

## **Efficacia del trattamento con statine nel paziente pneumopatico**

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia infiammatoria cronica caratterizzata da una progressiva limitazione del flusso aereo ed associata ad una abnorme risposta infiammatoria dei polmoni a diverse noxae patogene delle quali la più frequentemente chiamata in causa è il fumo di sigaretta.

Fino ad ora, le definizioni di BPCO sono state focalizzate sui polmoni in base all'idea che l'inalazione di fumo di sigaretta o di altre particelle e gas interessasse principalmente il tratto respiratorio. Tuttavia è stato evidenziato come questo tipo di insulti causa non solo una infiammazione a carico del polmone e delle vie aeree, ma anche una infiammazione sistemica cellulare ed umorale con conseguente stress ossidativo sistemico e alterazioni della funzione vasomotoria ed endoteliale. Questi effetti sistemici contribuiscono 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 quali malattie cardiovascolari e disordini metabolici. Pertanto nonostante la sua definizione semantica la BPCO non può più essere considerata soltanto una patologia a carico dei polmoni ma una sindrome infiammatoria cronica sistemica che si sviluppa contemporaneamente ad una o più comorbidità quali ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, osteoporosi, depressione, diabete e neoplasie tanto che i pazienti con BPCO muoiono soprattutto per disordini non respiratori come le patologie cardiovascolari o il cancro.

Quindi è auspicabile di non restringere l'approccio diagnostico solo alla BPCO, ma di cercare i segni delle principali componenti della malattia infiammatoria cronica sistemica con una dettagliata descrizione delle alterazioni cliniche e funzionali dell'apparato respiratorio, cardiovascolare e metabolico.

Le linee guida, disegnate in gran parte da commissioni composte prevalentemente da specialisti per la gestione di singole malattie, e incentrate sulla malattia e non sul paziente, sembrano ignorare il fatto che la maggior parte dei pazienti con una malattia cronica ha altre comorbidità, pertanto non forniscono ai clinici suggerimenti per il trattamento dei pazienti con più malattie croniche con il risultato di creare una polifarmacia poichè di solito i farmaci sono prodotti per ogni malattia.

Si spera che l'introduzione del concetto di sindrome infiammatoria cronica sistemica migliori il riconoscimento delle comorbidità croniche e contribuisca a modificare gli algoritmi dei trattamenti farmacologici per rispondere ai molti aspetti della sindrome.

**A tal proposito è stato visto come i farmaci cardiovascolari hanno effetti benefici anche nella BPCO.** Le statine, usate soprattutto come agenti ipolipemizzanti per il trattamento della sindrome metabolica, hanno potenti effetti antinfiammatori che agiscono in maniera positiva sulla BPCO, l'insufficienza cardiaca cronica e le malattie vascolari. Esse infatti agiscono inibendo l'HMG-CoA reduttasi con conseguente inibizione della sintesi del Mevalonato che oltre ad essere il precursore del colesterolo è anche il donatore di gruppi isoprenilici che alterano alcune proteine di membrana responsabili della traduzione del segnale infiammatorio.

Le statine hanno dunque il potenziale di modificare la prognosi ed il declino della funzionalità polmonare in questi pazienti, un traguardo che non si ottiene in modo limpido con nessuno dei farmaci attualmente impiegati contro la BPCO. Le statine sembrano influenzare l'infiammazione sistemica e la morbidity cardiovascolare in questi pazienti, ma allo stesso tempo è probabile che colpiscano direttamente l'infiammazione delle vie aeree. Esistono forti evidenze che un trattamento con statine determini benefici in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva. Lo dimostra una revisione sistematica, effettuata da ricercatori della University of British Columbia (Vancouver), di nove studi di cui uno solo randomizzato controllato e i rimanenti otto retrospettivi, caso-controllo o epidemiologici. Tutti gli studi hanno dimostrato un beneficio dall'impiego di statine per vari outcome in pazienti con BpcO, considerati sia individualmente sia collettivamente, tra cui la funzione polmonare e la capacità d'esercizio, i tassi di riesacerbazione, il numero dei ricoveri e delle intubazioni correlati a BpcO, la mortalità da BpcO. In effetti le statine, oltre al comprovato ruolo ipocolesterolemizzante, posseggono anche effetti pleiotropici antinfiammatori e immunomodulatori ritenuti efficaci nella terapia della

Bpco. La maggior parte degli studi pubblicati ha il limite metodologico di essere retrospettivo e ciò impedisce di suggerire modifiche nella pratica clinica. Nei pazienti con BPCO, il trattamento con statine può avere effetti benefici su diversi esiti negativi rilevanti quali le riacutizzazioni della malattia, la mortalità derivante tanto dalle polmoniti che dall'insorgenza di neoplasia polmonare il cui rischio è aumentato con il progredire della malattia polmonare e infine lo sviluppo di osteoporosi.

A tale proposito molto interessante è **uno studio intapreso per indagare l'associazione tra BPCO e la mortalità totale da tumore** e per determinare se l'uso di statine, associate al rischio di cancro fosse in grado di modificare questa relazione.

Lo studio ha incluso 3371 pazienti con malattia arteriosa periferica sottoposti a chirurgia vascolare tra il 1990 e il 2006; tra questi, 1310 ( 39% ) hanno sviluppato BPCO, mentre i rimanenti non l'hanno avuta. L'endpoint primario era la mortalità per tumore ( polmonare ed extrapolmonare ) nell'arco di un periodo di follow-up medio di 5 anni.

I risultati hanno evidenziato che BPCO era associata ad un aumentato rischio sia di mortalità per tumore polmonare sia di mortalità per tumore extrapolmonare

Il rischio in eccesso è stato per lo più causato dai pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva moderata-grave. C'è stata una tendenza verso un minor rischio di mortalità per cancro tra i pazienti affetti da BPCO che hanno assunto le statine rispetto ai pazienti affetti da malattia broncopolmonare che non ne hanno utilizzate .

Il rischio di mortalità per cancro extrapolmonare era più basso tra i consumatori di statine affetti da malattia polmonare cronica ostruttiva .

**In conclusione, la BPCO è risultata associata ad un aumento della mortalità per tumore del polmone ed extrapolmonare**

**Ancora c'è da dire che recenti studi hanno indicato che gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi, possono avere effetti benefici nei pazienti ospedalizzati per polmonite acquisita in comunità.**

Lo studio retrospettivo ha riguardato 787 pazienti in due ospedali.

La mortalità è stata del 9,2% a 30 giorni e del 13,6% a 90 giorni.

Alla presentazione il 52% dei soggetti era a basso rischio, il 34% a moderato rischio ed il 14% ad alto rischio, in base all'indice di gravità della polmonite.

**All'analisi di regressione multivariabile, l'impiego delle statine alla presentazione era associato ad una ridotta mortalità a 30 giorni.**

**Per quanto riguarda invece l'associazione tra BPCO e rischio di osteoporosi** e di fratture ossee, bisogna dire che all'aumento del rischio concorrono diversi fattori, in parte insiti alla malattia, in parte dipendenti dalla terapia attuata. Infatti i pazienti con BPCO hanno un rischio aumentato di osteoporosi e di fratture a causa degli effetti sistemici della malattia, delle loro abitudini e stili di vita, della terapia e delle comorbidità esistenti. Secondo alcuni studi recenti, la BPCO stessa avrebbe un effetto negativo sul metabolismo minerale osseo. Fra le molte spiegazioni possibili, le ipotesi più accreditate indicano che l'effetto negativo sull'osso è mediato da diverse citochine (interleuchina – 6, interleuchina – 1 beta e TNF) che penetrano nella circolazione sistemica. Inoltre, il fumo di sigaretta riduce la densità minerale soprattutto nei forti fumatori, non solo quelli attuali ma persino negli ex fumatori e ancora la ridotta attività fisica rappresenta un importante fattore di rischio per l'osteoporosi e le fratture. I pazienti con BPCO, come gli altri con altre malattie croniche, spesso hanno carenza di calcio e di vitamina D, quest'ultima accentuata anche dalla ridotta esposizione alla luce solare. Infine , ma non meno importante è il legame tra il rischio di fratture osteoporotiche e l'uso di steroidi per via inalatoria che, soprattutto a dosi elevate, alterano il metabolismo minerale osseo. Anche altri farmaci utilizzati per la terapia della BPCO come i beta-2 agonisti, stimolando l'attività degli osteoclasti e quindi possono ridurre la densità minerale ossea.

Le statine inibiscono la HMG-CoA reduttasi riducendo la sintesi del mevalonato e influenzando la sintesi del geranilgeranil pirofosfato e del farnesilpirofosfato, con il risultato di inibire la funzione degli osteoclasti agendo in siti diversi da quelli dei bisfosfonati.; esse inoltre aumentano la produzione di BMP-2 (bone morphogenetic protein -2) stimolando la differenziazione degli

osteoblasti e la formazione di nuovo osso.

## Bibliografia

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: 2006 update. *Am J Respir Crit Care Med* (published online May 16, 2007). DOI:10.1164/rccm.200703-456SO
2. Omori H, Nakashima R, Otsuka N, et al. Emphysema detected by lung cancer screening with lowdose spiral CT: prevalence, and correlation with smoking habits and pulmonary function in Japanese male subjects. *Respirology* 2006; 11: 205- 10.
3. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005- 12.
4. Mannino DM, Watt G, Hole D, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 627- 43.
5. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007; 131: 1557- 66.
6. Agusti A. Thomas A Neff lecture: chronic obstructive pulmonary disease—a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 478- 81.
7. Fabbri LM, Rabe KF. Multiple chronic diseases. In: *Proceedings of a European Respiratory Society Research Seminar*. Rome, Italy; Feb 11- 12, 2007. Available at: <http://www.ersnet.org/ers/lr/browse/default.aspx?id=31439> (accessed Aug 8, 2007).
8. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. *Thorax* 2007; 62: 411- 15.
9. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747- 57.
10. Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell* 2005; 120: 437- 47.
11. 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- 24.
12. 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; 8: 706- 11.
13. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007; 101: 177- 85.
14. Marquis K, Maltais F, Duguay V, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005; 25: 226- 32.
15. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 309- 16.
16. Walker CG, Zariwala MG, Holness MJ, Sugden MC. Diet, obesity and diabetes: a current update. *Clin Sci (Lond)* 2007; 112: 93- 111.
17. Poulain M, Doucet M, Major GC, et al. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ* 2006; 174: 1293- 99.
18. Charlson M, Charlson RE, Briggs W, Hollenberg J. Can disease management target patients most likely to generate high costs? The impact of comorbidity. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 464- 69.
19. Sevenoaks M, Stockley R. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity: a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006; 7: 70.
20. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50- 60.
21. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61: 17- 22.
22. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal—joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2289- 304.
23. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005; 26: 1115- 40.
24. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007; 28: 88- 136.
25. chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775- 89.
26. van Gestel YRBM et al, *Thorax* 2009; 64: 963-967
27. Mortensen EM et al, *Respiratory Research* 2005; 6: 82
28. *Chest*, 2009; 136:734-743

