

# Comorbidità cardiovascolari nelle patologie polmonari croniche ostruttive.

S. Valente, R. Inchingolo

Clinica delle Malattie dell'Apparato Respiratorio, Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma.

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è la quarta causa di morte a livello mondiale e si stima che nel 2020 divenga la terza causa di morte<sup>1</sup>. I dati di prevalenza della BPCO, derivanti dal Third National Health And Nutrition Survey (NHANES III), evidenziano in USA una prevalenza del 6.9% per la BPCO lieve e del 6,6% per la BPCO moderata. La prevalenza è maggiore nei maschi, nei bianchi ed aumenta con l'età<sup>2</sup>. Il rischio di ricovero incrementa con il ridursi della funzionalità polmonare ed in presenza di sintomi respiratori cronici<sup>3</sup>.

Il recente studio di Viegi G. et al, su una popolazione italiana di 4.353 pazienti, ha evidenziato la presenza di malattia polmonare ostruttiva o segni spirometrici di ostruzione al flusso aereo nel 18% circa<sup>4</sup>.

La BPCO ha, inoltre, un impatto socioeconomico importante sulla società. Le stime del National Heart, Lung, and Blood Institute evidenziano per la BPCO un costo annuale di 23.9 miliardi di dollari nel 1993; oltre la metà (14.7 miliardi) per servizi sanitari erogati, 4.7 per morbilità, e 4.5 correlati alla mortalità prematura. Il peso economico principale è l'ospedalizzazione<sup>5</sup>.

È ormai ben noto il processo infiammatorio cronico a carico delle vie aeree periferiche, responsabile dell'alterazione strutturale che avviene durante la BPCO<sup>6</sup>. Diversi studi evidenziano un numero incrementato di cellule infiammatorie<sup>7-9</sup>, altri i loro stati d'attivazione ed il rilascio di mediatori proinfiammatori<sup>10, 11</sup>.

L'American Thoracic Society e la European Respiratory Society<sup>12</sup> sottolineano il carattere infiammatorio sistemico della BPCO, riallacciandosi alla definizione introdotta dalla Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD), la quale sottolineò per la prima volta il concetto di "patologia infiammatoria"<sup>15</sup>.

Diversi studi evidenziano la presenza di infiammazione sistemica nella BPCO. Sin and Man hanno dimostrato la presenza di infiammazione sistemica in pazienti con ostruzione al flusso aereo da moderata a grave, associata ad un incrementato rischio di danno cardiaco, in particolare in presenza di elevati livelli di proteina C reattiva<sup>13</sup>.

Gan et al. hanno sottolineato le correlazioni tra BPCO, FEV<sub>1</sub>, o FVC e livelli di markers infiammatori sistemici, quali proteina C reattiva (CRP), fibrinogeno, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e conta leucocitaria<sup>14</sup>. Pinto-Plata et al. hanno evidenziato livelli plasmatici di CRP significativamente elevati nei pazienti con BPCO. L'incremento non è correlato di per sé alla presenza di tabagismo o alla coesistenza di cardiopatia ischemica (IHD) clinica o subclinica<sup>16</sup>. Broekhuizen et al. hanno sottolineato un metabolismo energetico più compromesso, una tolleranza allo sforzo ridotta ed un distress respiratorio più marcato in quei pazienti affetti da BPCO con un livello plasmatico di CRP > 4.21 mg/L, indipendentemente dall'entità dell'ostruzione del flusso aereo, espressa in termini di FEV<sub>1</sub><sup>17</sup>.

Le attuali linee-guida dell'American Thoracic Society e dell'European Respiratory Society raccomandano di valutare la gravità della BPCO attraverso una singola misura fisiologica, il volume espiratorio forzato in 1sec. (FEV<sub>1</sub>)<sup>12</sup>. Tale parametro funzionale è, inoltre, un eccellente predittore sia di morbilità polmonare che di mortalità.

Gravità della BPCO secondo ATS/ERS:		
Gravità	FEV <sub>1</sub> /FVC Post-Broncodilatazione	FEV <sub>1</sub> %
A rischio <sup>#</sup>	> <b>0.7</b>	≥ <b>80</b>
BPCO lieve	≤ <b>0.7</b>	≥ <b>80</b>
BPCO moderata	≤ <b>0.7</b>	<b>50–79</b>
BPCO severa	≤ <b>0.7</b>	<b>30–49</b>
BPCO molto severa	≤ <b>0.7</b>	< <b>30</b>

#: paziente che fuma o esposto a contaminanti, ha tosse, catarro o dispnea.

La BPCO, tuttavia, è una malattia eterogenea e complessa. È infatti associata ad altre alterazioni e manifestazioni cliniche non strettamente correlabili alla gravità della limitazione al flusso aereo. Diversi studi evidenziano una debole correlazione fra la gravità della limitazione al flusso aereo e la riduzione della capacità di sforzo<sup>18</sup>, l'ipertensione arteriosa polmonare<sup>19</sup> e la debolezza della muscolatura periferica<sup>20</sup>. Al fine di evidenziare parametri in grado di valutare la gravità della BPCO e predire l'esito di malattia, Celli et al. hanno dimostrato che un nuovo sistema di staging multi-dimensionale, quale il BODE index ("Body-mass index, degree of airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity index"), sia in grado di valutare le espressioni respiratorie e sistemiche della malattia, meglio di quanto osservato con il solo FEV<sub>1</sub>. Il BODE index è determinato attraverso le seguenti variabili: 1) indice di massa corporea (BMI), espresso in kg/m<sup>2</sup>; 2) FEV<sub>1</sub>, espresso in % del teorico; 3) distanza percorsa nel 6-minutes Walking Test (6mWT), espressa in metri (m) e 4) scala della dispnea del Medical Research Council modificata (MMRC). Tali Autori hanno evidenziato come i pazienti con BODE index elevato presentino un tasso di mortalità valutato a 52 mesi dell'80%. Inoltre hanno sottolineato come l'abilità del BODE index nel predire il rischio di morte sia dello 0.74 rispetto ad un valore di 0.65 con l'utilizzo del solo FEV<sub>1</sub><sup>21</sup>.

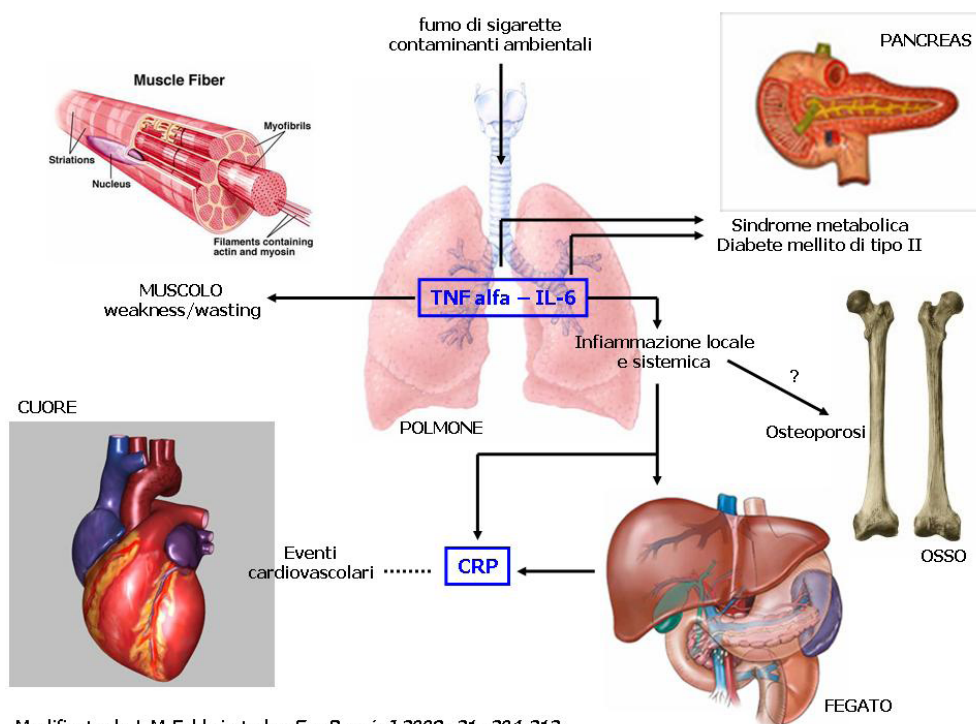
Le allarmanti stime su riportate, inerenti la prevalenza ed il carico socio-economico della BPCO, sono complicate da studi che caratterizzano tale malattia quale importante fattore di rischio per altre cause di morbilità e mortalità, inclusi disordini cardiovascolari<sup>22, 23</sup>. In particolare dati evidenziati da molteplici studi indicano che una delle cause principali di morte, a volte misconosciuta, nei pazienti con BPCO è la IHD<sup>22, 26, 27</sup>. Attualmente non è noto se la BPCO amplifichi gli eventi avversi del fumo di sigaretta sul sistema cardiovascolare o agisca prevalentemente attraverso meccanismi causali fumo di sigaretta-patologie cardiovascolari.

Ciò nonostante sono molteplici le associazioni tra elementi caratterizzanti la BPCO e le patologie cardiovascolari. È, infatti, noto che individui con ridotto FEV<sub>1</sub> sono ad incrementato rischio di aterosclerosi. Zureik et al. hanno mostrato che, indipendentemente da altri fattori di rischio per aterosclerosi, una riduzione di FEV<sub>1</sub> è associata con incremento di "pulse wave velocità", un surrogato della rigidità arteriosa centrale, disfunzione endoteliale ed aterosclerosi<sup>28</sup>. Sebbene vi sia una discreta eterogeneità nei risultati dei differenti studi, i dati indicano che un ridotto FEV<sub>1</sub>, indipendentemente da fattori di rischio stabiliti, quali ipertensione

arteriosa sistemica, fumo di sigarette, ipercolesterolemia, sia un fattore di rischio indipendente per mortalità cardiovascolare. Non solo il FEV<sub>1</sub> in valore assoluto, ma anche il declino dello stesso, un elemento caratterizzante della storia naturale della BPCO, è associato a patologie cardiovascolari. Nel Baltimore Longitudinal Study of Aging<sup>29</sup>, individui con un più rapido declino del FEV<sub>1</sub>, in un periodo di follow-up di 16 anni, presentavano un rischio di morte da causa cardiaca 3–5 volte maggiore rispetto a coloro con più lento declino del FEV<sub>1</sub>. Newman et al<sup>30</sup>, studiando il contenuto di calcio delle arterie coronarie, tramite electron beam tomography, di 614 individui inseriti nel Cardiovascular Health Study, riscontrarono che i tassi di BPCO erano maggiori nel gruppo con maggior contenuto di calcio nelle arterie coronarie. È inoltre noto che piccole riduzioni nella funzionalità polmonare raddoppiano il rischio di aritmie ventricolari, eventi coronarici e mortalità cardiovascolare indipendentemente dagli effetti del fumo di sigaretta<sup>23-25</sup>. Lo studio “The Lung Health Study”, condotto su 5.887 fumatori, con un’età compresa tra i 35 e i 60 anni, con un’ostruzione delle vie aeree da lieve a moderata, ha evidenziato, durante l’iniziale follow-up di 5 anni, un tasso di mortalità del 2.5%, il 25% da evento cardiovascolare; almeno un’ospedalizzazione nel 13% della coorte, con eventi cardiovascolari responsabili del 42% delle prime ospedalizzazioni e del 48% delle seconde ospedalizzazioni. Curiosamente il tasso di ospedalizzazione per infezione del tratto respiratorio inferiore è appena 1/3 di quello per malattie cardiovascolari. Lo studio ha inoltre evidenziato per ogni decremento del 10% nel FEV<sub>1</sub>, un incremento del 14% della mortalità da tutte le cause, con una mortalità cardiovascolare incrementata del 28% ed eventi coronarici non fatali incrementati di quasi il 20%, dopo correzione per fattori confondenti quali l’età, il sesso, l’abitudine tabagica ed il trattamento assegnato<sup>23</sup>.

Vi sono quindi molteplici evidenze che inducono a considerare la BPCO non solo una patologia “polmonare”<sup>12, 31-32</sup>. La BPCO è associata infatti con un’ampia varietà di possibili conseguenze sistemiche, fra tutte l’infiammazione sistemica (figura 1).

Figura 1:



Modificato da L.M Fabbri et al – Eur Respir J 2008; 31: 204-212

La gestione del paziente con BPCO non può pertanto prescindere da sforzi finalizzati ad una migliore comprensione dell'origine, delle conseguenze, quindi, delle potenziali terapie.

#### Referenze

1. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
2. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR* 2002; 51: 1–16.
3. Vestbo J, Prescott E, Lange P, and Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1530–1535.
4. G. Viegi, G. Matteelli, A. Angino, A. Scognamiglio, S. Baldacci, J. B. Soriano and L. Carrozzi. The Proportional Venn Diagram of Obstructive Lung Disease in the Italian General Population. *Chest* 2004; 126: 1093–1101.
5. Division of Epidemiology, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1996; Available at <http://www.nhlbi.nih.gov>
6. Hogg, J. C. 1993. Bronchiolitis in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 14:733–740.
7. Bosken, C. H., J. Hards, K. Gatter, and J. C. Hogg. 1992. Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunocytochemistry. *A m. Rev. Respir. Dis.* 145: 911–917.
8. Saetta, M., A. Di Stefano, G. Turato, F. M. Facchini, L. Corbino, C. E. Mapp, P. Maestrelli, A. Ciaccia, and L. M. Fabbri. 1998. CD8T lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 157:822–826.
9. Cosio, M., H. Ghezzo, J. C. Hogg, R. Corbin, M. Loveland, J. Dosman, and P. T. Macklem. 1978. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N. Engl. J. Med.* 298: 1277–1281.
10. Gonzalez, S., J. Hards, S. van Eeden, and J. C. Hogg. 1996. The expression of adhesion molecules in cigarette smoke–induced airways obstruction. *Eur. Respir. J.* 9:1995–2001.
11. Nocker, R. E., D. F. Schoonbrood, E. A. van de Graaf, C. E. Hack, R. Lutter, H. M. Jansen, and T. A. Out. 1996. Interleukin-8 in airway inflammation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 109:183–191.
12. B.R. Celli, W. MacNee, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946.

13. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107:1514–1519.
14. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. The association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a metaanalysis. *Thorax* 2004;59:574–580.
15. Pauwels RA., Buist AS., Calverley PM., et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* Apr; 163(5): 1256-1276, 2001.
16. Pinto-Plata VM, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, Celli BR. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax*; 2006 Jan; 61(1):23-8.
17. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*. 2006 Jan; 61(1):17-22.
18. Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG, Woodcock AA, Carveley PM. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992; 5: 659–664.
19. France AJ, Prescott RJ, Biernacki W, Muir AL, MacNeeW. Does right ventricular function predict survival in patients with chronic obstructive lung disease? *Thorax* 1988; 43: 621–626.
20. Decramer M, Gosselink R, Troosters T, Verschueren M, Evers G. Muscle weakness is related to utilization of health care resources in COPD patients. *Eur Respir J* 1997; 10: 417–423.
21. BR. Celli, CG. Cote, JM. Marin, C. Casanova, M. Montes de Oca, RA. Mendez, VP. Plata, HJ. Cabral: The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012.
22. Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 795–800.
23. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Lung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333–339.
24. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ* 1996; 313:711–715.
25. Sin DD, Wu L, Man SFP. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality. A population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127: 1952–1959.
26. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809–814.

27. Janssens JP, Herrmann F, MacGee W, Michel JP. Cause of death in older patients with anatomopathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49: 571–576.
28. Zureik M, Benetos A, Neukirch C, Courbon D, Bean K, Thomas F, Ducimetiere P. Reduced pulmonary function is associated with central arterial stiffness in men. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2181–2185.
29. Tockman MS, Pearson JD, Fleg JL, Metter EJ, Kao SY, Rampil KG, Cruise LJ, Fozard JL. Rapid decline in FEV<sub>1</sub>: a new risk factor for coronary heart disease mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 390–398.
30. Newman AB, Naydeck BL, Sutton-Tyrrell K, Feldman A, Edmundowicz D, Kuller LH. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors. *Circulation* 2001; 104: 2679–2684.
31. Fabbri LM, Ferrari R. Chronic disease in the elderly: back to the future of internal medicine. *Breathe* 2006; 3: 40–49.
32. Fabbri LM, Rabe KF. Complexity of patients with multiple chronic diseases. Proceedings of an ERS Research Seminar (Rome, February 11–12, 2007). [www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id\\_dossier=67422](http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id_dossier=67422) Date last accessed: October 31, 2007.