMS-ISH che ha emanato le ultime Linee Guida nel 1999 (3) ad adottare la definizione e la classificazione del *Joint National Committee* americano (JNC VI) (4) al fine di eliminare elementi di confusione. La figura 19 riporta i nuovi limiti attualmente in vigore per definire i soggetti come normotesi o ipertesi. Da tale tabella emergono due considerazioni: la prima è che per la definizione di ipertensione è sufficiente che sia elevata la sola pressione sistolica o quella diastolica; la seconda che al termine ‘Stadio’ viene preferito il termine ‘Grado’ e questo perché la parola stadio implica una progressione nel tempo dell’ipertensione che non necessariamente si verifica sempre. Le definizioni di *lieve, moderata e grave*, usate nelle precedenti Linee Guida OMS-ISH, corrispondono al Grado 1, 2 e 3 e la precedente popolare definizione di ‘ipertensione border line’ diviene un sottogruppo dell’ipertensione di grado 1. Va inoltre sottolineato che la definizione di ipertensione lieve non implica una prognosi costantemente favorevole (se associata ad altri fattori di rischio) ma viene utilizzata per distinguere da condizioni caratterizzate da più cospicui incrementi pressori.

Categoria	Sistolica (mmHg)	Diastolica (mmHg)
Ottimale	< 120	< 80
Normale	< 130	< 85
Normale-alta	130-139	85-89
Ipertensione di Grado 1 (“lieve”) Sottogruppo: borderline	140-159 140-149	90-99 0-94
Ipertensione di Grado 2 (“moderata”)	160-179	100-109
Ipertensione di Grado 3 (“grave”)	≥180	≥110
Ipertensione sistolica isolata Sottogruppo: borderline	≥140 <90	140-149 <90

Figura 19. Definizioni e classificazione dei valori di pressione arteriosa secondo le Linee Guida OMS-ISH 1999

L’ipertensione arteriosa può costituire una manifestazione precoce di eventi cardiovascolari più importanti che insorgeranno successivamente nel paziente affetto da BPCO (96). In particolare nelle forme più gravi della malattia, si associa a un maggior rischio di ipertensione arteriosa rispetto alla popolazione generale, tanto che la BPCO costituisce un fattore di rischio indipendente per

l'insorgenza di ipertensione arteriosa. Come per le altre comorbidity cardiovascolari precedentemente descritte, il fumo rappresenta il comune fattore patogenetico. Anche per l'ipertensione arteriosa, il fattore di rischio che la lega con una frequenza significativamente superiore alla BPCO è l'infiammazione sistemica.

Embolia polmonare

La BPCO è unanimemente riconosciuta come uno dei fattori di rischio per tromboembolia polmonare (TEP) (137). Soggetti con BPCO hanno un aumentato rischio di sviluppare malattie cardiovascolari e, nella fattispecie il rischio di morte o di ricovero per TEP sono più che doppi rispetto alla popolazione generale (135). In alcune casistiche selezionate o in particolari *setting* clinici, la frequenza di TEP in riacutizzazione di BPCO può arrivare a un caso ogni quattro o cinque mentre in popolazioni non selezionate di BPCO si è riscontrata una prevalenza del 3% di TEP e del 10% di trombosi venosa profonda TVP (138). In una recente metanalisi (139) condotta sull'incidenza di TEP in pazienti con BPCO riacutizzata si evidenzia un'elevata prevalenza di TEP nei pazienti ospedalizzati rispetto quelli ambulatoriali, pari al 24.7% (95% CI, 17.9-31.4.0%; $p=0.001$) con una prevalenza media del 19.9% (95% CI, 6.7-33.0%; $p=0.014$) (figura 20). Dati differenti sono riportati in uno studio (140) che ha arruolato pazienti con BPCO riacutizzata valutati sequenzialmente in urgenza con tomografia computerizzata presso il Dipartimento di Emergenza, in cui si riscontra una bassa incidenza di EP, pari al 3.3%.

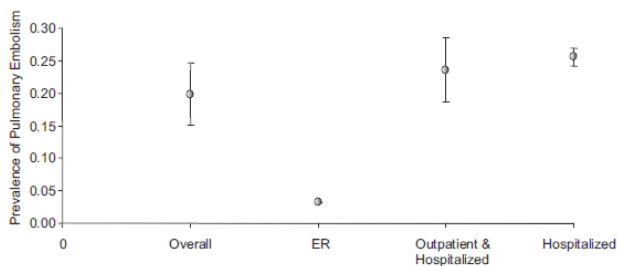


Figura 20. Prevalenza dell'embolia polmonare in diversi gruppi di pazienti affetti da BPCO in rapporto alla sede nella quale venivano trattati (ER= Pronto Soccorso, Outpatients = pazienti ambulatoriali, Hospitalized = pazienti ospedalizzati)

All'interno di popolazioni di BPCO i fattori di rischio correlati allo sviluppo di TEP sono diversi; nello studio di Tillie-Leblond et al. (138), vengono evidenziati tre fattori:

- presenza di neoplasia maligna (rischio relativo, RR 1.82, 95% CI, 1.3-2.92);
- storia di pregressa TVP o TEP (RR 2.43, 95% CI, 1.49-3.49);
- riduzione della PaCO₂ > 5 mm Hg.

I pazienti con TEP e BPCO sono inoltre spesso più anziani e fumatori rispetto ai pazienti con BPCO senza TEP (141); in questi soggetti il rischio aumenta in quanto entrambe le condizioni sono favorevoli all'insorgenza della TEP. Uomini che fumano 15 o più sigarette al giorno presentano un rischio relativo di TEV di 2.82 (95% CI, 1.30-6.13; $p=0.009$) rispetto ai non fumatori (142). Il fumo è un fattore molto importante nel condizionare lo stato trombofilico; aumenta infatti il rilascio di catecolamine (143) e i livelli di tissue factor (TF) che innesca la cascata emocoagulativa attraverso l'attivazione del fattore VII. Il fumo inoltre è in grado di inibire acutamente il rilascio dell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) indotto dall'endotelio attraverso un'inibizione della nitrossido-sintetasi (143). I fumatori di sigarette inoltre presentano anche un'aumentato livello di omocisteina (odds ratio 2.10 CI, 1.62-27.4; $p < 0.001$) che costituisce un fattore di rischio per la patologia trombotica venosa e arteriosa. Durante le riacutizzazioni della BPCO è spesso presente un aumento del fibrinogeno correlato con la presenza di espettorato purulento e l'età dei pazienti e un aumento dell'interleuchina-6, che possiede un importante effetto pro-coagulante e correla con l'aumento del fibrinogeno. La diagnosi di TEP presenta molte insidie; nel soggetto con BPCO esiste una difficoltà particolare in quanto le due condizioni patologiche condividono segni e sintomi aspecifici, tanto che spesso non sono clinicamente distinguibili (144). Le differenze più significative tra pazienti con riacutizzazione di BPCO con e senza embolia polmonare sono descritte nella recente metanalisi di Rizkallah e coll. (139): nei soggetti con riacutizzazione di BPCO ed embolia polmonare si riscontra una più elevata percentuale di pregressa TEV, di neoplasie maligne, una minor pressione arteriosa di CO₂ (138) una più severa ipossia, una maggior probabilità di dolore toracico, di sincope e una minor presenza di espettorato purulento (140, 145). La presenza o meno di BPCO non influenza l'accuratezza diagnostica del D-dimero (146) e la sua combinazione con un livello di probabilità medio-basso (score di probabilità clinica pre-test) escludono con una grande margine di sicurezza la TEP (147). Anche la tomografia computerizzata del torace con studio angiografico (angio-TC) non viene significativamente influenzata dalla presenza di BPCO e costituisce lo strumento di riferimento per la diagnosi di TEP, in particolare con i recenti apparecchi multistrato (MDCT). Una MDCT polmonare negativa è un esame relativamente sicuro per escludere l'embolia polmonare in soggetti con BPCO se il test preclinico di probabilità non è elevato e ha una buona performance diagnostica (un caso positivo ogni 4-5 casi esaminati) in casistiche in cui siano stati esclusi soggetti con basso livello di probabilità e D-dimero negativo. La resa diagnostica della scintigrafia polmonare (ventilatoria o ventilatoria\perfusoria) è meno soddisfacente in soggetti con BPCO rispetto a soggetti senza (146), a causa delle alterazioni ventilatorie\perfusionali proprie di questa malattia. L'approccio al paziente con BPCO con sospetta TEP varia in base alla disponibilità locale

degli strumenti diagnostici, al setting clinico in cui si opera (dipartimento di emergenza, reparti di degenza ordinaria, ambulatori ecc.) e alla gravità della presentazione clinica. In presenza di shock o ipotensione la diagnosi differenziale si pone innanzitutto verso patologie con elevato rischio di morte, come shock cardiogeno, tamponamento cardiaco, dissezione aortica, disfunzione valvolare acuta. In questa circostanza assume un'importanza determinante l'esame ecocardiografico in urgenza con possibilità di accesso alla sala di emodinamica per terapia in emergenza (trombolisi ed embolectomia). Nella situazione caratterizzata da stabilità emodinamica, fortunatamente più frequente nella pratica clinica, la valutazione in elezione consente di seguire una procedura diagnostica che tenga presente la specificità del paziente con BPCO, eventualmente con l'ausilio di algoritmi decisionali, associando la ricerca di segni di disfunzione ventricolare destra che identificano i soggetti con prognosi peggiore (stratificazione del rischio). Un tema dibattuto riguarda la mortalità nel lungo periodo per le conseguenze emodinamiche sul ventricolo destro con comparsa di ipertensione polmonare e cuore polmonare cronico secondario a tromboembolia per un evento embolico non risolto o ricorrenti episodi submassivi con interessamento del circolo periferico e secondaria ipertensione polmonare cronica. L'entità del fenomeno è stata oggetto di studi recenti (148, 149). Nella maggior parte di soggetti con BPCO, quando è presente ipertensione polmonare, essa è di solito di entità lieve-moderata, correla con lo stadio di gravità e si associa a una prognosi peggiore. Nei casi in cui si riscontrano valori di pressione arteriosa polmonare (PAP) severi (*cosiddetti out-of-proportion*) deve essere considerata la presenza di ipertensione polmonare primitiva oppure secondaria a scompenso cardiaco con insufficienza ventricolare sinistra, a sindrome delle apnee del sonno o a tromboembolismo cronico che rappresenta pertanto una percentuale minore nel totale. Il trattamento anticoagulante è in grado di ridurre la frequenza di recidiva, di estensione e di embolizzazione polmonare delle TVP prossimali dal 15-50% al 5-8% e la frequenza di morte per EP dal 30% al 2-8%. La terapia dei pazienti con EP ha i seguenti obiettivi fondamentali:

- evitare la progressione del trombo nella sua sede primitiva di insorgenza, limitando quindi il pericolo di frammentazione ed embolizzazione;
- favorirne la regressione ed eventualmente l'organizzazione;
- prevenire lo sviluppo di ulteriori trombi in sedi differenti (nei pazienti con fattori predisponenti specifici).

In caso di grave compromissione emodinamica, il trattamento anticoagulante deve avere lo scopo di ottenere una distruzione rapida dei vasi polmonari interessati al fine di evitare il collasso cardiocircolatorio. Per quest'ultimo scopo vengono impiegati gli agenti trombolitici. Rispetto alla semplice terapia eparinica, il trattamento trombolitico sistemico determina una più rapida regressione dell'ostruzione del circolo polmonare e delle alterazioni

emodinamiche associate alla TEP, a prezzo però di un rischio quasi doppio di complicanze emorragiche maggiori. La maggior parte della casistica esaminata negli studi riportati si riferisce agli anni antecedenti il 2001 (non sono considerate le linee guida GOLD) pertanto con accuratezza non ottimale sia in termini diagnostici che di definizione dello stadio di gravità (bassa percentuale di diagnosi supportate da spirometria). Molte delle raccomandazioni contenute nelle principali linee guida sul TEP si riferiscono a studi condotti su casistica non selezionata. Ciò costituisce una limitazione oggettiva e rende auspicabile che per il futuro siano condotti ulteriori studi per valutare le indicazioni diagnostiche e terapeutiche in popolazioni selezionate di BPCO.

3.3.4 BPCO e osteoporosi

L'osteoporosi si definisce come una ridotta massa ossea, con deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo che conduce a un'aumentata fragilità e conseguente aumento del rischio di frattura (150). È interessante notare come l'osso osteoporotico e il polmone enfisematoso condividano le stesse alterazioni morfologiche, con una rarefazione del tessuto, suggerendo una possibile patogenesi comune. Numerosi studi hanno mostrato un'aumentata prevalenza dell'osteopenia e dell'osteoporosi nei pazienti affetti da BPCO (151, 152). Se ci si limita alla sola osteoporosi, i dati della letteratura la stimano presente nel 20-32 % dei pazienti con BPCO rispetto al 3-12 % dei soggetti che non presentano la malattia, mentre per quanto riguarda l'osteopenia la percentuale sale fino a oltre il 60%.

La prevalenza della patologia ossea è elevata anche nei maschi ed è maggiormente frequente nei pazienti che presentano basso BMI e basso VEMS (152) (figura 21). I pazienti con BPCO presentano inoltre – quale conseguenza dell'osteopenia e dell'osteoporosi – un'elevata probabilità di fratture sia a livello vertebrale che dell'anca, le quali possono causare dolore, peggiorare la funzione respiratoria, diminuire la mobilità. Tale aumentato rischio di fratture causa inoltre un incremento di mortalità (153). Per tale ragione è fondamentale il riconoscimento precoce di tale condizione per poter instaurare misure di prevenzione che possono essere proposte prima di sviluppare fratture. Vari sono i fattori di rischio per l'insorgenza di osteoporosi nei pazienti affetti da BPCO:

- il fumo di sigaretta: non è noto l'esatto meccanismo attraverso il quale il fumo di sigaretta favorisce l'insorgenza di osteoporosi; si ipotizza che l'effetto tossico sia diretto sugli osteoblasti con conseguente riduzione della loro attività.
- La gravità della malattia: diversi studi hanno evidenziato che i pazienti affetti dalle forme più gravi di BPCO (espressa dal VEMS) presentano una maggiore prevalenza di osteoporosi (figura 21).
- Stato nutrizionale: i pazienti con più basso BMI presentano una più elevata probabilità di manifestare l'osteoporosi.

- Iponadismo, che è presente nei soggetti con BPCO e che favorisce l'insorgenza di osteoporosi.
- Deficit di vitamina D: tale deficit è presente nei pazienti con BPCO e predispone all'insorgenza di osteoporosi.
- Trattamento steroideo: la somministrazione prolungata di steroidi somministrati per via orale induce l'insorgenza di osteoporosi. Le evidenze disponibili non supportano il rischio di osteoporosi in pazienti affetti da BPCO in terapia a lungo termine con steroidi inalatori, almeno nei pazienti affetti da forme lievi di malattia (154).

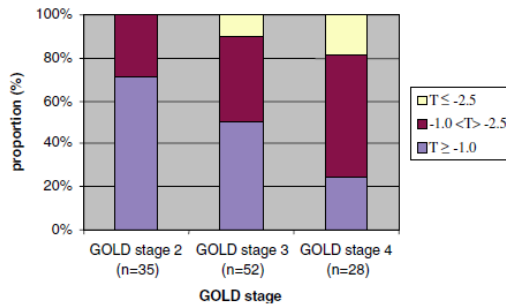


Figura 21. Densità minerale dell'osso in diversi stadi di gravità della BPCO (Fonte: Vrieze A et al. Osteoporos Int. 2007; 18: 1197-202)

Poiché la presenza di osteoporosi in pazienti affetti da BPCO può modificare negativamente la prognosi di tali pazienti, risulta evidente che la diagnosi precoce di questa comorbidità diviene di fondamentale importanza, così come il conseguente trattamento in accordo alle linee guida internazionali.

Il gold standard per la diagnosi di osteoporosi è rappresentato dall'utilizzo di un densitometro a doppio raggio, in inglese *dual-energy absorptiometry* (DXA). Possono essere utilizzati diversi siti corporei per valutare la densità minerale ossea, quali il rachide lombare e il femore.

Mentre le attività di prevenzione (dieta, esercizio fisico, esposizione al sole) possono essere svolte dal paziente con una certa discrezionalità, ed essere in buona parte autogestite, la terapia farmacologica deve essere consigliata e monitorata sempre e solo dal medico, il quale sceglie caso per caso il farmaco più indicato in rapporto all'età e alle condizioni cliniche del paziente. Poiché ogni terapia dell'osteoporosi deve essere condotta per anni (in alcuni casi per tutta la vita) le informazioni sugli effetti dai farmaci impiegati e le ragioni della scelta sono essenziali per motivare una buona condotta terapeutica. I farmaci efficaci nella terapia dell'osteoporosi, si possono suddividere in due grandi classi: inibitori del riassorbimento osseo e stimolatori della formazione di nuovo osso. I primi sono utilizzati più frequentemente perché rallentano la fase riassorbitiva nel ciclo di rimodellamento, lasciando invariata l'attività di

formazione. Poiché quasi tutte le forme di osteoporosi primaria e secondaria sono caratterizzate da un incremento del riassorbimento a spese della formazione, il risultato finale della terapia con farmaci inibitori del riassorbimento sarà un incremento della densità minerale e della massa ossea.

Per quanto riguarda i bifosfonati (BF), l'esame degli studi randomizzati, controllati *vs.* placebo di trattamento fino a ora pubblicati (efficacia di una terapia nel mantenere la massa ossea, possibilmente aumentarla e ridurre il rischio di fratture in pazienti già in trattamento cronico con steroidi e in pazienti in cui la riduzione di massa ossea si sia già verificata) e di prevenzione (efficacia di una terapia nel prevenire la perdita di massa ossea in pazienti che iniziano un trattamento con steroidi) ha evidenziato una recente metanalisi di studi randomizzati e controllati (RCT) che ha messo in evidenza per i BF un indice di efficacia di 1,03 che sale a 1,31 se si associa la vitamina D, mentre l'effetto di quest'ultima da sola è risultato di 0,46 e quello della calcitonina di 0,51. Dall'analisi degli studi randomizzati, controllati *vs.* placebo di prevenzione emerge un effetto positivo sulla densità dell'osso per il risedronato (RIS), alendronato (ALN), etidronato (ETI), clodronato (CLO) e pamidronato (PAM); per alcuni di questi (RIS), anche una tendenza alla riduzione dell'incidenza di Fx vertebrali. Dall'analisi degli studi randomizzati, controllati *vs.* placebo di trattamento ugualmente emerge un incremento della densità dell'osso nei confronti del gruppo di controllo, nei pazienti trattati con ETI, ALN, RIS e PAM. Una significativa riduzione dell'incidenza di Fx vertebrali viene riportata inoltre dopo un anno e dopo due anni di terapia, rispettivamente, con RIS e ALN. Un recente studio evidenzia che anche il trattamento per quattro anni con CLO per via intramuscolare, alla posologia di 100 mg/settimana, aumenta in modo significativo la densità ossea e riduce del 37% l'incidenza di Fx vertebrali nei confronti del gruppo placebo. Anche PAM, somministrato per via endovenosa in modo intermittente, aumenta significativamente la densità ossea dopo 1 e 2 anni, come emerge da uno studio RCT. Gli autori sottolineano che gli effetti positivi dei BF, seppur documentati anche in uomini e in donne in età pre-menopausale, sono particolarmente evidenti in donne anziane in post-menopausa che sono a rischio più elevato di Fx; inoltre, evidenziano come l'impiego di tali farmaci sia caratterizzato da un profilo favorevole, anche in termini di costi/benefici.

Per quanto riguarda la terapia minerale sostitutiva (HRT), gli autori riportano alcuni studi nei quali è stato documentato un incremento di densità del midollo osseo nei confronti del gruppo placebo. Vengono poi riportati i risultati di recenti studi che hanno documentato in pazienti trattate con HRT per periodi medi di 5-6 anni come, a fronte di una riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali, femorali e di cancro del colon, si sia manifestato un aumentato rischio di cancro al seno, di trombosi venosa profonda, di embolia polmonare, di coronaropatie. Si conclude pertanto che, per la controversia ancora esistente sui rischi/benefici della HRT, il suo impiego

dovrebbe esser limitato a quei pazienti in cui sia importante ottenere anche un miglioramento della sintomatologia climaterica, valutando sempre e comunque i rischi/benefici di tale terapia nel lungo termine.

In riferimento alla calcitonina e ai fluoruri, si segnala che i risultati degli studi, limitati spesso a un numero esiguo di pazienti, hanno evidenziato effetti modesti e in qualche caso controversi, sia sulla BMD lombare che sul rischio di fratture.

Per ciò che riguarda i farmaci con effetto anabolico (PTH, testosterone e nandrolone decanoato), gli studi disponibili evidenziano effetti positivi soprattutto a livello della densità ossea lombare, ma i dati sono al momento troppo pochi per raccomandarne l'impiego nella prevenzione e nel trattamento.

Sia gli studi di prevenzione, sia quelli di trattamento hanno evidenziato effetti sulla densità dell'osso da nulli, per il solo calcio, a modesti, per le associazioni di calcio e vitamina D anche nelle forme attivate [$1\alpha(\text{OH})$ vitamina D, $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D]. Gli autori segnalano inoltre il rischio di ipercalcemia e pertanto, la necessità di monitorare i livelli sierici e urinari di calcio in corso di tale terapia. Viene sottolineato inoltre come nei pazienti in trattamento cronico con steroidi somministrati per via orale, pazienti che nella maggior parte dei casi presentano una deambulazione limitata al di fuori della mura domestiche e condizioni generali di salute scadute, sia importante una valutazione dello stato vitaminico D con eventuali supplementazioni, soprattutto se in aggiunta ai trattamenti attivi con BF.

3.3.5 BPCO e patologie del muscolo scheletrico

Le alterazioni che si osservano a carico della muscolatura scheletrica nei pazienti affetti da BPCO determinano anche una limitazione funzionale del muscolo stesso, la quale limita fortemente la capacità di esercizio dei pazienti broncopneumopatici e deriva sia da una riduzione della massa muscolare che da un'alterazione funzionale della massa muscolare rimanente, soprattutto a carico del diaframma (155), ma anche dei muscoli periferici. È stata infatti documentata la perdita di massa muscolare scheletrica, specialmente a livello degli arti inferiori (mentre sembra risparmiare gli arti superiori) e interessante in particolare le fibre di tipo II (156). Almeno in modelli animali, la riduzione della massa muscolare sembra trovare la propria genesi nell'infiammazione sistemica e nello stress ossidativo (157).

Poiché nella BPCO si osservano elevati livelli sierici di TNF- α , che è in grado di causare cachessia, si ipotizza che tale molecola possa determinare la morte cellulare delle cellule muscolari scheletriche (158), oltre a scatenare lo stress ossidativo, la riduzione dell'espressione della miosina creatinina fosfochinasi e a contribuire alla disfunzione contrattile (157). Si è inoltre dimostrato che la stimolazione con il TNF- α da parte dei miotubi differenziati determina una riduzione del contenuto proteico totale, la quale è risultata

essere dose-dipendente e progressiva nel tempo. Tali effetti diretti sulle fibre muscolari scheletriche sono di potenziale importanza in quanto si manifestavano a concentrazioni di TNF- α simili a quelle presenti nel plasma dei pazienti affetti da BPCO (159). Le citochine infiammatorie – riscontrabili in più elevata concentrazione nel sangue periferico dei pazienti affetti da BPCO – sembrano inoltre determinare alterazioni nella regolazione della differenziazione delle fibre muscolari scheletriche. Langen *et al.* hanno infatti osservato che l'attivazione del fattore di trascrizione NF- κ B – da parte di TNF- α e IL-1 – interferiva con la differenziazione dei miofibroblasti (160). Nei pazienti affetti da BPCO si è inoltre osservato un aumento dei livelli di perossidazione lipidica nel siero e nella muscolatura scheletrica, i quali aumentano in particolare dopo un esercizio muscolare non necessariamente massimale e si accompagnano a un aumento del rapporto GSSG (glutazione ossidato)/GSH (glutazione ridotto) (155). Inoltre lo stress ossidativo inibisce l'espressione delle proteine muscolo-specifiche; la conseguente atrofia muscolare potrebbe così ulteriormente contribuire alla disfunzione contrattile (157).

Non mancano pertanto le evidenze che dimostrano come nei pazienti affetti da BPCO la limitazione all'esercizio fisico non possa essere spiegata esclusivamente dall'insufficienza ventilatoria, ma anche da una concomitante disfunzione muscolare, la quale si ritiene abbia anche un impatto negativo sulla qualità della vita e sulla sopravvivenza di questi pazienti (161). Il calo ponderale e lo scarso stato nutrizionale sono riportati in circa il 25% circa dei pazienti con BPCO (162) con una maggior incidenza tra quelli con predominante enfisema.

Le alterazioni muscolari sia strutturali che funzionali sono state ricondotte allo stato cronico di malattia respiratoria. In particolare l'ipossiemia, l'ipercapnia, l'inattività fisica, l'infiammazione cronica e l'inadeguata nutrizione sono aspetti che caratterizzano la BPCO e che possono spiegare la concomitante disfunzione muscolare, in quanto sono tutte condizioni che rendono i tessuti muscolari più vulnerabili allo stress ossidativo, con conseguente apoptosi cellulare (figura 22). Condizioni di comorbidità come l'insufficienza cardiaca, l'invecchiamento e l'assunzione di steroidi sono infine altri fattori che possono aggravare o indurre una vera e propria condizione di miopatia. Il deperimento muscolare può peggiorare la dispnea da sforzo in pazienti con BPCO, innescando un circolo vizioso. Il danno ventilatorio causa infatti dispnea da sforzo, che a sua volta limita l'attività fisica di questi pazienti. L'aumento della sedentarietà induce del resto una riduzione della massa muscolare, che porta i pazienti a essere dispnoici per carichi lavorativi sempre meno elevati. Per questi pazienti, accanto al trattamento dell'affezione polmonare, si pone la necessità di una terapia del danno muscolare. Innanzitutto, un programma di riabilitazione respiratoria con esercizi di allenamento muscolare è considerato sufficiente a influenzare positivamente lo stato muscolare di pazienti affetti da BPCO e la loro percezione della dispnea

(163). L'ossigenoterapia, laddove indicata, può inoltre migliorare la capacità ossidativa muscolare (164), come l'incremento ponderale (> 2 kg in 8 settimane) in seguito ad adeguato supporto dietetico migliora la sopravvivenza di pazienti defecati (161). L'ormone della crescita (165), così come gli steroidi anabolizzanti (166) si sono dimostrati infine efficaci nell'incrementare le masse muscolari in pazienti BPCO. Un'altra potenziale opzione terapeutica è rappresentata da uno steroide anabolizzante, il nandrolone decanoato, il quale sembra tuttavia – allo stato attuale delle nostre conoscenze – avere un ruolo marginale (167).

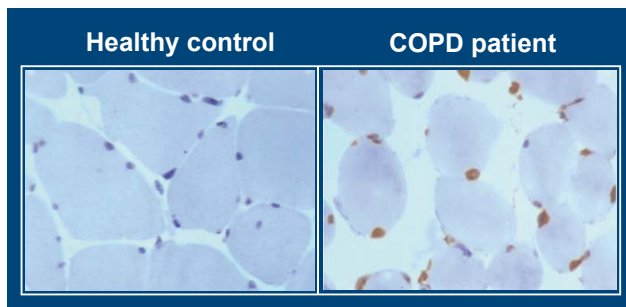


Figura 22. Apoptosi delle cellule muscolari striate in pazienti sani e affetti da BPCO (Fonte: Agusti AGN et al. AJRCCM 2002; 166 : 485-9)

3.3.6 BPCO e nefropatie croniche

L'insufficienza renale cronica costituisce un fattore di rischio per morte e perdita dell'autonomia personale sia nella popolazione generale sia in popolazioni selezionate. Ad esempio, in pazienti con scompenso cardiaco la mortalità aumenta in modo drammatico nel passaggio da una velocità di filtrazione glomerulare (GFR) di 60-90 ml/min/1,73 m² a una di 30 ml/min/1,73 m² (168). Vi sono inoltre evidenze che anche nella popolazione generale supportano il ruolo prognostico dell'insufficienza renale (169).

L'insufficienza renale è un fenomeno la cui prevalenza risulta fortemente età-correlata sia per la fisiologica involuzione senile del rene, sia per il coesistere di varie comorbidità in grado di danneggiare il rene e la cui prevalenza aumenta con l'età. Nel fumatore, inoltre, l'età può fungere da indice approssimativo di esposizione cumulativa al fumo. È infatti noto che il danno da fumo si estrinseca a livello renale con diversi meccanismi (170).

Tuttavia la diagnosi precoce è spesso resa difficile dalla riduzione della massa magra e quindi anche della dismissione di creatina, precursore della creatinina. Ne deriva frequentemente una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare con valori di creatinina normali, o anche nei limiti bassi

della norma: questa è la cosiddetta insufficienza renale occulta o misconosciuta che rappresenta un fenomeno tipico del paziente anziano. Il peso dell'insufficienza renale misconosciuta è tutt'altro che trascurabile. Ciò vale nell'anziano in generale e, in modo particolare, in alcune popolazioni, ad esempio con BPCO e/o scompenso cardiaco. Nell'anziano in generale è documentato che l'insufficienza renale misconosciuta si associa con un accresciuto rischio di effetti avversi da farmaci idrosolubili o con metaboliti idrosolubili (171). Un'altra possibile conseguenza del misconoscimento dell'insufficienza renale è rappresentata dal carente inquadramento patogenetico di una anemia. Soprattutto nei pazienti diabetici il deficit di sintesi dell'eritropoietina non di rado precede la piena espressione dell'insufficienza renale sul piano della velocità di filtrazione glomerulare e della secrezione tubulare (172). Pertanto non è raro che i soggetti diabetici abbiano anemia in mancanza di una insufficienza renale conclamata.

Esiste inoltre evidenza che il deficit di attivazione della vitamina D possa verificarsi per valori di funzionalità renale già intorno ai 60 ml/min/1,73 m². La ridotta attivazione della vitamina D costituisce un problema di grande rilevanza, in quanto la carenza di vitamina D, oltre ad avere molteplici effetti a livello del tessuto osseo, può essere causa di miopatia, iperparatiroidismo secondario, di una condizione aterogena, oltre che di rischio metabolico (173).

La riduzione della velocità di filtrazione glomerulare è quindi la spia di un più articolato deficit che coinvolge molteplici funzioni endocrine e paracrine del rene. Gli effetti dell'insufficienza renale e, quindi, anche del suo mancato riconoscimento possono variare in rapporto alla popolazione target. Nella BPCO si rileva in pazienti ambulatoriali una prevalenza di insufficienza renale misconosciuta del 22% e di insufficienza renale manifesta del 20-21% (174). Considerando l'enorme prevalenza dell'osteoporosi nella popolazione con BPCO e il conseguente rischio di fratture, particolarmente invalidanti quelle a livello vertebrale per gli effetti sulla funzione respiratoria, è evidente come il mancato riconoscimento della disfunzione renale e, quindi, la mancata terapia sostitutiva con la vitamina D rappresenti una lacuna potenzialmente importante.

Il danno renale lo si diagnostica in base alla valutazione dell'escrezione renale di albumina (rapporto albumina/creatinina urinaria) (175). Altri indicatori di danno renale sono inoltre rappresentati dalle anomalie del sedimento urinario, dalle alterazioni a carico degli esami ematici e dalle anomalie nelle indagini di imaging (176). Il principale indicatore globale della funzione renale è rappresentato dalla velocità di filtrazione glomerulare: i metodi che la misurano direttamente sono utilizzati pressoché esclusivamente in ambito di ricerca, mentre in clinica vengono di solito utilizzate tecniche di medicina nucleare (scintigrafia con ^{99m}Tecnezio-DTPA) oppure la misurazione della clearance dello Iohexolo. Anche questi metodi, tuttavia, hanno una complessità e un costo elevato, per cui vengono utilizzati solo in situazioni particolari. In clinica le metodiche più

comunemente utilizzate sono la misurazione della clearance della creatinina, che però richiede almeno 24 ore e la collaborazione da parte del paziente, oppure l'utilizzo di formule predittive. Nella pratica clinica – in modo semplicistico – si tende a utilizzare la sola creatinina sierica come indicatore di funzione renale. In particolare nei pazienti affetti da BPCO, questo comportamento può portare a non diagnosticare erroneamente la presenza di un'insufficienza renale in un numero consistente di casi, probabilmente non distante dalla metà dei pazienti (174). Come detto in precedenza, tale sottostima è probabilmente da relarsi allo stato di ipercatabolismo, che provoca una riduzione della massa magra con conseguente riduzione della dismissione di creatina, precursore della creatinina, che quindi mantiene una concentrazione relativamente bassa anche a fronte di una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare. Anche le diverse equazioni predittive della velocità di filtrazione glomerulare non hanno mostrato una particolare affidabilità nel predire tale indice in confronto alle metodiche più raffinate sopraccitate (177); possono tuttavia essere utili nell'identificare i pazienti a rischio di reazioni avverse a farmaci che presentino una prevalente escrezione renale e quelli con la prognosi peggiore (168). L'utilizzo di queste formule è pertanto da raccomandare nei pazienti affetti da BPCO.

Il trattamento dei pazienti affetti da BPCO nei quali concomita la presenza di insufficienza renale cronica deve considerare il fatto di adeguare il dosaggio dei farmaci che vengono eliminati per via renale (quelli idrosolubili), le eventuali alterazioni dell'equilibrio acido-base, l'anemia che ne può conseguire (l'emoglobina deve rimanere al di sopra dei 10 mg/dl) attraverso la somministrazione di eritropoietina.

3.3.7 BPCO e cancro polmonare

Il cancro del polmone viene convenzionalmente distinto per quanto riguarda l'istologia in due grandi gruppi, che presentano un distinto comportamento clinico: il carcinoma polmonare non a piccole cellule e il microcitoma (o carcinoma polmonare a piccole cellule). La variante non a piccole cellule, quando viene identificata in fase precoce presenta – quale trattamento di elezione – la resezione chirurgica; nonostante ciò, tali pazienti presentano comunque un tasso di sopravvivenza a 5 anni relativamente basso, principalmente a causa della recidiva della neoplasia. Inoltre, le terapie citotossiche hanno raggiunto un plateau nella loro efficacia. La BPCO è considerata un fattore di rischio indipendente per l'insorgenza del cancro del polmone, con un incremento del rischio che oscilla dalle 2 alle 5 volte a parità di abitudine tabagica rispetto ai fumatori che non presentano ostruzione bronchiale (178). Si è inoltre osservata una correlazione negativa fra il grado di ostruzione bronchiale e il rischio di insorgenza del cancro del polmone. L'aumentato rischio è quindi maggiormente a carico dei pazienti affetti da forme moderato-gravi di malattia ed è pressoché esclusivamente limitato all'istotipo squamocellulare (179). Nonostante la

sospensione dell'abitudine tabagica riduca il rischio di contrarre il cancro del polmone nei pazienti affetti da BPCO, esso non ritorna mai alla stessa probabilità che presentano i fumatori che non soffrono di BPCO. Anche quando la BPCO insorge in soggetti non fumatori, essa rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza del cancro del polmone: la probabilità di contrarlo è infatti di 2.5 volte rispetto a pazienti non fumatori, che non presentano ostruzione bronchiale persistente e progressiva (95). I pazienti affetti da BPCO che sviluppano un cancro del polmone presentano una prognosi peggiore rispetto ai pazienti affetti da tale malattia che non presentano la BPCO: se si confrontano infatti pazienti con un cancro polmonare al primo stadio, quelli con BPCO presentano un rischio di morte che è doppio rispetto a pazienti neoplastici che non presentano la BPCO. A parità di gravità, i pazienti che presentino un prevalente interessamento delle piccole vie aeree manifestano un maggior rischio di contrarre il cancro del polmone rispetto a quelli con un preponderante enfisema (178). Tuttavia, i pazienti con preponderante enfisema che sviluppano il cancro del polmone presentano una minor sopravvivenza rispetto a quelli che presentino un prevalente interessamento delle piccole vie aeree quando il tumore sia diagnosticato in uno stadio precoce (178).

Sono ormai disponibili crescenti evidenze che dimostrano che l'infiammazione cronica può avere un ruolo determinante nella patogenesi del cancro del polmone in pazienti affetti da BPCO; diversi studi hanno infatti dimostrato che l'infiammazione cronica ha un importante ruolo nell'insorgenza del cancro del polmone in questi pazienti (180) (figura 23). Questo dato è dimostrato da diverse associazioni fra patologie infiammatorie e insorgenza di cancro: le malattie infiammatorie croniche dell'intestino favoriscono l'insorgenza del cancro del colon, le patologie infiammatorie croniche del fegato aumentano la probabilità di insorgenza di epatocarcinoma. Si è infatti dimostrato che il fumo di sigaretta stimola la produzione di citochine, quali l'interleuchina (IL)-1b e altre citochine proprie di una risposta immunitaria di tipo 1, le quali promuovono una risposta infiammatoria da parte dei linfociti, che determina un'iperpressione di diverse citochine fra cui IL-6, IL-8, and IL-10. Alcune di queste molecole possono inibire l'apoptosi e promuovere l'angiogenesi (180). L'infiammazione può avere un ruolo nell'insorgenza del tumore amplificando le mutazioni indotte dal fumo di sigaretta.

Il solo provvedimento terapeutico in grado di ridurre il rischio di contrarre il cancro del polmone in pazienti affetti da BPCO è la cessazione dell'abitudine tabagica (figura 24) (181). Tuttavia – una volta smesso di fumare – il rischio di contrarre una neoplasia polmonare si riduce piuttosto lentamente. Inoltre, la cessazione dell'abitudine tabagica deve essere totale e persistente nel tempo, poiché i soggetti che smettono 'a intermittenza' presentano una riduzione del rischio di sviluppare un cancro polmonare del tutto insignificante (181). Non sono al momento disponibili farmaci in grado di prevenire l'insorgenza di una neoplasia polmonare. Tuttavia, un recente studio epidemiologico sembra suggerire un

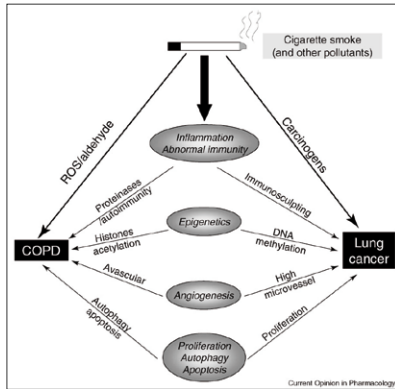
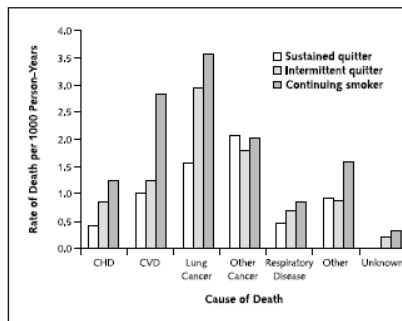


Figura 23. Eventi comuni nell'insorgenza della BPCO e del cancro polmonare

ruolo preventivo per gli steroidi inalatori: Parimon *et al.* hanno eseguito uno studio di coorte su veterani statunitensi affetti da BPCO, osservando una riduzione dose-dipendente del rischio di contrarre il cancro del polmone associato all'assunzione di steroidi inalatori. In pazienti in trattamento con 1.2 mg/die di beclometasone o equivalenti si è osservata una riduzione del rischio di contrarre il cancro del polmone del 61%. Questi dati sono in linea con quelli ottenuti da una metanalisi di tutti i grandi studi randomizzati e controllati che hanno considerato l'utilizzo degli steroidi inalatori in pazienti affetti da BPCO: in tale metanalisi si è infatti osservata una riduzione del 45% del rischio di cancro del polmone in pazienti che assumevano steroidi inalatori in quanto affetti da BPCO (79). Non sono invece di univoca interpretazione i dati relativi all'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) per tale scopo: alcuni studi indicano come tali farmaci non siano in grado di ridurre il rischio di cancro polmonare in pazienti affetti da BPCO, mentre altri sembrano mostrare un potenziale beneficio.

Figure 3. Mortality rates at 14.5 years by cause and smoking status.



Rates were significantly different for coronary heart disease (CHD), cardiovascular disease (CVD), lung cancer, and other causes of death (log-rank test).

Figura 24. Effetto della sospensione dell'abitudine tabagica (Fonte: Ann Intern Med. 2005; 142: 233-239)

3.3.8 BPCO obesità, sindrome metabolica e diabete

L'obesità è una malattia cronico degenerativa, caratterizzata da un eccesso di massa grassa nell'organismo. Il parametro più semplice e quindi più utilizzato per definire il grado di obesità è il *Body Mass Index* (BMI), che esprime il rapporto tra il peso espresso in chilogrammi e l'altezza espressa in metri al quadrato ($BMI = Kg/m^2$). È possibile quindi distinguere i pazienti in sovrappeso e le obesità di vario grado, fino all'obesità di III° o 'grande obesità' che è una vera e propria malattia.

Lo pneumologo deve cimentarsi quotidianamente con la problematica dell'obesità – in presenza o meno di sindrome metabolica – nel paziente affetto da BPCO, in particolare agli stadi più lievi della malattia (182), in cui l'obesità e/o l'ipossiemia portano a un aumentato numero e a un'augmentata attività metabolica degli adipociti, i quali – in quanto produttori e secretori di mediatori dell'infiammazione – possono aggravare l'infiammazione sistemica.

Le evidenze disponibili sembrano suggerire che la prevalenza dell'obesità nei pazienti con BPCO sia più elevata che nella popolazione generale. Diversi studi sembrano evidenziare come la prevalenza di obesità nei pazienti affetti da BPCO sia significativamente maggiore rispetto alla popolazione generale e come essa sia maggiormente prevalente negli stadi meno gravi della malattia (22, 182). La prevalenza dell'obesità può inoltre differire in rapporto al fenotipo clinico della BPCO (183). Alcune evidenze sembrano tuttavia dimostrare che l'obesità (e il sovrappeso) rappresenta nel paziente affetto da BPCO un fattore prognostico protettivo e l'incremento del peso corporeo sembra essere associato a una diminuzione del rischio di mortalità nei pazienti con BPCO grave o molto grave (161).

La sindrome metabolica (SM) è una condizione comune che colpisce circa il 20-25% della popolazione generale, ed è caratterizzata da obesità viscerale, dislipidemia, alterazioni del metabolismo glucidico e ipertensione arteriosa (184). Alla base di questa sindrome si ritrova una resistenza all'azione insulinica, accompagnata da uno stato proinfiammatorio e pro trombotico (185). Risultano inoltre aumentati i livelli circolanti di acidi grassi liberi, angiotensina II e adipochine, che mantengono lo stato dismetabolico alla base di tale sindrome (186).

Studi recenti dimostrano che i pazienti affetti da sindrome metabolica presentano un rischio aumentato di 2-3 volte rispetto alla popolazione generale di sviluppare complicanze cardiovascolari e ictus (per accelerata aterosclerosi) (187), e un rischio aumentato di 5 volte di sviluppare diabete mellito di tipo 2 (188).

I più recenti criteri diagnostici per la SM sono stati proposti nel 2005 dall'*International Diabetes Federation*. Per formulare la diagnosi si richiede la

presenza di obesità addominale che viene definita con diversi cut-off di circonferenza vita a seconda del gruppo etnico di appartenenza del paziente (per gli europei > 94 cm nel maschio e > 80 cm nella femmina). Per la diagnosi quindi è richiesta la presenza, oltre che dell'obesità centrale, di almeno due tra i seguenti criteri: trigliceridi > 150 mg/dL, livelli di colesterolo HDL < 40 mg/dL (nel maschio) e < 50 mg/dL (nella femmina) o terapia ipolipemizzante, pressione arteriosa > 130/85 mmHg o terapia antiipertensiva e glicemia a digiuno > 100 mg/dL o pregressa diagnosi di diabete mellito di tipo 2.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze, l'associazione fra SM e BPCO risulta tuttavia essere contraddittoria. Tale difficoltà deve essere posta in relazione alle differenti definizioni di sindrome metabolica che sono state formulate da diverse società scientifiche. A tale premessa consegue l'estrema variabilità dei dati disponibili in letteratura. Tuttavia – almeno considerando la maggior parte degli studi pubblicati – anche la sindrome metabolica sembra essere maggiormente prevalente nei pazienti affetti da BPCO, riflettendo la significativa frequenza con la quale si associano alla BPCO il diabete e le malattie cardiovascolari (189-192).

Il diabete mellito viene definito come un gruppo di malattie metaboliche caratterizzate da iperglicemia cronica conseguente a difetti della secrezione o della sensibilità insulinica o di entrambi. L'iperglicemia cronica è associata a lungo termine a danno, disfunzione e insufficienza di diversi organi, soprattutto di occhi, reni, nervi, cuore e vasi sanguigni.

La patogenesi del diabete è complessa e i principali meccanismi coinvolti, il difetto di secrezione e il difetto di azione dell'insulina, spesso coesistono nello stesso paziente e non sempre è chiaro quale delle due anomalie sia primaria nella comparsa dell'iperglicemia.

I sintomi dipendenti da una grave iperglicemia cronica comprendono: polidipsia, poliuria, perdita di peso talora associata ad aumento dell'appetito, rallentamento della crescita nel bambino, alterazioni della vista, suscettibilità ad alcune infezioni. Le complicazioni acute, a rischio di vita, di una situazione diabetica non controllata sono l'iperglicemia con chetoacidosi (*vedi*) o la sindrome iperosmolare non chetotica (*vedi*).

Le complicazioni a lungo termine del diabete includono: la retinopatia con potenziale perdita della vista, la nefropatia con rischio di evoluzione verso l'insufficienza renale, la neuropatia periferica con rischio di ulcere al piede, amputazioni, artropatia di Charcot e la neuropatia autonoma responsabile di disfunzioni gastrointestinali, cardiovascolari e sessuali. Ipertensione e anomalie delle lipoproteine sono condizioni frequentemente presenti nei soggetti con diabete, e ne giustificano l'elevato rischio di andare incontro a complicanze aterosclerotiche (malattia coronarica, vasculopatia cerebrale, arteriopatia periferica).

3.3.9 Trattamento delle comorbidità extrapolmonari della BPCO

Poiché le comorbidità della BPCO sono molto comuni, è indispensabile considerarle nel *management* di questi pazienti. Il primo approccio è volto ad arrestare o comunque ad attenuare l'infiammazione polmonare con la finalità di prevenire le manifestazioni extrapolmonari associate alla BPCO o a impedire l'esa-cerbare di quelle già esistenti attraverso la fuoriuscita dell'infiammazione dal polmone al sangue circolante. Il secondo approccio comprende il trattamento delle manifestazioni sistemiche della BPCO e vedere se tale atteggiamento migliora la componente polmonare della malattia. Anche perché la comunità scientifica internazionale ha consapevolezza della difficoltà di scoprire nuovi farmaci per il trattamento della BPCO (193). Un altro aspetto di notevole interesse è che il trattamento di alcune comorbidità potrebbe anche – in modo del tutto inaspettato – agire sulla componente polmonare della malattia (4).

3.3.10 Trattamento delle comorbidità extrapolmonari avvalendosi dei farmaci utilizzati per il trattamento della BPCO

La terapia inalatoria può attenuare l'infiammazione bronco-polmonare e quindi migliorare l'infiammazione sistemica, nel caso in cui si ipotizzi che l'infiammazione polmonare debordi nel sangue circolante. In alternativa, i farmaci inalatori possono arrivare alla circolazione sistemica dopo assorbimento dal polmone e dal tratto gastrointestinale dopo la deglutizione.

Steroidi inalatori

Elevati dosaggi di steroidi inalatori (ICS) sono spesso utilizzati nel trattamento della BPCO sia da soli che in combinazione con i broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA). Gli ICS, anche a elevato dosaggio, non sono in grado di sopprimere l'infiammazione presente nella BPCO; tale inefficacia può essere determinata dalla presenza di meccanismi di resistenza legati a una riduzione dell'espressione dell'istone deacetilasi 2 (193). Studi osservazionali sembrano suggerire che gli ICS riducano tutte le cause di mortalità della BPCO (cioè sia quelle legate all'insufficienza respiratoria che a quelle legate a patologie extrapolmonari), comprese le cardiovascolari (79); inoltre gli ICS hanno dimostrato di essere in grado di ridurre i *marker* di infiammazione sistemica, quali la PCR (194). Tuttavia uno studio prospettico nel quale sono state somministrate anche alte dosi di ICS in pazienti affetti da BPCO (lo studio TORCH) ha mostrato una minima riduzione di tutte le cause di mortalità, indicando che è improbabile che vi sia un beneficio clinico degli steroidi inalatori sulle comorbidità extrapolmonari della BPCO, quali le cardiovascolari o il cancro polmonare, che rappresentano le più frequenti cause di morte (figura 25) (75).

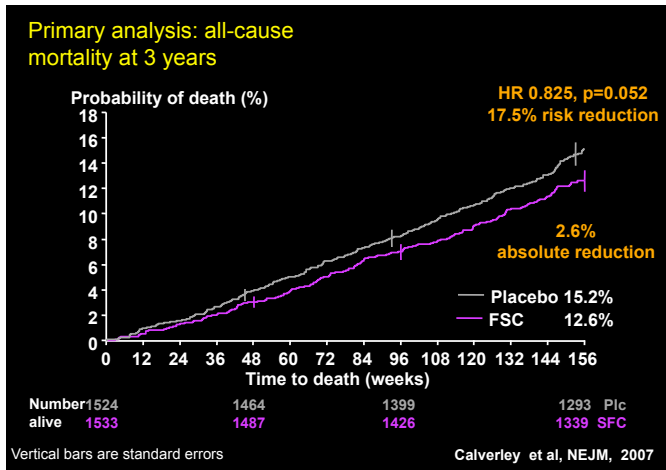


Figura 25

Broncodilatatori a lunga durata d'azione

I broncodilatatori a lunga durata d'azione (LABA) sono utili nella BPCO, ma non è dato sapere se possiedono anche effetti antinfiammatori. La compresenza – in un unico inalatore – di salmeterolo/fluticasone riduce l'infiammazione bronchiale nei pazienti affetti da BPCO (195), mentre la sola somministrazione dello ICS è risultata inefficace. Questo dato suggerisce che vi è un'interazione sinergica fra LABA e steroidi e che i LABA sono responsabili di un'azione antinfiammatoria. Non è stato tuttavia accertato se il LABA inalatori o i β_2 -agonisti somministrati per via orale siano efficaci sul trattamento delle comorbidità della BPCO. Vi è tuttavia evidenza che i β_2 -agonisti aumentino la massa e la forza del muscolo scheletrico e che prevengano la fatica muscolare (196). Tuttavia, le complicazioni cardiovascolari dei β_2 -agonisti somministrati per via sistemica potrebbe costituire un rilevante problema, anche se i prolungati effetti oltre le 24 ore del profarmaco bambuterolo sono relativamente ben tollerati nei pazienti con BPCO (197).

Anticolinergici

Vi è considerevole evidenza che l'acetilcolina può essere rilasciata dalle cellule non-neuronali, quali le epiteliali e i macrofagi e che può attivare i recettori muscarinici sulle cellule infiammatorie e strutturali, che comprendono i neutrofili, i macrofagi i linfociti T e le cellule epiteliali (198). Questo suggerisce che gli anticolinergici sono in grado di esercitare un'azione antinfiammatoria nella BPCO, particolarmente poiché il tiotropio riduce le riacutizzazioni della malattia, il quale non ha tuttavia alcun effetto sui marker di infiammazione nell'espettorato (IL-6, CXCL8 e mieloperossidasi) o nel

sangue circolante (IL-6 e PCR) nei pazienti affetti da BPCO, nonostante una riduzione nel numero di riacutizzazioni (199). Gli anticolinergici (e gli altri broncodilatatori) possono ridurre le forze meccaniche nel polmone dovute alla chiusura delle piccole vie aeree e questo può ridurre l'espressione di TGF- β e di altri mediatori (200).

Teofillina

La teofillina presenta un notevole potenziale antinfiammatorio nella BPCO, poiché bassi dosaggi di teofillina somministrata per via orale riduce l'infiammazione neutrofila e l'IL-8 (CXCL8) in pazienti affetti da BPCO (201). Non è tuttavia noto se la teofillina presenti alcun effetto favorevole sulle comorbidità extrapolmonari della BPCO. Alte dosi di teofillina si sono dimostrate capaci di incrementare la forza del diaframma in pazienti affetti da BPCO, ma questo dato non è stato confermato in altri studi (202). Basse dosi di teofillina hanno infine la capacità di eliminare la resistenza agli steroidi nella BPCO.

Chirurgia riduttiva dei volume polmonari

Rispetto ai pazienti che eseguono la sola terapia medica, i pazienti che vengono sottoposti alla chirurgia riduttiva dei volume polmonari presentano un migliorato BMI che si associa a un miglior profilo metabolico (203). Questo concetto è importante, poiché suggerisce che una terapia volta a modificare la struttura e la funzione polmonare può avere conseguenze sistemiche. Sfortunatamente, nessuno degli studi clinici di più grandi dimensioni è stato disegnato per rispondere a questa domanda di ricerca.

Riabilitazione polmonare

I risultati ottenuti da più di 30 studi clinici randomizzati hanno dimostrato che è possibile ottenere un impatto favorevole sulla capacità funzionale, sulla qualità di vita, sulla percezione della dispnea, sull'utilizzo di risorse sanitarie, e sull'indice BODE con un minimo impatto sulla funzione ventilatoria (figura 26), supportando in questo modo il concetto che è possibile modificare il corso della malattia con terapie che hanno quale finalità quella di migliorare la componente non polmonare (204).

I farmaci utilizzati nel trattamento delle comorbidità della BPCO possono migliorare la componente respiratoria della malattia.

Da un certo numero di studi osservazionali è risultato evidente che il trattamento delle comorbidità extrapolmonari della BPCO può determinare un qualche inatteso beneficio sulla BPCO. Sia studi osservazionali che epidemiologici hanno suggerito che alcuni farmaci – quali le statine e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) – che vengono comunemente utilizzati per il trattamento delle comorbidità della BPCO, possono risultare efficaci anche sulla componente bronco-polmonare della malattia,

con una riduzione del numero di riacutizzazioni e della mortalità (205, 206). Questo dato può riflettere un effetto sulle comorbidità extrapolmonare – in particolare cardiovascolari – ma può anche essere la conseguenza di un effetto terapeutico sull’infiammazione polmonare caratteristica della malattia.

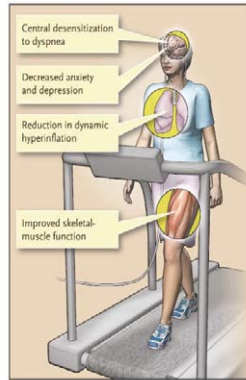


Figura 26. Effetto della riabilitazione respiratoria sulle comorbidità extrapolmonari della BPCO (Fonte: R. Casaburi et al, N Engl J Med 2009;360:1329-35)

Statine

Nonostante gli inibitori del coenzima A reduttasi 3-hydroxy-3-methyl-3-glutaryl (statine) riducano il colesterolo circolante, è ormai dimostrato che presentano diversi altri effetti farmacologici, che comprendono un effetto antiossidante, antinfiammatorio e immunomodulante. È infatti dimostrato che queste molecole riducono l’espressione delle molecole di adesione, quali l’*inter-cellular adhesion molecule 1*, il *vascular cell adhesion molecule 1* e la *E-selectin*, che sono coinvolti nel reclutamento delle cellule infiammatorie (neutrofilo, monociti e linfociti) dal sangue circolante al polmone. Le statine riducono anche l’espressione di chemochine, quali CCL2 e CXCL8, e le metalloproteinasi MMPs, quali la MMP-9, che sono tutte aumentate nella BPCO (207). Alcuni di questi effetti potrebbero essere mediati dai peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR)-a e c e dall’inibizione del fattore di trascrizione NF-κB. Le statine prevengono inoltre lo sviluppo di enfisema in topi esposti al fumo di sigaretta (figura 27) che si associa, a sua volta, a una riduzione dell’espressione del TNF-α, di IFN-γ e delle MMP-2, -9 e -12 e a una riduzione dei neutrofilo nel lavaggio bronchiolo-alveolare (208). Le statine prevengono anche l’enfisema mediato da elastasi nel topo e sono associate ad evidenza di proliferazione e rigenerazione delle cellule epiteliali alveolari (209). A livello cellulare, le statine inibiscono gli effetti prodotti dall’IL-17 e dal TGF-β nello stimolare il rilascio di mediatori da parte delle cellule epiteliali bronchiali primarie, indicando il loro potenziale nel modulare la risposta infiammatoria e l’insorgenza di fibrosi a carico delle piccole vie aeree nei pazienti affetti da BPCO

(210). Inoltre, le statine stimolano la fagocitosi da parte dei macrofagi alveolari dei neutrofili apoptotici (211), il che suggerisce che le statine possono accelerare la risoluzione dell'infiammazione neutrofila nei pazienti affetti da BPCO. Recentemente, le statine hanno dimostrato la capacità di inibire i linfociti T helper 17, che – a sua volta – determina l'inibizione di fattori di trascrizione, in grado di amplificare il processo di flogosi (212). I linfociti T helper 17 possono inoltre avere un importante ruolo nell'orchestrare l'infiammazione neutrofila nella BPCO attraverso un effetto dell'IL-17 sulle cellule epiteliali il rilascio di CXCL1 e CXCL8. Tutti questi studi sugli effetti pleotropici delle statine suggerirebbero che queste molecole potrebbero avere un effetto positivo sulla BPCO, che potrebbe portare a una riduzione del numero di riacutizzazioni, come dimostrato da studi osservazionali eseguiti in pazienti affetti da BPCO in trattamento con statine (205, 206, 213). Attraverso tutti quegli effetti biologici dimostrati per le statine, essere potrebbero agire non solo sulle alterazioni cardiovascolari, ma anche su altre comorbidità della BPCO, che comprendono il diabete, l'osteoporosi e il cancro polmonare (214). Vi è ora necessità di studi prospettici, controllati per stabilire se le statine presentano effetti benefici nei pazienti con BPCO, in particolare quelli che presentano complicanze e comorbidità sistemiche. La curva dose-risposta per tali effetti pleotropici, antinfiammatori non è stata ancora stabilita e può essere diversa da quella richiesta per ottenere un effetto ipolipemizzante. Alte dosi di statine possono determinare l'insorgenza di effetti collaterali, che riguardano in particolare il muscolo scheletrico, potrebbe essere quindi eventualmente vantaggioso somministrarle per via inalatoria.

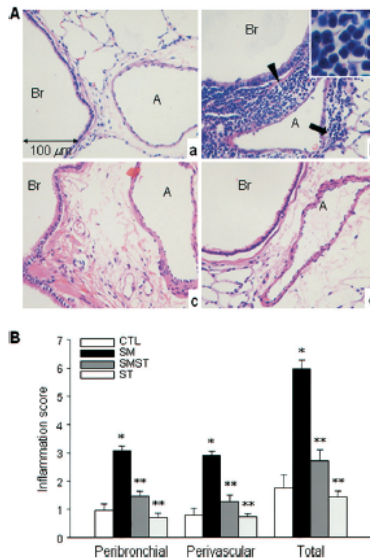


Figura 27. La simvastatina riduce l'infiammazione peribronchiale e perivascolare indotta dal fumo di sigaretta (Fonte: Lee JH et al. AJRCCM. 2005; 172: 987–993)

Inibitori dell'ACE

Gli inibitori dell'ACE sono largamente utilizzati nel trattamento dell'ipertensione e dello scompenso cardiaco e – in studi osservazionali – questi farmaci sono stati associati a una riduzione del numero di riacutizzazioni e della mortalità in pazienti affetti da BPCO (205). Gli inibitori dell'ACE riducono i valori di ipertensione polmonare, ma possono avere altri effetti nella BPCO, in particolare di tipo antinfiammatorio (215). Un inibitore del recettore dell'angiotensina II, l'irbesartan, ha dimostrato di essere in grado di ridurre l'iperinsufflazione in pazienti affetti da BPCO, nonostante il suo meccanismo d'azione non sia completamente elucidato (216). I polimorfismi del gene dell'ACE sono stati relati a un'umentata suscettibilità all'insorgenza di BPCO (217) e della forza del quadricipite nei pazienti affetti da BPCO (218). Poiché gli ACE inibitori sono utilizzati routinariamente nel trattamento dell'ipertensione, dello scompenso cardiaco e del diabete, che sono tutte e 3 comorbidità extrapolmonari della BPCO, è necessario eseguire studi prospettici con ACE inibitori in pazienti affetti da BPCO.

Bibliografia

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Update 1 July 2008. A collaborative project of the National Health L, and Blood Institute, NIH and the World Health Organisation, ed www.goldcopd.org: National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, Bethesda, Md, 2003. 2008.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Sep 15;176(6):532-55.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977 Jun 25;1(6077):1645-8.
4. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2008 Jan;31(1):204-12.
5. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*. 2004 Jul;59(7):574-80.
6. Kim WD, Kim WS, Koh Y, Lee SD, Lim CM, Kim DS, et al. Abnormal peripheral blood T-lymphocyte subsets in a subgroup of patients with COPD. *Chest*. 2002 Aug;122(2):437-44.
7. Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schau B. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*. 2005 Dec;118(12):1364-72.

8. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet*. 2009 Aug 29;374(9691):733-43.
9. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005 Jun 25-Jul 1;365(9478):2225-36.
10. Blanco I, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, Lara B, Miravittles M. Estimated numbers and prevalence of PI*S and PI*Z alleles of alpha1-antitrypsin deficiency in European countries. *Eur Respir J*. 2006 Jan;27(1):77-84.
11. McCloskey SC, Patel BD, Hinchliffe SJ, Reid ED, Wareham NJ, Lomas DA. Siblings of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease have a significant risk of airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 15;164(8 Pt 1):1419-24.
12. Silverman EK, Palmer LJ, Mosley JD, Barth M, Senter JM, Brown A, et al. Genomewide linkage analysis of quantitative spirometric phenotypes in severe early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet*. 2002 May;70(5):1229-39.
13. Wu L, Chau J, Young RP, Pokorny V, Mills GD, Hopkins R, et al. Transforming growth factor-beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2004 Feb;59(2):126-9.
14. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet*. 1997 Aug 30;350(9078):630-3.
15. Huang SL, Su CH, Chang SC. Tumor necrosis factor-alpha gene polymorphism in chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Nov;156(5):1436-9.
16. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis*. 1977 Feb;115(2):195-205.
17. Becklake MR. Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Sep;140(3 Pt 2):S85-91.
18. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol*. 2002 Oct 15;156(8):738-46.
19. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet*. 2004 Aug 14;364(9434):613-20.
20. Al-Fayez SF, Salleh M, Ardawi M, Zahran FM. Effects of sheesha and cigarette smoking on pulmonary function of Saudi males and females. *Trop Geogr Med*. 1988 Apr;40(2):115-23.

21. Jindal SK, Aggarwal AN, Chaudhry K, Chhabra SK, D'Souza GA, Gupta D, et al. A multicentric study on epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease and its relationship with tobacco smoking and environmental tobacco smoke exposure. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2006 Jan-Mar;48(1):23-9.
22. Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health.* 2005;4(1):7.
23. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res.* 1994 May;65(2):161-71.
24. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Nov;150(5 Pt 1):1222-8.
25. Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP. Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Sep;152(3):977-83.
26. Matheson MC, Benke G, Raven J, Sim MR, Kromhout H, Vermeulen R, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005 Aug;60(8):645-51.
27. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003 Sep;22(3):462-9.
28. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Mar 1;167(5):787-97.
29. Ezzati M. Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet.* 2005 Jul 9-15;366(9480):104-6.
30. Chan-Yeung M, Ait-Khaled N, White N, Ip MS, Tan WC. The burden and impact of COPD in Asia and Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004 Jan;8(1):2-14.
31. Smith KR. Inaugural article: national burden of disease in India from indoor air pollution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Nov 21;97(24):13286-93.
32. Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL. Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jul;158(1):289-98.
33. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *Bmj.* 1991 Sep 21;303(6804):671-5.

34. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax*. 1997 Oct;52(10):895-9.
35. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005 Oct;60(10):851-8.
36. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance-United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ*. 2002 Aug 2;51(6):1-16.
37. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *Jama*. 1994 Nov 16;272(19):1497-505.
38. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, et al. Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2152-8.
39. Retamales I, Elliott WM, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciurba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 1;164(3):469-73.
40. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 1;173(9):991-8.
41. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 1;164(9):1618-23.
42. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Oct;138(4):837-49.
43. Diaz PT, King ER, Wewers MD, Gadek JE, Neal D, Drake J, et al. HIV infection increases susceptibility to smoking-induced emphysema. *Chest*. 2000 May;117(5 Suppl 1):285S.
44. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J*. 1999 May;13(5):1109-14.
45. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Jun;139(6):1435-8.
46. Sahebji H, Vassallo CL. Influence of starvation on enzyme-induced emphysema. *J Appl Physiol*. 1980 Feb;48(2):284-8.

47. Coxson HO, Chan IH, Mayo JR, Hlynsky J, Nakano Y, Birmingham CL. Early emphysema in patients with anorexia nervosa. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Oct 1;170(7):748-52.
48. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 May;163(6):1304-9.
49. Panina-Bordignon P, Papi A, Mariani M, Di Lucia P, Casoni G, Bellettato C, et al. The C-C chemokine receptors CCR4 and CCR8 identify airway T cells of allergen-challenged atopic asthmatics. *J Clin Invest.* 2001 Jun;107(11):1357-64.
50. Wang Z, Zheng T, Zhu Z, Homer RJ, Riese RJ, Chapman HA, Jr., et al. Interferon gamma induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *J Exp Med.* 2000 Dec 4;192(11):1587-600.
51. Zheng T, Zhu Z, Wang Z, Homer RJ, Ma B, Riese RJ, Jr., et al. Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema. *J Clin Invest.* 2000 Nov;106(9):1081-93.
52. Barnes PJ. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest.* 2008 Nov;118(11):3546-56.
53. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Bmj.* 2000 May 13;320(7245):1297-303.
54. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1543-54.
55. Man WD, Mustafa N, Nikolettou D, Kaul S, Hart N, Rafferty GF, et al. Effect of salmeterol on respiratory muscle activity during exercise in poorly reversible COPD. *Thorax.* 2004 Jun;59(6):471-6.
56. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J.* 2004 Jun;23(6):832-40.
57. Dahl R, Greefhorst LA, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Sep 1;164(5):778-84.
58. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest.* 1999 Apr;115(4):957-65.
59. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Kordecki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J.* 2002 Feb;19(2):209-16.

60. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, Paulson D, Cooper JA, Jr., Korducki L, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005 Sep 6;143(5):317-26.
61. Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB, Witek TJ, Jr., Kesten S. Improvement in exercise tolerance with the combination of tiotropium and pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *Chest.* 2005 Mar;127(3):809-17.
62. Shim CS, Williams MH, Jr. Bronchodilator response to oral aminophylline and terbutaline versus aerosol albuterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 1983 Oct;75(4):697-701.
63. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med.* 1995 May;89(5):357-62.
64. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest.* 2002 Apr;121(4):1058-69.
65. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci.* 1999;64(6-7):457-64.
66. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax.* 2000 Apr;55(4):289-94.
67. Ogale SS, Lee TA, Au DH, Boudreau DM, Sullivan SD. Cardiovascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest.* Jan;137(1):13-9.
68. Aubier M. Pharmacotherapy of respiratory muscles. *Clin Chest Med.* 1988 Jun;9(2):311-24.
69. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1989 Jun 8;320(23):1521-5.
70. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2005 Aug;26(2):214-22.
71. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jan 1;177(1):19-26.

72. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000 Dec 28;343(26):1902-9.
73. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 1999 Jun 24;340(25):1948-53.
74. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Feb 8;361(9356):449-56.
75. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007 Feb 22;356(8):775-89.
76. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003 Jan;21(1):74-81.
77. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the COPE study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Nov 15;166(10):1358-63.
78. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2008 Nov 26;300(20):2407-16.
79. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005 Dec;60(12):992-7.
80. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2009 Feb 9;169(3):219-29.
81. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003 Dec;22(6):912-9.
82. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1991 Feb 1;114(3):216-23.
83. Postma DS, Peters I, Steenhuis EJ, Sluiter HJ. Moderately severe chronic airflow obstruction. Can corticosteroids slow down obstruction? *Eur Respir J.* 1988 Jan;1(1):22-6.

84. Postma DS, Steenhuis EJ, van der Weele LT, Sluiter HJ. Severe chronic airflow obstruction: can corticosteroids slow down progression? *Eur J Respir Dis.* 1985 Jul;67(1):56-64.
85. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest.* 2004 Jun;125(6):2011-20.
86. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med.* 1994 Sep 22;331(12):778-84.
87. Hak E, van Essen GA, Buskens E, Stalman W, de Melker RA. Is immunising all patients with chronic lung disease in the community against influenza cost effective? Evidence from a general practice based clinical prospective cohort study in Utrecht, The Netherlands. *J Epidemiol Community Health.* 1998 Feb;52(2):120-5.
88. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J.* 2005 Dec;26(6):1138-80.
89. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2003 May 1;348(18):1747-55.
90. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, Munoz J, Fernandez A, Hernandez M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax.* 2006 Mar;61(3):189-95.
91. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *Bmj.* 2000 Aug 5;321(7257):355-8.
92. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jun 15;173(12):1390-413.
93. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Jul 1;172(1):19-38.
94. Sinden NJ, Stockley RA. Systemic inflammation and comorbidity in COPD: a result of 'overspill' of inflammatory mediators from the lungs? Review of the evidence. *Thorax.* Oct;65(10):930-6.
95. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2009 May;33(5):1165-85.
96. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008 Oct;32(4):962-9.

97. Dahl M, Nordestgaard BG. Markers of early disease and prognosis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2009;4:157-67.
98. Hersh CP, Miller DT, Kwiatkowski DJ, Silverman EK. Genetic determinants of C-reactive protein in COPD. *Eur Respir J.* 2006 Dec;28(6):1156-62.
99. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 1;175(3):250-5.
100. Koch A, Gaczkowski M, Sturton G, Staib P, Schinkothe T, Klein E, et al. Modification of surface antigens in blood CD8+ T-lymphocytes in COPD: effects of smoking. *Eur Respir J.* 2007 Jan;29(1):42-50.
101. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 Nov;150(5 Pt 1):1453-5.
102. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003 Feb;21(2):347-60.
103. Noguera A, Busquets X, Sauleda J, Villaverde JM, MacNee W, Agusti AG. Expression of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Nov;158(5 Pt 1):1664-8.
104. Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. *Thorax.* 2002 Dec;57(12):1067-70.
105. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, Inoue S, Hino T, Saito H, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr;161(4 Pt 1):1179-84.
106. Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol.* 2000 Apr;88(4):1474-80.
107. Chung KF, Adcock IM. Multifaceted mechanisms in COPD: inflammation, immunity, and tissue repair and destruction. *Eur Respir J.* 2008 Jun;31(6):1334-56.
108. Church DF, Pryor WA. Free-radical chemistry of cigarette smoke and its toxicological implications. *Environ Health Perspect.* 1985 Dec;64:111-26.
109. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000 Jul 27;343(4):269-80.
110. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med.* 1986 Oct;105(4):503-7.
111. Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. *Chest.* 2002 May;121(5 Suppl):127S-30S.

112. Rahman I. Antioxidant therapeutic advances in COPD. *Ther Adv Respir Dis.* 2008 Dec;2(6):351-74.
113. Morrison D, Rahman I, Lannan S, MacNee W. Epithelial permeability, inflammation, and oxidant stress in the air spaces of smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Feb;159(2):473-9.
114. Chung KF, Marwick JA. Molecular mechanisms of oxidative stress in airways and lungs with reference to asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann N Y Acad Sci.* Aug;1203:85-91.
115. Edwards MR, Bartlett NW, Clarke D, Birrell M, Belvisi M, Johnston SL. Targeting the NF-kappaB pathway in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacol Ther.* 2009 Jan;121(1):1-13.
116. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009 Apr 14;119(14):1977-2016.
117. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006 Jan;27(1):188-207.
118. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol.* 2001 Feb 15;87(4):413-9.
119. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, Solomon SD, Kober L, Velazquez EJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail.* 2009 Mar;11(3):292-8.
120. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJ. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail.* 2009 Feb;11(2):130-9.
121. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, Sachs AP, Kirkels JH, Lammers JW, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J.* 2005 Sep;26(18):1887-94.
122. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail.* 2006 Nov;8(7):706-11.
123. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971 Dec 23;285(26):1441-6.

124. Vizza CD, Lynch JP, Ochoa LL, Richardson G, Trulock EP. Right and left ventricular dysfunction in patients with severe pulmonary disease. *Chest*. 1998 Mar;113(3):576-83.
125. Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett JC, Jr., Francis GS, et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail*. 2004 Sep-Oct;10(5 Suppl 3):1-30.
126. Bozkanat E, Tozkoparan E, Baysan O, Deniz O, Ciftci F, Yokusoglu M. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res*. 2005 Sep-Oct;33(5):537-44.
127. Light RW, George RB. Serial pulmonary function in patients with acute heart failure. *Arch Intern Med*. 1983 Mar;143(3):429-33.
128. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD003566.
129. Macchia A, Monte S, Romero M, D'Ettoire A, Tognoni G. The prognostic influence of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalised for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007 Sep;9(9):942-8.
130. Staszewsky L, Wong M, Masson S, Barlera S, Carretta E, Maggioni AP, et al. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail*. 2007 Dec;13(10):797-804.
131. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2005 Sep 20;112(12):e154-235.
132. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2005-11.
133. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2640-6.
134. Curkendall SM, Lanes S, de Luise C, Stang MR, Jones JK, She D, et al. Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes. *Eur J Epidemiol*. 2006;21(11):803-13.

135. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, Jr., DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2068-75.
136. Topsakal R, Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Oymak S, Kaya MG, et al. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis. *Heart Vessels*. 2009 May;24(3):164-8.
137. Poulsen SH, Noer I, Moller JE, Knudsen TE, Frandsen JL. Clinical outcome of patients with suspected pulmonary embolism. A follow-up study of 588 consecutive patients. *J Intern Med*. 2001 Aug;250(2):137-43.
138. Tillie-Leblond I, Marquette CH, Perez T, Scherpereel A, Zanetti C, Tonnel AB, et al. Pulmonary embolism in patients with unexplained exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and risk factors. *Ann Intern Med*. 2006 Mar 21;144(6):390-6.
139. Rizkallah J, Man SF, Sin DD. Prevalence of pulmonary embolism in acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest*. 2009 Mar;135(3):786-93.
140. Rutschmann OT, Cornuz J, Poletti PA, Bridevaux PO, Hugli OW, Qanadli SD, et al. Should pulmonary embolism be suspected in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Thorax*. 2007 Feb;62(2):121-5.
141. Prescott SM, Richards KL, Tikoff G, Armstrong JD, Jr., Shigeoka JW. Venous thromboembolism in decompensated chronic obstructive pulmonary disease. A prospective study. *Am Rev Respir Dis*. 1981 Jan;123(1):32-6.
142. Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med*. 1999 Sep 13;159(16):1886-90.
143. Newby DE, Wright RA, Labinjoh C, Ludlam CA, Fox KA, Boon NA, et al. Endothelial dysfunction, impaired endogenous fibrinolysis, and cigarette smoking: a mechanism for arterial thrombosis and myocardial infarction. *Circulation*. 1999 Mar 23;99(11):1411-5.
144. Lesser BA, Leeper KV, Jr., Stein PD, Saltzman HA, Chen J, Thompson BT, et al. The diagnosis of acute pulmonary embolism in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1992 Jul;102(1):17-22.
145. Mispelaere D, Glerant JC, Audebert M, Remond A, Sevestre-Pietri MA, Jounieaux V. [Pulmonary embolism and sibilant types of chronic obstructive pulmonary disease decompensations]. *Rev Mal Respir*. 2002 Sep;19(4):415-23.

146. Hartmann IJ, Hagen PJ, Melissant CF, Postmus PE, Prins MH. Diagnosing acute pulmonary embolism: effect of chronic obstructive pulmonary disease on the performance of D-dimer testing, ventilation/perfusion scintigraphy, spiral computed tomographic angiography, and conventional angiography. ANTELOPE Study Group. *Advances in New Technologies Evaluating the Localization of Pulmonary Embolism*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2232-7.
147. Sohne M, Kruij MJ, Nijkeuter M, Tick L, Kwakkel H, Halkes SJ, et al. Accuracy of clinical decision rule, D-dimer and spiral computed tomography in patients with malignancy, previous venous thromboembolism, COPD or heart failure and in older patients with suspected pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2006 May;4(5):1042-6.
148. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducolone A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jul 15;172(2):189-94.
149. Chaouat A, Naeije R, Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J*. 2008 Nov;32(5):1371-85.
150. Heaney RP. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998 Jun;27(2):255-65.
151. Jorgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med*. 2008 Mar;14(2):122-7.
152. Vrieze A, de Greef MH, Wijkstra PJ, Wempe JB. Low bone mineral density in COPD patients related to worse lung function, low weight and decreased fat-free mass. *Osteoporos Int*. 2007 Sep;18(9):1197-202.
153. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest*. 2002 Feb;121(2):609-20.
154. Jones A, Fay JK, Burr M, Stone M, Hood K, Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002(1):CD003537.
155. Rabinovich RA, Ardite E, Troosters T, Carbo N, Alonso J, Gonzalez de Suso JM, et al. Reduced muscle redox capacity after endurance training in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 1;164(7):1114-8.
156. Gosker HR, Engelen MP, van Mameren H, van Dijk PJ, van der Vusse GJ, Wouters EF, et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76(1):113-9.
157. Buck M, Chojkier M. Muscle wasting and dedifferentiation induced by oxidative stress in a murine model of cachexia is prevented by inhibitors of nitric oxide synthesis and antioxidants. *Embo J*. 1996 Apr 15;15(8):1753-65.
158. de Godoy I, Donahoe M, Calhoun WJ, Mancino J, Rogers RM. Elevated TNF-alpha production by peripheral blood monocytes of weight-losing COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Feb;153(2):633-7.

159. Li YP, Schwartz RJ, Waddell ID, Holloway BR, Reid MB. Skeletal muscle myocytes undergo protein loss and reactive oxygen-mediated NF-kappaB activation in response to tumor necrosis factor alpha. *Faseb J*. 1998 Jul;12(10):871-80.
160. Langen RC, Schols AM, Kelders MC, Wouters EF, Janssen-Heininger YM. Inflammatory cytokines inhibit myogenic differentiation through activation of nuclear factor-kappaB. *Faseb J*. 2001 May;15(7):1169-80.
161. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jun;157(6 Pt 1):1791-7.
162. Sahebji H, Doers JT, Render ML, Bond TL. Anthropometric and pulmonary function test profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med*. 1993 May;94(5):469-74.
163. Casaburi R. Physiologic responses to training. *Clin Chest Med*. 1994 Jun;15(2):215-27.
164. Jakobsson P, Jorfeldt L. Long-term oxygen therapy may improve skeletal muscle metabolism in advanced chronic obstructive pulmonary disease patients with chronic hypoxaemia. *Respir Med*. 1995 Aug;89(7):471-6.
165. Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997 Dec;156(6):1800-6.
166. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluymers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Oct;152(4 Pt 1):1268-74.
167. Sharma S, Arneja A, McLean L, Duerksen D, Leslie W, Sciberras D, et al. Anabolic steroids in COPD: a review and preliminary results of a randomized trial. *Chron Respir Dis*. 2008;5(3):169-76.
168. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
169. Astor BC, Hallan SI, Miller ER, 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol*. 2008 May 15;167(10):1226-34.
170. Cooper RG. Effect of tobacco smoking on renal function. *Indian J Med Res*. 2006 Sep;124(3):261-8.
171. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mussi C, Carbonin P, Antonelli Incalzi R. Concealed renal insufficiency and adverse drug reactions in elderly hospitalized patients. *Arch Intern Med*. 2005 Apr 11;165(7):790-5.
172. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 2001 Mar;24(3):495-9.

173. Chonchol M, Scragg R. 25-Hydroxyvitamin D, insulin resistance, and kidney function in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Int.* 2007 Jan;71(2):134-9.
174. Incalzi RA, Corsonello A, Pedone C, Battaglia S, Paglino G, Bellia V. Chronic renal failure: a neglected comorbidity of COPD. *Chest.* Apr;137(4):831-7.
175. Keane WF, Eknoyan G. Proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, elimination (PARADE): a position paper of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 1999 May;33(5):1004-10.
176. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 15;139(2):137-47.
177. Pedone C, Corsonello A, Incalzi RA. Estimating renal function in older people: a comparison of three formulas. *Age Ageing.* 2006 Mar;35(2):121-6.
178. Rodriguez-Roisin R, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Dec 1;5(8):842-7.
179. Papi A, Casoni G, Caramori G, Guzzinati I, Boschetto P, Ravenna F, et al. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax.* 2004 Aug;59(8):679-81.
180. Yao H, Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer. *Curr Opin Pharmacol.* 2009 Aug;9(4):375-83.
181. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005 Feb 15;142(4):233-9.
182. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, Wouters EF. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J.* 2006 Apr;15(2):84-91.
183. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jan 1;173(1):79-83.
184. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005 Oct 25;112(17):2735-52.

185. Vitale C, Marazzi G, Volterrani M, Aloisio A, Rosano G, Fini M. Metabolic syndrome. *Minerva Med.* 2006 Jun;97(3):219-29.
186. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med.* 2007 Mar;120(3 Suppl 1):S12-8.
187. Opie LH. Metabolic syndrome. *Circulation.* 2007 Jan 23;115(3):e32-5.
188. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2595-600.
189. Leone N, Courbon D, Thomas F, Bean K, Jego B, Leynaert B, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Mar 15;179(6):509-16.
190. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2005 Jul-Aug;25(4):226-32; discussion 33-4.
191. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, Fournier G, Tremblay A, Poirier P, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis.* 2008;5(1):35-41.
192. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Muller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest.* 2009 Oct;136(4):1039-46.
193. Barnes PJ. Emerging pharmacotherapies for COPD. *Chest.* 2008 Dec;134(6):1278-86.
194. Sin DD, Man SF, Marciniuk DD, Ford G, FitzGerald M, Wong E, et al. The effects of fluticasone with or without salmeterol on systemic biomarkers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jun 1;177(11):1207-14.
195. Barnes NC, Qiu YS, Pavord ID, Parker D, Davis PA, Zhu J, et al. Anti-inflammatory effects of salmeterol/fluticasone propionate in chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Apr 1;173(7):736-43.
196. Lynch GS, Ryall JG. Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev.* 2008 Apr;88(2):729-67.
197. Cazzola M, Calderaro F, Califano C, Di Pema F, Vinciguerra A, Donner CF, et al. Oral bambuterol compared to inhaled salmeterol in patients with partially reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999 Jan;54(11):829-33.
198. Grando SA, Kawashima K, Kirkpatrick CJ, Wessler I. Recent progress in understanding the non-neuronal cholinergic system in humans. *Life Sci.* 2007 May 30;80(24-25):2181-5.

199. Powrie DJ, Wilkinson TM, Donaldson GC, Jones P, Scrine K, Viel K, et al. Effect of tiotropium on sputum and serum inflammatory markers and exacerbations in COPD. *Eur Respir J*. 2007 Sep;30(3):472-8.
200. Tschumperlin DJ, Drazen JM. Chronic effects of mechanical force on airways. *Annu Rev Physiol*. 2006;68:563-83.
201. Culpitt SV, de Matos C, Russell RE, Donnelly LE, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 15;165(10):1371-6.
202. Moxham J. Aminophylline and the respiratory muscles: an alternative view. *Clin Chest Med*. 1988 Jun;9(2):325-36.
203. Mineo D, Ambrogi V, Frasca L, Cufari ME, Pompeo E, Mineo TC. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on glycolipidic hormones. *Chest*. 2008 Jul;134(1):30-7.
204. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD003793.
205. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jun 20;47(12):2554-60.
206. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J*. 2007 Feb;29(2):279-83.
207. Hothersall E, McSharry C, Thomson NC. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax*. 2006 Aug;61(8):729-34.
208. Lee JH, Lee DS, Kim EK, Choe KH, Oh YM, Shim TS, et al. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 15;172(8):987-93.
209. Takahashi S, Nakamura H, Seki M, Shiraishi Y, Yamamoto M, Furuuchi M, et al. Reversal of elastase-induced pulmonary emphysema and promotion of alveolar epithelial cell proliferation by simvastatin in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 May;294(5):L882-90.
210. Murphy DM, Forrest IA, Corris PA, Johnson GE, Small T, Jones D, et al. Simvastatin attenuates release of neutrophilic and remodeling factors from primary bronchial epithelial cells derived from stable lung transplant recipients. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Mar;294(3):L592-9.
211. Morimoto K, Janssen WJ, Fessler MB, McPhillips KA, Borges VM, Bowler RP, et al. Lovastatin enhances clearance of apoptotic cells (efferocytosis) with implications for chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 2006 Jun 15;176(12):7657-65.

212. Zhang X, Jin J, Peng X, Ramgolam VS, Markovic-Plese S. Simvastatin inhibits IL-17 secretion by targeting multiple IL-17-regulatory cytokines and by inhibiting the expression of IL-17 transcription factor RORC in CD4+ lymphocytes. *J Immunol.* 2008 May 15;180(10):6988-96.
213. Blamoun AI, Batty GN, DeBari VA, Rashid AO, Sheikh M, Khan MA. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract.* 2008 Sep;62(9):1373-8.
214. Paraskevas KI, Tzovaras AA, Briana DD, Mikhailidis DP. Emerging indications for statins: a pluripotent family of agents with several potential applications. *Curr Pharm Des.* 2007;13(35):3622-36.
215. Dandona P, Dhindsa S, Ghanim H, Chaudhuri A. Angiotensin II and inflammation: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockade. *J Hum Hypertens.* 2007 Jan;21(1):20-7.
216. Andreas S, Herrmann-Lingen C, Raupach T, Luthje L, Fabricius JA, Hruska N, et al. Angiotensin II blockers in obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2006 May;27(5):972-9.
217. Busquets X, MacFarlane NG, Heine-Suner D, Morla M, Torres-Juan L, Iglesias A, et al. Angiotensin-converting-enzyme gene polymorphisms, smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2007;2(3):329-34.
218. Hopkinson NS, Nickol AH, Payne J, Hawe E, Man WD, Moxham J, et al. Angiotensin converting enzyme genotype and strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Aug 15;170(4):395-9.

Finito di stampare da Grafiche San Benedetto srl
Castrocielo (Fr) - ITALY