

# BPCO, cuore sinistro e malattie cardiovascolari: meccanismi fisiopatologici ed eziopatogenetici

## Parte 2

### COPD, left heart and cardiovascular diseases: pathophysiologic and etiopathogenetic mechanisms Part 2

#### Riassunto

La BPCO si caratterizza per fenomeni di accelerata senescenza del polmone e vi sono numerose evidenze in tal senso. Tuttavia bisogna sottolineare come tale accelerata senescenza non sia esclusiva del polmone ma interessi l'organismo nella sua globalità. Infatti i meccanismi molecolari che provocano un'accelerazione dell'invecchiamento cellulare nella BPCO sono comuni all'aterosclerosi ed alle malattie cardiovascolari. In questo articolo esamineremo in particolare la rigidità della parete vascolare (*arterial stiffness*) quale espressione del danno vascolare precoce, in relazione al suo coinvolgimento nella BPCO e nella comorbilità cardiovascolare e l'alterazione dello spessore dell'intima media carotidea.

Ci occuperemo inoltre dell'ipossia, intesa come fattore di stress e di danno per l'organismo, attraverso l'analisi dei meccanismi di compenso, fisiologici e patofisiologici che vengono messi in atto per contrastarla.

Infine passeremo velocemente in rassegna quelli che sono i meccanismi epigenetici che sono alla base delle alterazioni delle malattie croniche come la BPCO.

#### Summary

*COPD is characterized by phenomena of accelerated senescence of the lung, which is proved by a large amount of evidence. However, we must underline that this accelerated senescence is not exclusive of the lung, but it affects the whole body. In fact, the molecular mechanisms that cause an acceleration of cell aging in COPD are common both to atherosclerosis and to cardiovascular diseases).*

*In this article we examine in particular the rigidity of the vascular wall (arterial stiffness) which is the expression of early vascular damage, in relation to its involvement in COPD and in cardiovascular comorbidity and the alteration of carotid IMT (intima-media thickness).*

*Furthermore, we deal with hypoxia, as a factor of stress and damage to the body, by examining the physiological and pathophysiological compensation mechanisms that are carried out to counter it.*

*Finally, we briefly overview the epigenetic mechanisms that underlie the alterations of chronic diseases such as COPD.*

Prosegue con questo articolo la discussione relativa ai fattori eziopatogenetici correlati all'associazione tra BPCO e patologie cardiovascolari.

## Accelerato processo di senescenza cellulare e danno vascolare precoce

La BPCO può essere considerata, analogamente alle malattie cardiovascolari ed in particolare all'aterosclerosi, una malattia in cui è presente un'accelerazione del pro-

cesso di "invecchiamento", per il quale l'età biologica del polmone o dei vasi non corrisponde necessariamente all'età anagrafica.

**La BPCO può essere considerata una malattia in cui è presente un'accelerazione del processo di "invecchiamento", per il quale l'età biologica del polmone o dei vasi non corrisponde necessariamente all'età anagrafica.**

Questo concetto è in un certo senso noto da tempo ed è stato schematizzato



F. Bini

A. Vaghi

Adriano Vaghi  
Noemi Grassi  
Ilaria Maria Pessina  
Francesco Bini

UOC Pneumologia AO Salvini,  
Garbagnate Milanese (MI)

#### Parole chiave

Cuore sinistro • Scompenso cardiaco congestizio

#### Key words

COPD • Heart failure

Ricevuto il 3-6-2015.

Accettato il 2-10-2015.



Francesco Bini  
UOC Pneumologia  
AO Salvini  
viale Forlanini, 95  
20024 Garbagnate Milanese (MI)  
francesco\_bini@hotmail.com

nel grafico di Fletcher e Peto <sup>1</sup> (Figura 1) in cui è osservabile la curva "fisiologica" di decadimento della funzionalità polmonare (FEV<sub>1</sub>) che si verifica con l'avanzare dell'età cronologica e che è dovuta in gran parte ai processi di "invecchiamento fisiologico" causato dalle modificazioni della matrice extracellulare, dall'impoverimento cellulare, dall'aumento delle cellule e delle citochine pro-infiammatorie e dalla dilatazione e allargamento degli alveoli (enfisema senile).

**Nei soggetti con BPCO la perdita di funzione respiratoria associata all'età è molto più veloce a causa del fallimento del programma di mantenimento e riparazione cellulare.**

Nei soggetti con BPCO la perdita di funzione respiratoria associata all'età è molto più veloce a causa del fallimento del programma di mantenimento e riparazione cellulare conseguente all'esposizione a fattori di danno polmonare (fumo, inquinamento atmosferico, ecc.) che provocano senescenza e apoptosi cellulare responsabili dello sviluppo dell'enfisema con rimodellamento bronchiale e bronchiolare <sup>2</sup>. Per la BPCO le evidenze in tal senso sono numerose; infatti nei soggetti affetti da BPCO rispetto ai controlli di pari età, sono stati dimostrati: (a) una riduzione della capacità replicativa in vitro dei fibroblasti; (b) un marcato accorciamento, nei pneumociti di II tipo, del telomero, porzione del DNA indispensabile per la replicazione cellulare, che si accorcia ad ogni divisione cellulare (a dimostrazione della sua importanza i topi *telomerase-null* sviluppano un precoce enfisema); (c) un aumento dell'espressione dei sistemi biochimici che provocano senescenza ed apoptosi cellulare: p53, p21, p16 (inibitori delle cicline che bloccano la replicazione cellulare) oltre a un aumento della p16 dimostrato anche nelle cellule endoteliali polmonari; (d) un aumento delle lipofuscine, dell'attività B galattosidasi (proteine anomale associate al processo di invecchiamento) ed una modificazione dell'elastina; (e) una riduzione della SIRT1-1, proteina che fa parte delle SIRTUINS (*silence information regu-*

*lator*) che sono delle istone de-acetilasi (HDACs), che regolano diversi substrati come gli istoni e numerose proteine e fattori di trascrizione: NFκB, FOXO, PGC-1, p53, che sono coinvolti nei processi dell'invecchiamento e della flogosi; (f) una riduzione delle cellule progenitrici endoteliali ed ematopoietiche (CD34<sup>+</sup>), indispensabili per consentire la riparazione tissutale del polmone e del sistema cardio-circolatorio. L'accelerazione del processo di invecchiamento non è limitata al polmone ma è di tipo sistemico: infatti è stato dimostrato che una riduzione della lunghezza del telomero è presente anche nei leucociti circolanti dei soggetti affetti da BPCO e l'accorciamento del telomero correla inversamente con i livelli di PO<sub>2</sub> e con quelli di IL6.

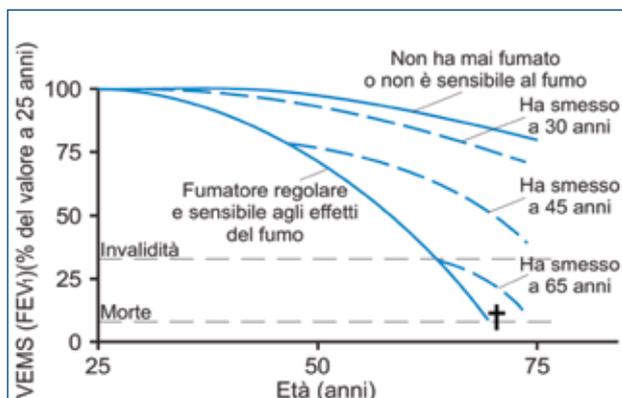
**I meccanismi molecolari che provocano un'accelerazione dell'invecchiamento cellulare nella BPCO sono comuni all'aterosclerosi ed alle malattie cardiovascolari.**

I meccanismi molecolari che provocano un'accelerazione dell'invecchiamento cellulare nella BPCO sono comuni all'aterosclerosi ed alle malattie cardiovascolari <sup>3,4</sup>. Nelle placche aterosclerotiche è stato dimostrato un aumento delle proteine danneggiate, della B galattosidasi e dei frammenti di elastina, responsabili delle modificazioni della compliance vascolare e del fenomeno della "rigidità della parete vascolare" (*arterial stiffness*). Sempre nelle cellule endoteliali presenti sulle placche aterosclerotiche è dimostrabile un accorciamento del telomero e un aumento dell'espressione della p53, p21, p16 e delle cellule apoptotiche. Un accorciamento del telomero è stato anche descritto nei leucociti circolanti dei pazienti affetti da grave coronaropatia e nei soggetti di età superiore ai 60 anni; la riduzione della lunghezza del telomero è correlata ad un aumentato, circa 8 volte, rischio di morte per eventi cardiovascolari e per patologie infettive.

Come ulteriore conferma delle osservazioni precedentemente riportate è stato dimostrato che nei modelli animali caratterizzati da una precoce senescenza a causa di un difetto dei geni che regolano l'invecchiamento come l'SP30 e i geni klotò è presente, analogamente ai pazienti affetti da BPCO, ampliamento degli spazi aerei distali (enfisema senile), spiccata osteopenia, atrofia cutanea, riduzione della massa muscolare ed aumento di rigidità della parete delle arterie, quindi un danno pre-aterosclerotico.

## Danno vascolare precoce (stiffness arteriosa) e BPCO

La rigidità della parete vascolare (*arterial stiffness*), valutata mediante la velocità del polso arterioso (PWV: *pulse wave velocity*), analogamente al FEV<sub>1</sub>, può rappresentare un utile marcatore del danno vascolare associato al processo di accelerato invecchiamento tissutale



**Figura 1.** Effetti del fumo e della sua cessazione sul FEV<sub>1</sub> e sue conseguenze (da Fletcher & Peto 1977 <sup>1</sup>, mod.).

ed è stata proposta come marcatore tissutale dell'invecchiamento vascolare precoce (EVA: *early vascular aging*).

**La rigidità della parete vascolare può rappresentare un utile marcatore del danno vascolare associato al processo di accelerato invecchiamento tissutale.**

Rispetto ai fattori di rischio cardiovascolari come la pressione, la glicemia e il colesterolo, che sono sempre determinazioni puntiformi, la rilevazione di un marker di danno tissutale come la PWV consente di valutare l'effetto della sommatoria dei singoli fattori di rischio e dell'invecchiamento sull'organo bersaglio. Per questi motivi la PWV si è dimostrata un forte predittore della mortalità cardiovascolare<sup>5</sup>. Recentemente è stato dimostrato che i pazienti affetti da BPCO presentano un precoce danno vascolare, valutato con la misura della PWV, dell'ispessimento dell'intima o con l'entità della risposta vasodilatatrice endoteliale. Queste osservazioni sottolineano ulteriormente la stretta associazione eziopatogenetica tra BPCO e malattie cardiovascolari. Di seguito sono riassunte le principali evidenze<sup>5</sup> (Figura 2).

## Alterazione dello spessore dell'intima media carotidea nella BPCO

Lo spessore dell'intima media carotidea (IMT) è attualmente riconosciuto come un marcatore valido ed attendibile della gravità del processo aterosclerotico sistemico.

Lahousse et al.<sup>6</sup> hanno studiato, utilizzando la tecnica ecografica in B mode associata alla MRI, 253

pazienti affetti da BPCO e 920 controlli ed hanno dimostrato che i soggetti affetti da BPCO hanno un rischio doppio di presentare un aumento dell'IMT rispetto ai controlli e che il rischio aumenta con il grado dell'ostruzione; la BPCO inoltre rappresenta un fattore predittivo per la presenza di placche aterosclerotiche costituite prevalentemente da lipidi e quindi più vulnerabili e ad elevato rischio di rottura.

**Lo spessore dell'intima media carotidea (IMT) è attualmente riconosciuto come un marcatore valido ed attendibile della gravità del processo aterosclerotico sistemico.**

Anche i precedenti lavori<sup>7,8</sup> avevano confermato un grado di maggior coinvolgimento aterosclerotico, valutato come aumento dell'IMT nei pazienti BPCO, in particolare nei fumatori, rispetto ai controlli; tale fenomeno si verifica anche negli stadi iniziali della malattia.

## Disfunzione endoteliale nella BPCO

Sono state messe a punto diverse metodiche per valutare l'integrità della funzione endoteliale come l'infusione di sostanze vasodilatatrici o vasocostrittrici o misurando le variazioni del diametro dell'arteria brachiale in risposta all'aumento del flusso dopo compressione dell'arteria radiale (*shear stress*): in questo caso, maggiore è la risposta vasodilatatrice, conseguente all'aumentata produzione di ossido nitrico (NO), maggiore è l'integrità della funzione endoteliale (FMD: *flow mediated dilation*): attualmente il testo più utilizzato è quest'ultimo.

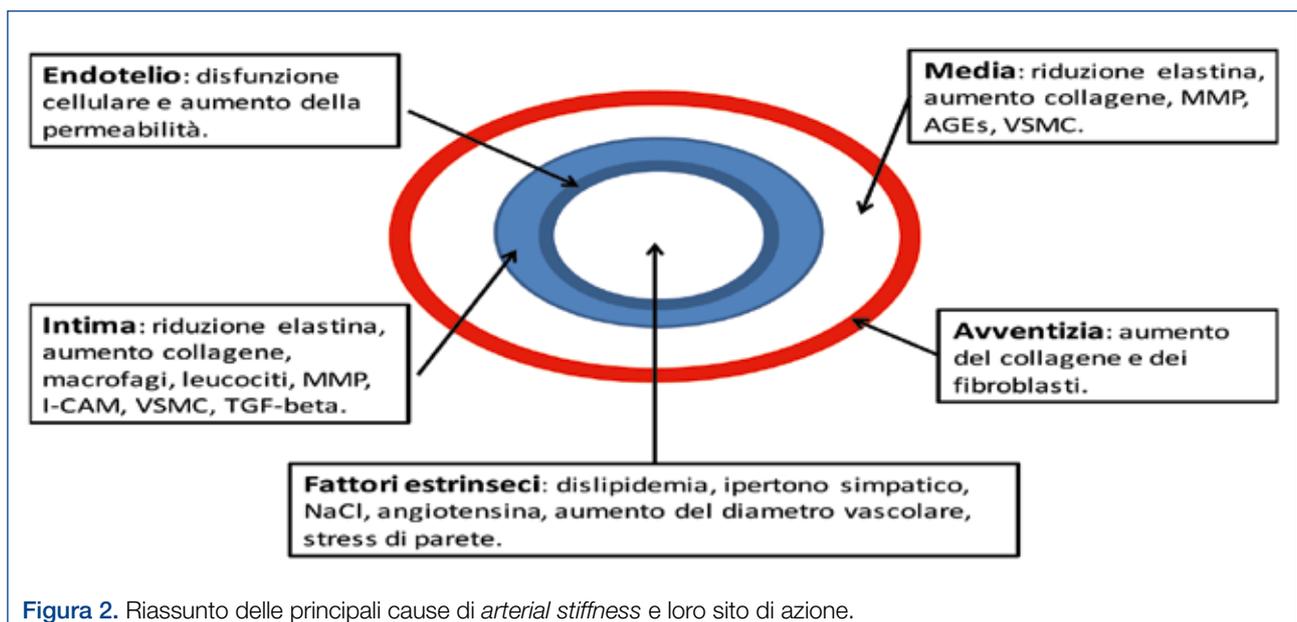


Figura 2. Riassunto delle principali cause di *arterial stiffness* e loro sito di azione.

Diversi lavori dimostrano che più del 50% dei pazienti con BPCO presenta disfunzione endoteliale<sup>9-11</sup>.

Nel lavoro di Eickhoff et al.<sup>10</sup> è stato osservato che la risposta vasodilatatrice (FMD) è del  $19 \pm 3\%$  nei normali non fumatori e si riduce al  $16 \pm 2\%$  negli ex fumatori, mentre è solo dell' $11 \pm 3\%$  nei soggetti con BPCO.

La disfunzione endoteliale correla con il grado di ostruzione, con la presenza di enfisema, con i livelli di TNF- $\alpha$ , IL6 e PCR. Sempre valutando l'FMD è stato dimostrato che i pazienti con BPCO che hanno una buona attività fisica mantengono una funzione endoteliale migliore rispetto a quelli inattivi<sup>11</sup>.

## Arterial stiffness ed aumento della velocità del polso arterioso (PWV) nella BPCO

Il test più utilizzato per valutare un precoce danno vascolare è quello che misura la velocità del polso arterioso (PWV) (Figura 3). La velocità del polso arterioso riflette le caratteristiche intrinseche di elasticità delle pareti arteriose e quindi risente dei processi di rimodellamento che si verificano durante il processo aterosclerotico. La PWV è il rapporto tra la distanza (m) e il tempo di transito (s) tra due onde pressorie misurate a livello carotideo e femorale. Attualmente la PWV carotido-femorale è considerata il gold standard della valutazione della *stiffness* arteriosa e quindi del futuro rischio cardiovascolare, secondo la Società Europea di Ipertensione e Società Europea di Cardiologia.

Un aumento della velocità del polso aortico di 1 m/s è associata ad un aumento della mortalità per tutte le cause del 15%. In letteratura sono presenti 22 lavori che indagano il rapporto tra PWV e BPCO, in bibliogra-

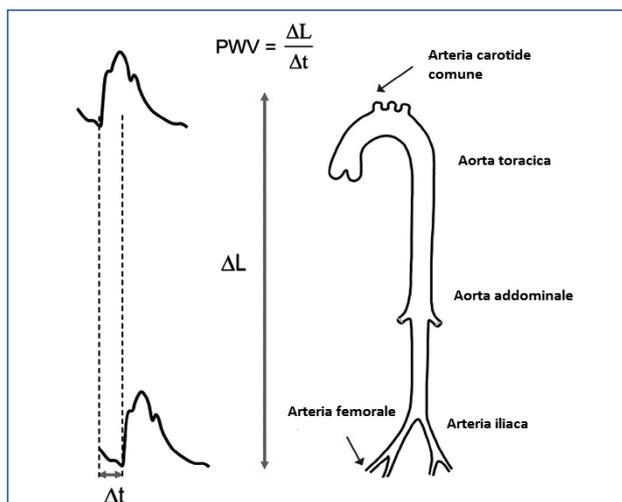
fia riportiamo solo i più importanti. Tutti gli studi dimostrano un significativo aumento della *arterial stiffness* nella BPCO rispetto ai pazienti fumatori o ex fumatori senza ostruzione o rispetto ai soggetti normali. Il valore della PWV nei soggetti normali è solitamente attorno ai  $7,3 \pm 2,9$ , quello dei fumatori non ostruiti  $8,7 \pm 1,5$  m/s, mentre raggiunge solitamente i  $12,7 \pm 3,9$  m/s nei pazienti con BPCO<sup>5 12-14</sup>. Sia lo studio di Sabit et al. che di Mc Allister et al. hanno dimostrato che la PWV correla con il grado di enfisema; inoltre nel lavoro di Sabit et al. anche con la gravità dell'osteoporosi<sup>13 14</sup>.

## Arterial stiffness come fattore di rischio cardiovascolare e associazione con la BPCO

L'aumento della *stiffness* è causa di anomalie funzionali e strutturali cardiache in quanto aumenta il post-carico del VS e in queste condizioni il cuore necessita di più energia per mantenere la gittata cardiaca. Si verifica pertanto un'ipertrofia ed una successiva dilatazione ventricolare che condiziona un progressivo declino della funzione sistolica. Inoltre la riduzione del tempo a disposizione per la diastole si associa ad una riduzione del flusso coronarico, tutti fattori che accelerano lo sviluppo della cardiopatia ischemica e dello SCC<sup>5</sup>.

**Le cause che contribuiscono allo sviluppo della *arterial stiffness* sono i principali fattori di rischio cardiovascolare.**

Le cause che contribuiscono allo sviluppo della *arterial stiffness* sono di fatto i principali fattori di rischio cardiovascolare e sono: l'aumento persistente della pressione arteriosa che determina una maggior tensione e stress della parete vascolare (danno meccanico), la flogosi sistemica associata anche ad un'attivazione dei fattori della coagulazione e del sistema simpatico, l'invecchiamento, le malattie dismetaboliche come il diabete. L'iperglicemia cronica provoca l'attivazione locale del sistema renina/angiotensina/aldosterone (RAAS) e l'aumento dell'espressione dei recettori per angiotensina. L'invecchiamento e il dismetabolismo determinano un aumento della produzione degli AGEs (*advanced glycation end-products*) che si accumulano nella parete arteriosa. Tutti questi fattori causano disfunzione endoteliale, riduzione della produzione di ossido nitrico (NO), infiammazione, proliferazione delle fibrocellule muscolari lisce e rimodellamento della parete vascolare e quindi attivano il processo dell'aterosclerosi<sup>5</sup>. Gli AGEs provocano un danno vascolare principalmente mediante la stimolazione dei RAGE (*receptor for advanced glycation end-products*): i ligandi dei RAGE comprendono, oltre ai AGEs, anche la SAA (*serum amyloid A*) e i membri delle famiglie delle S100. I RAGE sono recettori che traducono la risposta cellulare ai danni indotti: dall'iperglicemia,



**Figura 3.** La misurazione dell'*arterial stiffness*, riportata come il rapporto della distanza con il tempo di transito tra due onde di pressione, misurate a livello transcutaneo, in due siti arteriosi.

dallo stress ossidativo, dall'invecchiamento e dall'ipossia, innescando la produzione di mediatori infiammatori che sono responsabili dell'accelerazione del processo del danno vascolare e della *arterial stiffness* nel diabete, nelle malattie infiammatorie sistemiche come l'artrite reumatoide e più recentemente nella BPCO. Un importante fattore di protezione, nel liquido extracellulare, è rappresentato dalla isoforma solubile del RAGE nota come sRAGE. La concentrazione di sRAGE è ridotta, in fase di stabilità, nei soggetti affetti da BPCO e in misura ancora maggiore durante le riacutizzazioni<sup>15</sup>. Inoltre i livelli di sRAGE sono, nei pazienti con BPCO, inversamente correlati alla disfunzione endoteliale valutata mediante FMD<sup>16</sup>.

Un'altra importante peculiarità dei pazienti affetti da BPCO osservata da Maclay et al.<sup>17</sup>, che può spiegare l'associazione tra *arterial stiffness* e BPCO, è l'evidenza di un'accelerata degradazione dell'elastina conseguente ad un aumento dell'attività delle metalloproteasi. Nei pazienti con BPCO infatti è stata dimostrata la presenza di polimorfismi della gelatinasi B (Metalloproteasi 9 o MMP9) che determina un aumento della produzione, delle concentrazioni seriche e dell'attività di questo enzima che può causare: enfisema, *arterial stiffness*, una maggior lassità della cute e presenza di rughe e osteoporosi. Tutti elementi che si trovano associati nel fenotipo BPCO enfisematoso il cui comune denominatore potrebbe pertanto essere riconosciuto in una accelerata degradazione della matrice extracellulare.

Alcuni fattori riconosciuti come concausali nell'associazione tra danno vascolare e BPCO, come la flogosi sistemica, l'attivazione del tono simpatico e dei fattori della coagulazione, lo stress ossidativo, l'iperinsufflazione polmonare, sono ulteriormente esaltati durante gli episodi di riacutizzazione della BPCO.

**Durante le riacutizzazioni anche lievi-moderate la *arterial stiffness* aumenta significativamente.**

Infatti Patel et al.<sup>18</sup> hanno dimostrato che durante le riacutizzazioni, anche lievi-moderate che non necessitano di ricovero ospedaliero, la *arterial stiffness* (PWV) aumenta significativamente (PWV: 11,3 vs 10,1 ms<sup>-1</sup>; p ≤ 0,001). La differenza rispetto alle fasi di stabilità è di circa 1,2 ms<sup>-1</sup>, fattore correlato ad un incremento del rischio cardiovascolare e della mortalità compreso tra il 12-18%; questo aumento persiste per circa 36 giorni ed è significativamente superiore nelle riacutizzazioni infettive rispetto a quelle non infettive. Inoltre nei pazienti con precedenti malattie cardiovascolari le riacutizzazioni si associano ad un aumento dei marcatori di danno vascolare, troponina e BNP, che perdura per circa 30 giorni (Figura 4).

Lo stretto rapporto tra infezioni delle vie aeree e polmonari e aumento del rischio cardiovascolare è stato recentemente dimostrato in uno studio retrospettivo in cui è stato osservato che i pazienti ricoverati per

polmonite presentano, nei 30 giorni successivi, un aumento del rischio di mortalità cardiovascolare (HR 4) che persiste per 10 anni (HR 1,8)<sup>19</sup>.

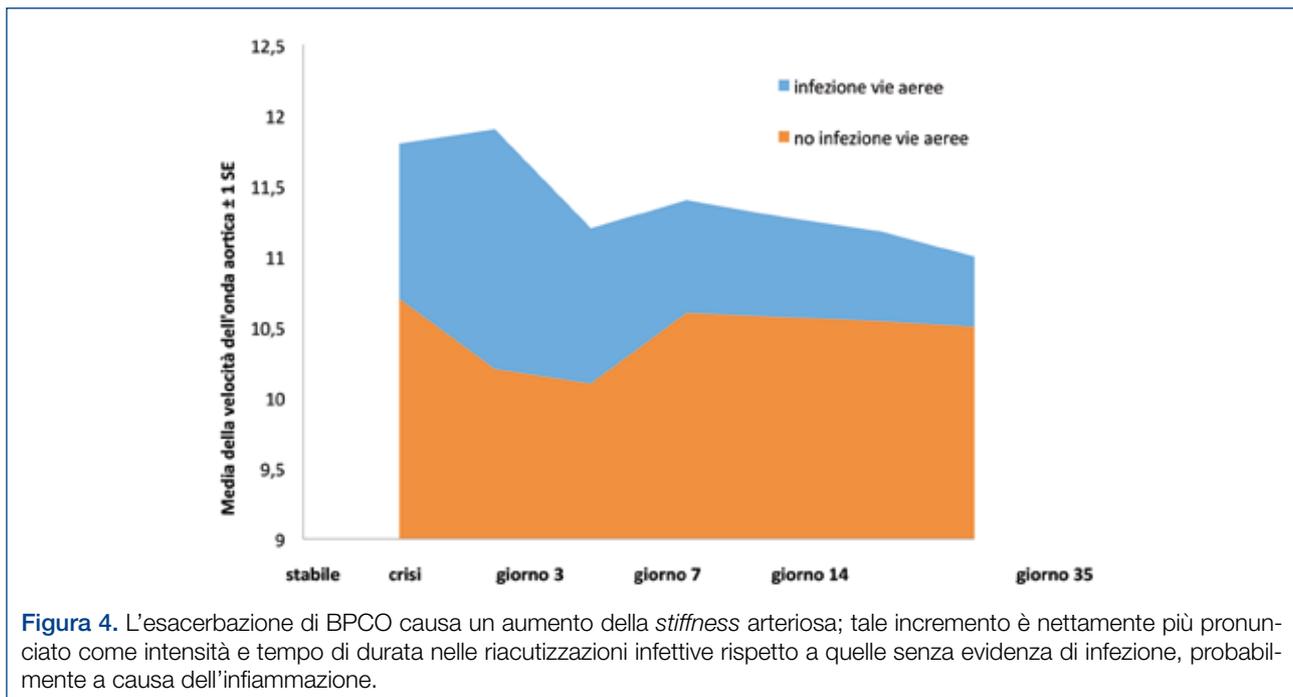
Le frequenti riacutizzazioni potrebbero anche causare delle repentine e ripetute oscillazioni della *stiffness* vascolare che tenderebbe poi a stabilizzarsi nel tempo<sup>18</sup>.

**I pazienti BPCO frequenti riacutizzatori hanno mediamente una PWV significativamente superiore ai riacutizzatori infrequenti.**

È stato infatti osservato che i pazienti BPCO frequenti riacutizzatori hanno mediamente una PWV significativamente superiore ai non frequenti riacutizzatori (SD aPWV 11,4 vs 10,3 ms<sup>-1</sup>; p = 0,025); secondo l'ipotesi formulata da Vukic Dugac et al.<sup>20</sup> uno stato di alterata attivazione endoteliale ed aumentata *stiffness* vascolare potrebbe a sua volta rappresentare un fattore che concorre a produrre le frequenti riacutizzazioni generando una sorta di circolo vizioso.

## Ipossiemia

L'ipossiemia rappresenta un fattore di stress e di danno per l'organismo che deve mettere in opera una serie di fenomeni di adattamento che coinvolgono e possono danneggiare l'apparato cardio-circolatorio e l'intero organismo e possono rappresentare un'importante causa di danno<sup>21-23</sup> in quanto ciò determina: (a) depressione della sintesi proteica per blocco post-trascrizionale conseguente all'inibizione del trasporto dell'mRNA dal nucleo ai ribosomi che accelera i fenomeni di perdita proteica e cellulare (atrofia) a carico del cuore e dei reni; (b) un effetto pro-infiammatorio in gran parte mediato da un'attivazione dei fattori di trascrizione redox-sensibili come l'Nf-kB, e l'AP-1 che avviano la sintesi di citochine (TNF-α) e fattori pro-infiammatori; (c) un aumento della sintesi dell'HIF (*hypoxia inducible factor*: fattore inducibile dall'ipossiemia) che induce un aumento della produzione degli enzimi della via glicolitica, dell'eritropoietina e del VEGF (*vascular endothelial growth factor*), del BNP (*brain natriuretic peptide*) e nel contempo deprime i fattori di biogenesi mitocondriale come il PGC1α (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1 alpha*); (e) un'accelerazione dei fenomeni di senescenza ed apoptosi cellulare a seguito della stabilizzazione della p53 e del danno mitocondriale prodotto da un aumento delle Bax e una riduzione delle Bcl2; (f) un danno mitocondriale conseguente ad un'aumentata produzione di ROS. A sua volta lo stress ossidativo predispone: alla sindrome metabolica (per inibizione del recettore insulinico), all'aumento della pressione arteriosa, della lipemia, quindi all'aterosclerosi e ai fenomeni di senescenza cellulari (secondari al danno genomico ed alla struttura del telomero)<sup>21-23</sup> comuni alla BPCO ed alle patologie cardiovascolari.



**Figura 4.** L'esacerbazione di BPCO causa un aumento della *stiffness* arteriosa; tale incremento è nettamente più pronunciato come intensità e tempo di durata nelle riacutizzazioni infettive rispetto a quelle senza evidenza di infezione, probabilmente a causa dell'infiammazione.

## Genetica ed epigenetica

Sia la BPCO sia le malattie cardiovascolari riconoscono una predisposizione genetica che condiziona lo sviluppo della patologia in età adulta.

**Sia la BPCO sia le malattie cardiovascolari riconoscono una predisposizione genetica che condiziona lo sviluppo della patologia in età adulta.**

Gli studi relativi inerenti a "all human disease network" hanno evidenziato come nella mappa genomica (*disease genome network*) esista una significativa contiguità<sup>24</sup> tra le due patologie e recenti studi hanno confermato questi dati, evidenziando l'esistenza di singoli polimorfismi e loci genetici che sono coinvolti nei meccanismi eziopatogenetici comuni sia allo sviluppo della BPCO che delle malattie cardiovascolari e che interessano i processi di flogosi, lo stress ossidativo, il remodelling della matrice e la risposta immunitaria innata ed adattativa. In un recente lavoro di Sabater-Lleal et al.<sup>25</sup> sono stati individuati i singoli polimorfismi (SNPs) che sono associati sia ad una riduzione della funzione respiratoria sia alla presenza di malattie cardiovascolari e ad un ispessimento dell'intima. Gli autori hanno dimostrato che in particolare il SNPs (rs2865531) presente sul gene CFDP1 e il SNPs (rs9978142) presente sul gene KCNE2 sono associati sia alla cardiopatia ischemica sia ad un ridotta funzione polmonare; per altri SNPs l'associazione dimostrata è meno forte. Altri lavori, precedenti e meno rigorosi dal punto di vista metodologico, hanno individuato altri SNPs comuni, in particolare connessi al controllo dello stress ossidativo<sup>26</sup>.

Secondo l'ipotesi formulata da Barker sulla base di osservazioni epidemiologiche, molte malattie, e tra queste quelle croniche che interessano l'età adulta come le malattie metaboliche, cardiovascolari e polmonari ed in particolare la BPCO, hanno un'origine comune nelle condizioni ambientali della vita fetale<sup>27</sup>. Infatti le situazioni caratterizzate da una insufficienza placentare così come il fumo materno possono provocare un danno mitocondriale ed un aumento dello stress ossidativo che è causa di un basso peso alla nascita e dell'iposviluppo polmonare. Verosimilmente si verificano delle modificazioni epigenetiche a livello dell'endotelio vascolare e delle cellule epiteliali polmonari che condizioneranno, nel corso della vita adulta, un'aumentata predisposizione allo sviluppo delle malattie polmonari, ed in particolare della BPCO e delle malattie cardiovascolari<sup>28</sup>.

## Conclusione

Per quanto l'associazione tra BPCO e malattie cardiovascolari sia ormai un dato confermato da un'ampia letteratura, i meccanismi responsabili di questa associazione, i rapporti e le interazioni tra i singoli fattori eziopatogenetici (genetici, epigenetici, accelerata senescenza cellulare...) sono estremamente complessi ed ancora in gran parte da decifrare. Interessanti progressi in questo campo sono stati effettuati grazie all'analisi dei cluster che configurano la possibilità dell'esistenza di diversi fenotipi della BPCO che possono associarsi a diverse comorbilità cardio-vascolari. Inoltre un ruolo sempre più importante, in particolare per il fenotipo enfisematoso, sembrano svolgere i fattori meccanici (iperinsufflazione polmonare) come possibile concausa della comorbilità cardiovascolare. Ovviamente una più

precisa definizione dei meccanismi operanti nei singoli pazienti consentirà un miglior uso dei farmaci attualmente a disposizione (broncodilatatori,  $\beta$ bloccanti...) e quindi una maggiore personalizzazione della terapia.

## Bibliografia

- 1 Fletcher C, Peto R. *The natural history of chronic airflow obstruction*. Br Med J 1977;1:1645-8.
- 2 Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. *Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk*. Thorax 2008;63:306-11.
- 3 Lakatta EG, Levy D. *Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease*. Circulation 2003;107:139-46.
- 4 Minamino T, Komuro I. *Vascular cell senescence: contribution to atherosclerosis*. Circ Res 2007;100:15-26.
- 5 Vivodtzev I, Tamisier R, Baguet JP, et al. *Arterial stiffness in COPD*. Chest 2014;145:861-75.
- 6 Lahousse L, van den Bouwhuisen QJ, Loth DW, et al. *Chronic obstructive pulmonary disease and lipid core carotid artery plaques in the elderly: the Rotterdam Study*. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:58-64.
- 7 Barr RG, Ahmed FS, Carr JJ, et al. *Subclinical atherosclerosis, airflow obstruction and emphysema: the MESA Lung Study*. Eur Respir J 2012;39:846-54.
- 8 Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. *Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis*. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:35-40.
- 9 Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JH, et al. *Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1200-7.
- 10 Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. *Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1211-8.
- 11 Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, et al. *Determinants of endothelial function in patients with COPD*. Eur Respir J 2013;42:1194-204.
- 12 Barr RG, Celli BR, Mannino DM, et al. *Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD*. Am J Med 2009;122:348-55.
- 13 McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. *Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1208-14.
- 14 Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, et al. *Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:1259-65.
- 15 Smith DJ, Yerkovich ST, Towers MA, et al. *Reduced soluble receptor for advanced glycation end-products in COPD*. Eur Respir J 2011;37:516-22.
- 16 Urban MH, Valipour A, Kiss D, et al. *Soluble receptor of advanced glycation end-products and endothelial dysfunction in COPD*. Respir Med 2014;108:891-7.
- 17 Maclay JD, McAllister DA, Rabinovich R, et al. *Systemic elastin degradation in chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2012;67:606-12.
- 18 Patel AR, Kowlessar BS, Donaldson GC, et al. *Cardiovascular risk, myocardial injury, and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:1091-9.
- 19 Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. *Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease*. JAMA 2015;313:264-74.
- 20 Vukic Dugac A, Ruzic A, Samarzija M, et al. *Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease*. Med Hypotheses 2015;84:155-8.
- 21 Eitzschig HK, Robson SC. *NT5E mutations and arterial calcifications*. N Engl J Med 2011;364:1577-8.
- 22 Taylor CT, Pouyssegur J. *Oxygen, hypoxia, and stress*. Ann N Y Acad Sci 2007;1113:87-94.
- 23 Maxwell PH. *The HIF pathway in cancer*. Semin Cell Dev Biol 2005;16:523-30.
- 24 Goh KI, Cusick ME, Valle D, et al. *The human disease network*. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104:8685-90.
- 25 Sabater-Lleal M, Mälärstig A, Folkersen L, et al. *Common genetic determinants of lung function, subclinical atherosclerosis and risk of coronary artery disease*. PLoS One 2014;9:e104082.
- 26 Wilker EH, Alexeeff SE, Poon A, et al. *Candidate genes for respiratory disease associated with markers of inflammation and endothelial dysfunction in elderly men*. Atherosclerosis 2009;206:480-5.
- 27 Wadhwa PD, Buss C, Entringer S, Swanson JM. *Developmental origins of health and disease: brief history of the approach and current focus on epigenetic mechanisms*. Semin Reprod Med 2009;27:358-68.
- 28 Postma DS, Bush A, van den Berge M. *Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease*. Lancet 2015;385:899-909.

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.