

Inflammatione sistemica e BPCO*

Il Framingham Heart Study

Robert E. Walter, MD, MPH; Jemma B. Wilk, DSc; Martin G. Larson, ScD;
Ramachandran S. Vasan, MD; John F. Keaney, Jr, MD; Izabella Lipinska, PhD;
George T. O'Connor, MD, MS, FCCP; Emelia J. Benjamin, MD, ScM

Background: L'attuale paradigma riguardante la patogenesi della BPCO include una infiammazione locale maladattativa finale in risposta agli stimoli ambientali. Abbiamo esaminato l'ipotesi che i biomarker dell'infiammazione sistemica siano associati con un deficit di funzionalità polmonare, in particolare nei forti fumatori.

Metodi: Utilizzando i dati del Framingham Heart Study, abbiamo esaminato le associazioni trasversali tra i biomarker di infiammazione sistemica (ligando di CD40 [CD40L], molecola di adesione intracellulare [ICAM]-1, interleuchina 6 [IL-6], la proteina 1 chemoattrattante per i monociti, la P selectina e la mieloperossidasi, in aggiunta alla proteina C reattiva) e un deficit di funzionalità polmonare.

Risultati: L'IL-6 era costantemente associata con un'alterata funzione polmonare: una concentrazione di IL-6 più alta di 1 DS era associata con un FEV₁ più basso di 41 mL (intervallo di confidenza al 95% [IC], da -61 a -20) e con una probabilità borderline più alta del 15% di avere BPCO (odds ratio [rapporti di rischio], 1,15; IC del 95%, da 0,99 a 1,34). Inoltre, la P-selectina era associata a livelli più bassi di FEV₁; dopo averla aggiustata per gli altri biomarker, una concentrazione più alta di 1 DS di P-selectina prediceva un FEV₁ mediamente più basso di 19 mL (IC del 95%, da -37 a 0). Includendo i biomarker individualmente all'interno dei modelli, generalmente si rafforzava l'associazione tra deficit di funzione polmonare e biomarker; le relazioni di ICAM-1 col FEV₁, e di ICAM e CD40L con la BPCO divenivano significative. Le associazioni osservate non cambiavano in maniera significativa in relazione alla storia di fumo, ad eccezione delle associazioni tra CD40L e BPCO che risultavano maggiori negli individui con una notevole storia di fumo.

Conclusioni: Tra i partecipanti al Framingham Heart Study, l'infiammazione sistemica era associata con livelli di funzionalità polmonare più bassi. È necessario effettuare ulteriori ricerche circa il ruolo dell'infiammazione sistemica nello sviluppo di disfunzione polmonare.

(CHEST Edizione Italiana 2008; 1:11-17)

Parole chiave: ligando di CD40; volume espiratorio forzato; infiammazione; molecola-1 di adesione intercellulare; interleuchina 6; proteina 1 chemoattrattante dei monociti; mieloperossidasi; p-selectina; malattia ostruttiva cronica polmonare

Abbreviazioni: CD40L = ligando di CD40; IC = intervallo di confidenza; PCR = proteina C reattiva; ICAM = molecola di adesione intercellulare; IL = interleuchina; MCP = proteina chemoattrattante per i monociti; MPO = mieloperossidasi; OR = odds ratio

L'attuale paradigma circa la patogenesi della BPCO include una risposta infiammatoria locale ai cambiamenti ambientali, tra cui soprattutto il fumo di sigaretta, che alla fine porta allo sviluppo di una ostruzione delle vie aeree.¹ Come segnalato da una serie di citochine secrete in risposta ad un insulto iniziale, le cellule infiammatorie, specialmente macrofagi, neutrofili, e linfociti T, vengono reclutate nelle vie

aeree ed attivate, propagando così la cascata dell'infiammazione. Questi processi si aggiungono al carico ossidativo ambientale, superando dunque il potenziale antiossidante intrinseco. Nell'ospite suscettibile, la combinazione di infiammazione locale ed insulto ossidante porta al restringimento delle piccole vie aeree ed alla fibrosi, che diviene manifesta clinicamente come BPCO.

Le concentrazioni sieriche di proteina C reattiva (PCR), biomarker di infiammazione sistemica, sono state associate ad una deficitaria funzionalità polmonare. L'interazione tra infiammazione locale e sistemica nello sviluppo dell'ostruzione cronica delle vie aeree è interessante, sebbene la sua natura non sia compresa appieno. Livelli più alti di infiammazione sistemica potrebbero semplicemente rappresentare un estendersi dell'infiammazione delle vie aeree, oppure una iniziale risposta locale modificata in seguito a fattori sistemici.

Il ruolo specifico della PCR nella fisiopatologia infiammatoria non è del tutto chiaro, il che pone un limite a tutte le speculazioni che si potrebbero fare circa il suo ruolo nel danno alla funzionalità polmonare e nella patogenesi dell'ostruzione cronica delle vie aeree nell'ospite suscettibile. Altri biomarker che si ritiene influenzino i meccanismi implicati nello sviluppo della BPCO potrebbero offrire altri spunti per la ricerca. Ci sono, comunque, solo pochi lavori che descrivano l'associazione tra le concentrazioni sia locali che sistemiche degli altri biomarker con una deficitaria funzionalità polmonare, e questi lavori sono generalmente basati su piccoli studi caso-controllo. Capire la relazione tra le concentrazioni sistemiche di tali biomarker di infiammazione e stress ossidativi e una deficitaria funzionalità polmonare potrebbe fornire nuovi punti di vista circa i processi intrapolmonari che portano all'ostruzione cronica delle vie aeree nell'ospite suscettibile, e una migliore conoscenza della relazione tra infiammazione sistemica e questi processi intrapolmonari.

L'attuale paradigma circa la patogenesi della BPCO include un certo numero di possibili biomarker biologicamente significativi.² I monociti, importanti nella istopatologia della BPCO, vengono attivati e reclu-

tati sia dalla molecola di adesione intercellulare ICAM-1 che dalla proteina chemoattrattante per i monociti MCP-1. È stato descritto che la P selectina potrebbe promuovere il reclutamento dei neutrofili all'interno dei polmoni in modelli di danno polmonare.³ La proteina ligando di CD40 (CD40L), trovata sia sulle cellule T attivate che in forma solubile, contribuisce all'attivazione dei linfociti sia B che T, così come dei macrofagi, mentre l'interleuchina 6 (IL-6) induce la differenziazione delle cellule T. La mieloperoxidasi (MPO), un enzima trovato sia nei monociti che specialmente nei neutrofili, partecipa alle attività battericide contribuendo all'ossidazione.

Abbiamo ipotizzato che l'infiammazione sistemica contribuisca ai processi intraparenchiamali che danno luogo all'ostruzione cronica delle vie aeree, e che il profilo infiammatorio sistemico associato ad una deficitaria funzionalità polmonare nei forti fumatori differisca da quello associato all'ostruzione delle vie aeree in coloro che non fumano o fumano poco. Utilizzando il Framingham Heart Study, abbiamo testato l'ipotesi specifica che concentrazioni più alte di questi biomarker possano essere associate con livelli più bassi di funzionalità polmonare e con la presenza di BPCO, e che la relazione tra i biomarker e una deficitaria funzionalità polmonare sia modificata da una inveterata abitudine al fumo.

MATERIALI E METODI

Soggetti, covarianti e misurazioni della funzionalità polmonare e dell'infiammazione sistemica

I partecipanti alla valutazione più recente completa della Offspring Cohort (la settimana, dal 1998 al 2001) sono stati ritenuti candidati per essere inclusi nello studio.⁴ È stato ottenuto il loro consenso informato in conformità al protocollo approvato dall'Institutional Review Board della Boston University Medical Center. La valutazione di un solo giorno includeva una serie di procedure, con flebotomia dopo digiuno notturno (di solito tra le 8,00 e le 9,00 del mattino) e una successiva spirometria senza test col broncodilatatore in conformità agli standard della American Thoracic Society.⁵

Gli ELISA disponibili venivano utilizzati per misurare in duplice le concentrazioni sieriche di IL-6, ICAM-1, MCP-1, CD40L, e le concentrazioni plasmatiche di P-selectina e MPO.^{6,7} I coefficienti di variazione intratest erano come segue: CD40L, 4,4%; IL-6, 3,1%; ICAM-1, 3,1%; MCP, 4,1%; MPO, 3,0%; e P-selectina, 3,0%. La PCR sierica è stata misurata con un nefelometro (BN100; Dade Behring; Deerfield, IL).⁸ Le concentrazioni dei biomarker venivano poi trasformate in una distribuzione normale.

Analisi statistica

Utilizzando i dati di soggetti sani non fumatori, abbiamo sviluppato modelli di previsione specifica per sesso tramite una regressione del FEV₁ e l'età, l'età al quadrato e l'altezza al quadrato come descritto da Hankinson e coll.⁹ I valori predetti per tutti i partecipanti venivano derivati utilizzando i coefficienti di regressione ottenuti, ed i valori residui venivano calcolati sottraendo i valori predetti da quelli osservati. La BPCO veniva definita come un rapporto FEV₁/FVC < 0,70 con un FEV₁ < 80% del predetto,

*Dalla Section of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine (Drs. Walter and O'Connor), Department of Medicine (Dr. Wilk), and Section of Pulmonary and Critical Care Medicine (Drs. Vasan and Benjamin), Boston University School of Medicine, Boston; Department of Mathematics and Statistics (Dr. Larson), Boston University, Boston; Division of Cardiovascular Medicine (Dr. Keaney), University of Massachusetts Medical School, Worcester; and Whitaker Cardiovascular Institute (Dr. Lipinska), Boston, MA.

Lo studio è stato supportato dai contratti N01-HC-25195, N01-HV-28178, HL076784, HL064753 E AG028321, dei National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute. I Drs. Walter e Wilk hanno entrambi ricevuto il riconoscimento Young Clinical Scientist Award dal Flight Attendant Medical Research Institute. Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interessi.

Manoscritto ricevuto l'8 gennaio 2007; revisione accettata il 22 luglio 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Robert E. Walter, MD, MPH, The Pulmonary Center, 80 East Concord, R304, Boston, MA 02118; e-mail: walterb@bu.edu

(CHEST 2008; 133:19-25)

in accordo allo stadio 2 della Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease o a uno stadio più alto.¹⁰

Abbiamo esaminato il rapporto tra i biomarker con il FEV₁ residuo utilizzando una regressione lineare in modo da poterli aggiustare per l'età, il sesso, il body mass index (indice di massa corporea), la storia di fumo ed i pacchetti-anno in tutti i modelli. I modelli primari includevano tutti i biomarker (ICAM, IL-6, MCO, P-selectina, CD40L ed MPO), insieme alle concentrazioni di PCR. Vi era, comunque, una correlazione statisticamente significativa tra i biomarker, e la PCR era significativamente correlata con gli altri marker, e la sua correlazione maggiore era con l'IL-6 (coefficiente di correlazione di Spearman, 0,49; $p < 0,0001$).⁶ Per poi caratterizzare il grado di colinearità, abbiamo calcolato il fattore di varianza di inflazione prima facendo una regressione di ciascun biomarker con gli altri, e poi dividendo 1 per $1 - R^2$ da questa regressione (cioè, fattore di inflazione della varianza per il biomarker $i = 1 / [1 - R^2 i]$). Date le correlazioni dei biomarker, la simultanea inclusione dell'intero pannello di marker avrebbe potuto mascherare la relazione dei singoli biomarker con la deficitaria funzionalità polmonare; in secondo luogo, le analisi venivano implementate includendo solo i singoli biomarker. I soggetti venivano poi classificati come quelli forti fumatori (almeno 10 pacchetti-anno di sigarette per singolo individuo^{11,12}) e quelli senza lunga storia di fumo; i modelli venivano applicati a questi sottogruppi. I soggetti con informazioni complete di tutte le covarianti nel modello venivano incluse nell'analisi.

Utilizzando un approccio simile, abbiamo analizzato la relazione dei biomarker con la BPCO utilizzando una regressione logistica per poter aggiustare per età, sesso, storia di fumo e pacchetti-anno. I modelli primari includevano tutti i marker; i modelli secondari includevano i biomarker singolarmente. Questi modelli venivano applicati al campione totale ed ai due sottogruppi. Vi erano pochi casi di BPCO tra quelli che non erano forti fumatori, e solo un biomarker (IL-6) era significativamente correlato alla BPCO; come risultato, queste analisi non vengono presentate.

L'abitudine attuale al fumo potrebbe confondere la relazione fra biomarker e alterata funzione polmonare. Abbiamo pertanto ripetuto le analisi descritte sopra sia con la BPCO che con il

FEV₁, come variabili dipendenti tra tutti i soggetti che non avevano attuale storia di fumo, e tra quelli con almeno 10 pacchetti-anno di sigarette in passato ma che attualmente non fumavano. L'esclusione dei fumatori attuali aveva dato luogo alla perdita di 260 partecipanti con 73 casi di BPCO nell'ambito di tutta la coorte, e l'esclusione dei fumatori attuali dal sottogruppo con almeno 10 pacchetti-anno di sigarette ne aveva dato luogo alla perdita di 144 partecipanti e 70 casi di BPCO. Mentre la forza dell'associazione dei biomarker con una deficitaria funzionalità polmonare era indebolita, l'entità dell'effetto non cambiava sostanzialmente. Come risultato, queste analisi non vengono presentate.

Per verificare il significato delle differenze che venivano fuori tra i sottogruppi di fumatori circa le associazioni tra le concentrazioni dei biomarker e i deficit della funzionalità respiratoria (cioè, IL-6, P-selectina e CRP in associazione col FEV₁, e CD40L con la BPCO), abbiamo implementato i modelli tra tutti i partecipanti che includevano le covarianti basali, la storia di fumo come variabile dicotomica (≥ 10 pacchetti-anno, sì/no), il biomarker di interesse ed il termine di interazione per i biomarker ed i gradi di fumo. Tutte le analisi statistiche venivano fatte utilizzando un software (versione 9.1; SAS Institute; Cary, NC). Un valore $p < 0,05$ veniva considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Caratteristiche dei soggetti

Le caratteristiche dei partecipanti sono descritte nella Tabella 1; la maggior parte erano donne ed avevano una storia di fumo. Se messi a confronto con coloro che non avevano evidenza di ostruzione cronica delle vie aeree, quelli con BPCO erano più anziani ed avevano una storia di fumo di un maggior numero di pacchetti-anno. Queste differenze tra soggetti con e senza BPCO vi erano anche tra il sotto-

Tabella 1—Caratteristiche dei partecipanti*

Caratteristiche	Tutti i partecipanti		Sottogruppo con >10 pacchetti-anno BPCO	
	BPCO (n = 309)	Assenza di BPCO (n = 2.244)	BPCO (n = 206)	Assenza di BPCO (n = 773)
Caratteristiche cliniche				
Età, anni	63,7 (8,8)	60,0 (9,3)	63,0 (8,1)	60,7 (9,0)
Sesso maschile	47,6	45,0	52,4	56,0
Altezza in pollici	65,8 (3,8)	66,0 (3,7)	66,0 (3,7)	66,6 (3,5)
Body mass index, kg/m ²	28,4 (5,7)	28,1 (5,2)	28,6 (4,9)	28,6 (5,5)
FEV ₁ in % del predetto	66,1 (11,4)	99,0 (13,4)	64,7 (11,6)	96,1 (12,7)
FEV ₁ /FVC	0,59 (0,08)	0,74 (0,05)	0,58 (0,08)	0,73 (0,06)
Storia di fumo				
Fumatore passato	54,1	48,3	67,5	82,0
Pacchetti-anno	37,6 (28,2)	19,8 (20,9)	42,8 (26,5)	30,0 (21,0)
Fumatore attuale	24,9	8,3	32,5	18,0
Pacchetti-anno	39,9 (21,5)	27,0 (39,9)	43,4 (19,4)	33,4 (20,2)
Biomarker				
CD40L, ng/mL	3,9 (3,6)	3,8 (3,4)	4,3 (3,8)	4,0 (3,6)
ICAM-1, ng/mL	278 (93)	251 (75)	289 (95)	263 (79)
IL-6, pg/mL	4,9 (4,8)	3,7 (5,0)	5,3 (5,4)	4,3 (5,8)
MCP-1, pg/mL	347 (130)	321 (123)	350 (107)	335 (150)
P-selectin, ng/mL	40,7 (14,0)	37,1 (13,6)	42,2 (15,0)	38,7 (14,1)
MPO, ng/mL	48,9 (30,4)	47,1 (29,4)	51,3 (33,0)	48,0 (29,5)
CRP, mg/L	5,8 (8,3)	3,9 (7,6)	6,5 (9,5)	4,5 (10,8)

*I dati sono presentati come media (DS) o %.

Tabella 2—Colinearità dei biomarker*

Variabili	R ²	Fattore di inflazione della varianza
CD40L	0,128	1,147
ICAM-1	0,121	1,137
IL-6	0,290	1,409
MCP-1	0,095	1,104
P-selectin	0,078	1,085
MPO	0,106	1,118
CRP	0,238	1,312

*I valori sono la R² dalla regressione di ciascun biomarker verso gli altri e il fattore di inflazione della varianza è calcolato dalla R² (fattore di inflazione della varianza per il biomarker i = 1/[1 - R² i]).

gruppo con almeno 10 pacchetti-anno di sigarette. Inoltre, i soggetti con BPCO generalmente avevano concentrazioni più alte di marker infiammatori sierici, tra cui la PCR. Vi era, comunque, solo una modesta correlazione tra i biomarker (Tabella 2); i fattori di inflazione della varianza andavano solo da 1,085 a 1,049.

Vi era un range di severità della BPCO nella nostra coorte basata sulla comunità; tra tutti i partecipanti con BPCO indipendentemente dalla storia di fumo, il FEV₁ medio era del 69% del predetto e il più basso quartile andava dal 24 al 60% del predetto. Tra i forti fumatori con BPCO, il FEV₁ medio era del 66% del predetto e il quartile più basso andava dal 24 al 58% del predetto.

Relazione tra marker circolanti di infiammazione e di stress ossidativo e FEV₁

Utilizzando una regressione lineare aggiustata per l'età, il sesso, il body mass index, la storia di fumo ed i pacchetti-anno, abbiamo esaminato la relazione dei biomarker con il FEV₁ residuo. Preso l'intero pannel-

lo con tutti i biomarker inclusi (Tabella 3), l'IL-6 e la P-selectina erano significativamente associate con il FEV₁ tra tutti i soggetti. Dopo aver aggiustato per i potenziali fattori di confondimento e gli altri biomarker, le concentrazioni più alte di 1 DS di IL-6 e di P-selectina erano associate ad un FEV₁ mediamente di 41 mL più basso (intervallo di confidenza (IC) del 95%, da -61 a -20) e di 19 mL più basso (IC del 95%, da -37 a 0), rispettivamente. Inoltre, le più alte concentrazioni di PCR erano associate con livelli più bassi di FEV₁; una concentrazione più alta di 1 DS di PCR era associata con un FEV₁ di 46 mL più basso (IC del 95%, da -67 a -24).

Ripetendo l'analisi tra tutti i partecipanti coi biomarker inclusi singolarmente (Tabella 3) generalmente si rafforzava l'associazione della relazione tra ICAM e deficit della funzionalità polmonare, e diveniva statisticamente significativa. Prendendo ICAM come unico biomarker del modello, un livello più alto di 1 DS prediceva un FEV₁ mediamente di 34 mL più basso (IC del 95%, da -52 a -16).

Relazione tra i marker circolanti dell'infiammazione e dello stress ossidativo e la BPCO

Utilizzando la regressione logistica per aggiustarli per l'età, il sesso, la storia di fumo ed i pacchetti-anno, abbiamo esaminato la relazione tra i biomarker e la BPCO. Tra tutti i partecipanti, solo la relazione tra concentrazione di IL-6 e BPCO sembrava significativa (Tabella 4); concentrazioni di IL-6 più alte di 1 DS tendevano ad essere associate con una probabilità di avere BPCO maggiore del 15% (odds ratio [OR], 1,15; IC del 95%, da 0,99 a 1,34). La concentrazione di PCR era significativamente associata con la presenza di BPCO qualora tutti i marker venissero inclusi; una concentrazione di PCR di 1 DS più alta

Tabella 3—Relazione tra i biomarker di infiammazione e il FEV₁*

Variabili	Tutti i partecipanti (n = 2553)	Soggetti senza almeno 10 pacchetti-anno (n = 1574)	Fumatori con almeno 10 pacchetti-anno (n = 979)
Tutti i biomarker inclusi in un modello, mL			
IL-6	-41† (-61, -20)	-55† (-78, -29)	-17 (-55, 20)
P-selectin	-19† (-37, 0)	-14 (-37, 9)	-28 (-61, 4)
ICAM	-17 (-37, 2)	-17 (-41, 8)	-19 (-53, 15)
CRP	-46† (-67, -24)	-34† (-60, -8)	-63† (-101, -26)
Biomarker esaminati in modelli separati, mL			
IL-6	-63† (-81, -45)	-70† (-93, -47)	-57† (-88, -25)
P-selectin	-28† (-45, -10)	-20 (-41, 2)	-40† (-71, -9)
CD40L	1 (-17, 17)	20 (-2, 41)	-26 (-56, 5)
ICAM-1	-34† (-52, -16)	-35† (-58, -11)	-35† (-67, -3)
CRP	-64† (-84, -45)	-53† (-77, -29)	-79† (-111, -47)

*I risultati per ciascun biomarker con p < 10 nell'analisi (cioè nei dati bruti) vengono presentati come differenza prevista del FEV₁ (limiti di confidenza del 95%) associati con concentrazioni più alte di 1 DS del biomarker di interesse, utilizzando modelli di regressione lineare aggiustati per l'età, il sesso, il body mass index, la storia di fumo attuale ed i pacchetti-anno.

†p < 0,05.

Tabella 4—Relazione dei biomarker di infiammazione e di stress ossidativi e BPCO*

Variabili	Tutti i partecipanti (n = 2553)	Fumatori con almeno 10 pacchetti-anno (n = 979)
Tutti i biomarker inclusi in un modello		
IL-6	1,15 (0,99, 1,34)	1,08 (0,88, 1,33)
CD40L	1,05 (0,90, 1,23)	1,20 (0,98, 1,46)
CRP	1,20 (1,02, 1,40)†	1,25 (1,03, 1,52)†
Biomarker esaminati in modelli separati		
IL-6	1,27† (1,12, 1,44)	1,27† (1,08, 1,50)
P-selectin	1,11 (0,97, 1,27)	1,16 (0,98, 1,38)
CD40L	1,07 (0,93, 1,23)	1,21† (1,01, 1,45)
ICAM-1	1,09 (0,96, 1,24)	1,17† (1,0, 1,38)
MPO	1,13 (0,89, 1,42)	1,16 (0,98, 1,36)
CRP	1,31† (1,15, 1,50)	1,36† (1,15, 1,61)

*I risultati per ciascun biomarker con $p < 0,10$ nell'analisi (cioè nei dati bruti) vengono presentati come OR (IC del 95%) associato con un livello più alto di 1 DS di un particolare biomarker, utilizzando la regressione logistica per aggiustare per l'età, il sesso, la storia di fumo ed i pacchetti-anno.

† $p < 0,05$.

era associata con una probabilità di avere BPCO maggiore del 20% (OR, 1,20; IC del 95%, da 1,02 a 1,40).

Ripetendo le analisi con i marcatori nei singoli modelli (Tabella 4) si rafforzava l'associazione tra IL-6 e deficit della funzionalità respiratoria. Una concentrazione di IL-6 più alta di 1-SD era associata con una probabilità superiore del 27% di avere BPCO (OR, 1,27; IC del 95%, da 1,12 a 1,44). Mentre le relazioni tra gli altri biomarker e un deficit della funzionalità respiratoria erano più forti, qualora i biomarker venissero inclusi singolarmente, nessuna di queste relazioni raggiungeva la significatività statistica. Inoltre, una concentrazione di PCR maggiore di 1 DS era associata con una probabilità di avere BPCO più alta del 31% (OR, 1,31; IC del 95%, da 1,15 a 1,50).

Relazione tra i biomarker ed il deficit della funzionalità respiratoria nell'ambito di diversi livelli di storia di fumo

Esaminando le relazioni tra i singoli biomarker ed il FEV₁ fra i due strati di pazienti in base alla storia di fumo (Tabella 3), emergono differenze tra i gruppi. Se i biomarker venivano inclusi singolarmente, le relazioni tra PCR e P-selectina e FEV₁ risultavano più forti mentre quelle che coinvolgevano l'IL-6 erano più deboli nell'ambito dei forti fumatori e di quelli che fumavano poco; comunque, queste differenze di sottogruppi non raggiungevano la significatività statistica (valore di p per biomarker \times termine di interazione storia di fumo = 0,30 per PCR, 0,41 per IL-6 e 0,23 per la P-selectina).

Similmente, esaminando le relazioni tra i biomarker individuali e la BPCO fra i due strati di pazienti in base alla storia di fumo (Tabella 4) emergevano alcune differenze tra i due gruppi. Se i biomarker venivano inclusi individualmente solo nell'ambito di coloro che avevano una storia di fumo più consistente, sia la relazione di CD40L sia di ICAM con la BPCO diventavano statisticamente significative; queste relazioni non erano significative tra coloro con meno di 10 pacchetti-anno di storia di fumo. Le differenze che emergevano tra i diversi gradi di storia di fumo erano statisticamente significative solo per il CD40L; se si rapportava il CD40L con quelli che avevano meno di 10 pacchetti-anno di storia di fumo (OR, 0,84; IC del 95%, da 0,68 a 1,05), la relazione era di molto maggiore (valore di p per termine di interazione = 0,01).

DISCUSSIONE

Abbiamo osservato una significativa associazione trasversale tra vari biomarker di infiammazione sistemica e deficit della funzionalità polmonare. Sebbene sembravano esserci alcune differenze nell'associazione con la funzionalità polmonare nell'ambito dei diversi gruppi con storia di fumo differente, nella nostra analisi esplorativa queste differenze erano statisticamente significative solo per il rapporto CD40L e BPCO.

La PCR potrebbe avere effetti immunomodulatori diretti sul polmone ed è stata precedentemente associata con un deficit della funzionalità polmonare.¹³⁻¹⁷ In campioni clinici, le concentrazioni più alte di PCR sono state associate con la presenza di BPCO¹⁷ e le concentrazioni di PCR sembravano diminuire in seguito a trattamento con steroide inalatorio per BPCO stabile.¹⁸ Livelli più alti di PCR sono anche stati associati a livelli più bassi di FEV₁ negli studi di popolazione.¹⁹⁻²¹

Al contrario, a quanto ci risulta non sono stati effettuati studi basati su comunità per esaminare la relazione tra gli altri biomarker del nostro pannello e un deficit della funzionalità respiratoria. In studi caso-controllo, concentrazioni più alte di IL-6, una citochina che attiva le cellule infiammatorie,²² sono state osservate nel condensato di espirio di soggetti con BPCO, messi a confronto con soggetti normali.^{23,24} Tra tutti i partecipanti alla settima analisi del Framingham Heart Study, vi era una grossa associazione trasversale dell'IL-6 con livelli più bassi di funzionalità polmonare.

ICAM influenza le interazioni intercellulari, specialmente nei monociti, che giocano un ruolo fondamentale nella BPCO. Sebbene la relazione tra le concentrazioni sieriche di ICAM e un deficit della funzionalità respiratoria non sia stata mai descritta

prima, le cellule epiteliali bronchiali di pazienti con BPCO, se paragonate a quelle di fumatori sani, scernono più ICAM quando esposte al fumo di sigaretta.²⁵ Inoltre, concentrazioni maggiori di ICAM sono state osservate nelle vie aeree di individui con bronchiti ed ostruzione alle vie aeree, se messe a confronto con individui con vie aeree normali,²⁶ ma le concentrazioni di ICAM nello sputo non correlavano significativamente col FEV₁.²⁷ Nell'ambito della nostra coorte, concentrazioni maggiori di ICAM sierico, se preso come unico biomarker nel modello, erano associate con livelli più bassi di FEV₁, in entrambi i gradi di storia di fumo, e con una probabilità maggiore di avere BPCO per quelli con storia di fumo che durava da più tempo.

La P-selectina ha un ruolo nell'aggregazione piastrinica ed influenza l'attivazione dei neutrofili. In uno studio caso-controllo, Ferroni e coll.²⁸ hanno riportato che le concentrazioni plasmatiche di P-selectina erano più alte nei soggetti con BPCO rispetto a soggetti di controllo sani, e che le concentrazioni di P-selectina erano correlate con l'alterazione degli scambi gassosi. Nella Offspring Cohort, i livelli di P-selectina erano associati con livelli più bassi di FEV₁ ma la sua relazione con la BPCO non raggiungeva la significatività statistica.

La CD40L è una proteina della famiglia del TNF; il suo recettore si trova su una varietà di cellule infiammatorie e influenza lo stato infiammatorio.²⁹ Ad ogni modo, il rapporto tra concentrazione di CD40L e deficit della funzionalità polmonare non è stato finora riportato. In questa coorte, non abbiamo visto una relazione significativa tra CD40L e FEV₁, ma abbiamo osservato una interazione con la storia di fumo tale che vi erano probabilità maggiori che fumatori sani sviluppassero BPCO quando i livelli di CD40L erano più alti.

In contrasto a ciò che è stato osservato precedentemente,^{30,31} non abbiamo trovato alcuna relazione significativa tra deficit della funzionalità respiratoria con MCP o MPO. L'MCP, che si sa giocare un ruolo nel reclutamento dei monociti, è stato osservato in concentrazioni alte nello sputo e nel liquido di lavaggio di fumatori con limitazione al flusso aereo, rispetto a fumatori con normale funzionalità respiratoria, e le sue concentrazioni correlavano negativamente col FEV₁. L'MPO, un enzima rilevato nei monociti e specialmente nei neutrofili, contribuisce alle attività battericide favorendo i processi di ossidazione. È stato osservato che le concentrazioni di MPO circolante diminuiscono durante il trattamento della BPCO,³² sebbene non sia stata ancora descritta alcuna associazione con un deficit della funzionalità respiratoria.

Ci sono diversi limiti nel nostro studio. Abbiamo osservato una relazione trasversale tra i diversi bio-

marker infiammatori circolanti e il deficit della funzionalità respiratoria; nessuno studio trasversale può definitivamente provare un nesso causale tra la cascata infiammatoria che coinvolge questi biomarker infiammatori e la BPCO. Inoltre, come detto prima, la relazione tra i marker dell'infiammazione e i processi intrapolmonari a livello dei tessuti che esitano in una ostruzione cronica delle vie aeree non è stata ancora compresa appieno; quanto l'infiammazione sistemica sia un epifenomeno oppure contribuisca in prima linea allo sviluppo della BPCO non è ancora chiaro. Abbiamo utilizzato i dati ambulatoriali appartenenti ad una coorte basata su comunità; riconosciamo che la fisiopatologia della relazione infiammazione/spirometria negli individui con BPCO severa, così come si vede nella tipica clinica pneumologica, può variare. In egual misura, abbiamo valutato i marker circolanti dell'infiammazione, che non riflettono in modo adeguato le concentrazioni infiammatorie locali del tessuto polmonare.

Sebbene le differenze tra i gradi di storia di fumo associati ai marker dell'infiammazione e i deficit della funzionalità respiratoria siano interessanti, tali differenze potrebbero essere spiegate da fattori che siano diversi da quelli di rilevanza biologica e, infatti, tali differenze non erano statisticamente significative se non nel caso del CD40L. Un'associazione più debole in un sottogruppo messo a confronto con l'altro potrebbe essere giustificata sia dal relativo contributo che i marker dell'infiammazione danno alla patogenesi dei diversi gradi di ostruzione al flusso, sia dalla semplice riduzione della potenza risultante da numeri più piccoli. Una più forte associazione di un gruppo con un altro potrebbe sembrare essere più verosimilmente di rilevanza biologica; la differenza, comunque, era statisticamente significativa solo per la relazione CD40L-BPCO. Inoltre, non abbiamo visto grosse differenze tra i gradi di storia di fumo.

Il nostro modello primario predirebbe che un fumatore di 20 pacchetti-anno dovrebbe avere un FEV₁ approssimativamente di 280 mL più basso rispetto alla media se messo a confronto con un individuo della stessa età, sesso e indice di massa corporea che non ha mai fumato. A titolo di confronto, un livello di IL-6 più alto di 1 DS era associato, dopo aggiustamento per gli altri biomarker, ad un FEV₁ di 41 mL più basso o, approssimativamente, del 15% dell'associazione di un fumatore di 20 pacchetti-anno, e l'associazione della P-selectina con un deficit della funzionalità polmonare era approssimativamente la metà dell'associazione dell'IL-6. Sebbene non possiamo dimostrare un nesso causale, l'entità dell'associazione tra questi marker di infiammazione sistemica e il deficit della funzionalità respiratoria potrebbe suggerire la necessità di ulteriori indagini a riguardo. Un aumento delle conoscenze circa il ruolo

dell'infiammazione sistemica nella patogenesi della BPCO, specialmente in relazione al fumo di sigaretta, ci aiuterebbe a comprendere meglio i differenti meccanismi che contribuiscono al fenotipo BPCO. Questi biomarker – CD40L, ICAM e specialmente PCR, IL-6, P-selectina – offrono strade promettenti alla ricerca.

BIBLIOGRAFIA

- 1 MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:258–268
- 2 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645–2653
- 3 Mulligan MS, Polley MJ, Bayer RJ, et al. Neutrophil-dependent acute lung injury: requirement for P-selectin (GMP-140). *J Clin Invest* 1992; 90:1600–1607
- 4 Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, et al. An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham offspring study. *Am J Epidemiol* 1979; 110:281–290
- 5 Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107–1136
- 6 Dupuis J, Larson MG, Vasan RS, et al. Genome scan of systemic biomarkers of vascular inflammation in the Framingham Heart Study: evidence for susceptibility loci on 1q. *Atherosclerosis* 2005; 182:307–314
- 7 Loucks EB, Sullivan LM, Hayes LJ, et al. Association of educational level with inflammatory markers in the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 2006; 163:622–628
- 8 Kathiresan S, Larson MG, Vasan RS, et al. Contribution of clinical correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. *Circulation* 2006; 113:1415–1423
- 9 Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:179–187
- 10 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* 2001; 163:1256–1276
- 11 Hersh CP, DeMeo DL, Al Ansari E, et al. Predictors of survival in severe, early onset COPD. *Chest* 2004; 126:1443–1451
- 12 Zielinski J, Bednarek M, Know the Age of Your Lung Study Group. Early detection of COPD in a high-risk population using spirometric screening. *Chest* 2001; 119:731–736
- 13 Casals C, Arias-Diaz J, Valino F, et al. Surfactant strengthens the inhibitory effect of C-reactive protein on human lung macrophage cytokine release. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 284:L466–L472
- 14 Heuertz RM, Ahmed N, Webster RO, et al. Peptides derived from C-reactive protein inhibit neutrophil alveolitis. *J Immunol* 1996; 156:3412–3417
- 15 Barna BP, Thomassen MJ, Zhou P, et al. Activation of alveolar macrophage TNF and MCP-1 expression *in vivo* by a synthetic peptide of C-reactive protein. *J Leukoc Biol* 1996; 59:397–402
- 16 Galve-de Rochemonteix B, Wiktorowicz K, Kushner I, et al. C-reactive protein increases production of IL-1 α , IL-1 β , and TNF- α , and expression of mRNA by human alveolar macrophages. *J Leukoc Bio* 1993; 53:439–445
- 17 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
- 18 Sin DD, Lacy P, York E, et al. Effects of fluticasone on systemic markers of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:760–765
- 19 Aronson D, Roterman I, Yigla M, et al. Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:626–632
- 20 Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127:558–564
- 21 Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574–580
- 22 Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1–10
- 23 Bucchioni E, Kharitonov SA, Allegra L, et al. High levels of interleukin-6 in the exhaled breath condensate of patients with COPD. *Respir Med* 2003; 97:1299–1302
- 24 Carpagnano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP, et al. Exhaled Interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys). *Eur J Pharmacol* 2004; 505:169–175
- 25 Rusznak C, Mills PR, Devalia JL, et al. Effect of cigarette smoke on the permeability and IL-1 and sICAM-1 release from cultured human bronchial epithelial cells of never-smokers, smokers, and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28:530–536
- 26 Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:803–810
- 27 Beeh KM, Beier J, Kornmann O, et al. Long-term repeatability of induced sputum cells and inflammatory markers in stable, moderately severe COPD. *Chest* 2003; 123:778–783
- 28 Ferroni P, Basili S, Martini F, et al. Soluble P-selectin as a marker of platelet hyperactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Investig Med* 2000; 48:21–27
- 29 Schonbeck U, Libby P. CD40 signaling and plaque instability. *Circ Res* 2001; 89:1092–1103
- 30 Schindler C, Ackermann-Liebrich U, Leuenberger P, et al. Associations between lung function and estimated average exposure to NO₂ in eight areas of Switzerland: the SAPALDIA Team; Swiss Study of Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Epidemiology* 1998; 9:405–411
- 31 Traves SL, Culpitt SV, Russell RE, et al. Increased levels of the chemokines GRO and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax* 2002; 57:590–595
- 32 Fiorini G, Crespi S, Rinaldi M, et al. Serum ECP and MPO are increased during exacerbations of chronic bronchitis with airway obstruction. *Biomed Pharmacother* 2000; 54:274–278

L'aumento dell'infiammazione sistemica è un fattore di rischio per le riacutizzazioni di BPCO*

Karin H. Groenewegen, MD; Dirkje S. Postma, MD, PhD; Wim C. J. Hop, PhD;
Pascal L. M. L. Wielders, MD; Noel J. J. Schlösser, MD;
Emiel F. M. Wouters, MD, FCCP; for the COSMIC Study Group

Premessa: La BPCO è caratterizzata da episodici incrementi dei sintomi respiratori, definiti riacutizzazioni. Le riacutizzazioni di BPCO sono associate con un aumento dell'infiammazione locale e sistemica. I dati di uno studio precedentemente pubblicato su una coorte di BPCO ben caratterizzata sono stati analizzati per definire i fattori predittivi di una esacerbazione acuta, focalizzandosi in particolare sull'infiammazione sistemica.

Obiettivo: Determinare se una condizione di elevata infiammazione sistemica, misurata in condizioni basali, sia correlata al verificarsi di riacutizzazioni nei pazienti con BPCO.

Metodi: L'evenienza di riacutizzazioni moderate (che richiedono prednisolone orale) e severe (che richiedono ospedalizzazioni) è stata registrata in modo prospettico per un anno. All'inizio dello studio sono stati determinati i valori di funzionalità polmonare (FEV₁, FVC, capacità funzionale residua, diffusione polmonare per il monossido di carbonio [DLCO]) ed i livelli sierici di proteina C reattiva, fibrinogeno, proteina legante i lipopolisaccaridi, tumor necrosis factor (TNF)- α ed i suoi recettori solubili (recettori solubili TNF 55 e 75) come marcatori dell'infiammazione sistemica.

Risultati: Sono state analizzate nell'anno di follow-up duecentosettantasette persone nel gruppo totale di 314 pazienti: 186 pazienti erano responsabili di 411 esacerbazioni (374 moderate e 37 severe). Le analisi multivariate hanno mostrato che un livello iniziale più elevato di fibrinogeno ed un FEV₁ più basso predicono un tasso più elevato di esacerbazioni sia moderate che severe. Fattori predittivi indipendenti aggiuntivi di una esacerbazione severa sono stati un numero più elevato di riacutizzazioni pre-studio ed una DLCO più bassa. Un numero maggiore di esacerbazioni moderate pre-studio era l'unico fattore di rischio indipendente aggiuntivo per il tasso di esacerbazioni moderate.

Conclusioni: Questo studio dimostra che oltre alla limitazione della funzionalità respiratoria, l'infiammazione sistemica, manifestata da elevati valori di fibrinogeno, è un fattore di rischio indipendente per le riacutizzazioni di BPCO. La riduzione dell'infiammazione sistemica può offrire nuove prospettive nella gestione dei pazienti con BPCO per ridurre il peso delle esacerbazioni.

(*CHEST Edizione Italiana 2008; 1:18-25*)

Parole chiave: esacerbazioni/riacutizzazioni acute; BPCO; infiammazione sistemica

Abbreviazioni: BMI = indice di massa corporea; ICI = intervallo di confidenza; CRP = proteina C reattiva; DLCO = capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio; FRC = capacità funzionale residua; LBP = proteina legante i lipopolisaccaridi; SFC = salmeterolo/fluticasone; sTNF-R55 = recettore solubile 55 del tumor necrosis factor; sTNF-R75 = recettore solubile 75 del tumor necrosis factor; TNF = tumor necrosis factor

La BPCO è caratterizzata da aumenti episodici dei sintomi respiratori, le cosiddette *riacutizzazioni*. Tali episodi contribuiscono in modo consistente all'aumento della morbilità, della mortalità ed ai costi sanitari associati con questa malattia.¹⁻⁴ La definizione di riacutizzazione di BPCO è ampiamente

basata sulla sintomatologia riportata dal paziente, in particolare l'aumento della dispnea, della tosse e della produzione delle secrezioni. Differenti studi⁵⁻⁸ hanno riportato che l'infiammazione delle vie aeree aumenta nelle riacutizzazioni.

Oltre all'incremento dell'infiammazione delle vie

aeree, le riacutizzazioni di BPCO sono associate ad un incremento dell'infiammazione sistemica. È stato verificato che la BPCO stabile è associata con un basso livello di infiammazione sistemica, come dimostrato da un incremento dei leucociti ematici,⁶ della proteina C reattiva nella fase acuta (CRP),⁶ del fibrinogeno⁷ e della citochine infiammatorie.^{2,8} Durante una riacutizzazione di BPCO, sono stati dimostrati livelli più elevati di interleuchina-6 così come delle proteine CRP in fase acuta, fibrinogeno e della proteina legante i lipopolisaccaridi (LBP), che si riducono di nuovo durante la risoluzione.^{7,9}

È stato riconosciuto che le riacutizzazioni sono un importante esito nella BPCO poiché i pazienti predisposti a frequenti riacutizzazioni hanno una limitazione dello stato di salute,³ una ridotta attività fisica,¹⁰ un'aumentata colonizzazione batterica delle basse vie aeree¹¹ ed un accelerato declino della funzionalità respiratoria.^{12,13} Perciò è importante l'identificazione dei pazienti a rischio per lo sviluppo di riacutizzazioni perché potrebbe guidare ad interventi terapeutici più appropriati o ad un più specifico trattamento di identificati fattori di rischio. È stato descritto un certo numero di fattori di rischio per le riacutizzazioni: ipercapnia,^{14,15} precedenti ricoveri ospedalieri,^{3,14} fumo attuale,¹⁴ alterato stato di salute,^{3,16} ipertensione polmonare¹⁵ ipossia,¹⁴ basso indice di massa corporea (BMI)¹⁷ e basso FEV₁.¹⁴ Molti di questi fattori sono stati identificati nei BPCO che erano stati ospedalizzati per una riacutizzazione. Tut-

*Dal Department of Respiratory Medicine (Drs. Groenewegen and Wouters), University Hospital Maastricht, Maastricht; Department of Respiratory Medicine (Dr. Postma), University Medical Center Groningen, University of Groningen, Groningen; Department of Epidemiology and Biostatistics (Dr. Hop), Erasmus Medical Center Rotterdam, Rotterdam; Department of Respiratory Medicine (Dr. Wielders), Catharina Hospital Eindhoven, Eindhoven; and Department of Respiratory Medicine (Dr. Schlösser), Central Military Hospital Utrecht, Utrecht, the Netherlands.

Glaxo-Smith-Kline ha fornito un finanziamento per questo studio. Il Dr. Groenewegen non ha conflitti di interessi da dichiarare. Il Dr. Postma ha ricevuto onorari per impegni come relatore e fondi di ricerca da AstraZeneca e GlaxoSmithKline. Il Dr. Hop è un consulente di biostatistica di GSK. L'istituto di ricerca del Dr. Wielders ha ricevuto finanziamenti per progetti di ricerca da AstraZeneca e GSK. Il Dr. Schloesser non ha conflitti di interessi da dichiarare. Il Dr. Wouters ha ricevuto onorari per impegni come relatore e fondi di ricerca da AstraZeneca e GlaxoSmithKline. Manoscritto ricevuto il 6 giugno 2007; revisione accettata il 10 novembre 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Karin H. Groenewegen, MD, Department of Respiratory Medicine, University Hospital Maastricht, PO Box 5800, 6202 AZ Maastricht, the Netherlands; e-mail: ksi@lung.azm.nl

(CHEST 2008; 133:350-357)

tavia, sono disponibili limitati dati prospettici sui pazienti che hanno esacerbazioni moderate con trattamenti a domicilio.

Noi abbiamo ipotizzato che oltre alle caratteristiche di funzionalità polmonare, una condizione di incremento dell'infiammazione sistemica sia correlato all'evenienza di esacerbazioni di BPCO. Abbiamo analizzato i dati di uno studio prospettico di 1 anno in una coorte ben definita di BPCO per definire i fattori predittivi di una riacutizzazione, incluse le riacutizzazioni sia moderate che severe, focalizzando in particolare l'infiammazione sistemica.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

Questo studio è secondario allo studio COSMIC (BPCO e Seretide: uno studio d'intervento e di caratterizzazione multicentrico), un protocollo per studiare gli effetti della sospensione del trattamento degli steroidi in confronto con la terapia di combinazione (ul β_2 -agonista a lunga durata d'azione salmeterolo e lo steroide inalatorio fluticasone) durante un periodo di 1 anno di follow-up.¹⁸ Lo studio COSMIC aveva un disegno multicentrico, randomizzato, in doppio-cieco, a gruppi paralleli. Tutti i pazienti ricevevano una combinazione di salmeterolo (50 µg) e fluticasone (500 µg) due volte al giorno (al mattino ed alla sera) in un inalatore durante un periodo di 3 mesi di run-in. Successivamente, i pazienti erano randomizzati per un periodo di trattamento di 12 mesi con o salmeterolo/fluticasone (SFC) o salmeterolo da solo. Il salbutamolo inalatorio era usato come farmaco al bisogno, gli anticolonergici e le metilxantine erano consentite in dose costante durante lo studio. Dopo il periodo di 3 mesi di run-in, alla randomizzazione sono stati misurati i parametri di infiammazione sistemica assieme ai parametri clinici precedentemente descritti.¹⁸

Pazienti

I criteri di inclusione e di esclusione sono stati precedentemente descritti.¹⁸ In breve, i criteri di inclusione erano i seguenti: età da 40 a 75 anni, storia nota di BPCO, fumatori od ex-fumatori con almeno 10 pacchetti-anno, FEV₁ pre-broncodilatatore da 30 al 70% del teorico, FEV₁/FVC < 88% per i maschi e < 89% per le femmine, reversibilità dopo 400 µg di salbutamolo < 10% del FEV₁ percentuale del teorico. Di rilievo, tutti i pazienti avevano una storia di almeno due riacutizzazioni di BPCO documentate nell'anno precedente l'inclusione nello studio. Sono stati esclusi i pazienti che avevano richiesto corticosteroidi sistemici o antibiotici o ospedalizzazioni per infezioni delle basse vie respiratorie e/o riacutizzazioni di BPCO nei 3 mesi del periodo di run-in. Trecentoquattordici dei pazienti randomizzati sono stati inclusi in questo sottostudio. Sono stati ottenuti le approvazioni dei comitati etici di ogni centro partecipante ed il consenso informato scritto da tutti i pazienti.

Misure

Volumi polmonari statici e dinamici: FEV₁, FVC ed il picco di flusso espiratorio sono stati calcolati dalla curva flusso/volume usando uno spirometro (Masterlab; Jaeger; Würzburg, Germany). L'indice di Tiffeneau è stato calcolato come FEV₁/FVC. I parametri di funzionalità respiratoria sono stati espressi come percen-

tuale dei valori di riferimento.¹⁹ La reversibilità è stata misurata, dopo aver sospeso i broncodilatatori a breve durata per 6 ore ed i β -agonisti a lunga durata per 12 ore, con l'inalazione di 400 μ g di salbutamolo usando un distanziatore; la reversibilità è stata espressa come percentuale del valore del FEV₁ teorico. I volumi polmonari dinamici sono stati misurati prima e 10 minuti dopo la somministrazione di salbutamolo. La capacità funzionale residua (FRC) è stata determinata con il metodo a circuito chiuso, multi-respiro, con diluizione di elio. La capacità di diffusione polmonare per il monossido di carbonio (DLCO) è stata misurata con il metodo del singolo respiro e corretta per il valore di emoglobina con l'equazione di Cotes e coll.²⁰

Riacutizzazioni: Tutte le riacutizzazioni sono state registrate prospetticamente durante il periodo di follow-up di 12 mesi. I sintomi e l'uso di farmaci aggiuntivi e/o i ricoveri ospedalieri sono stati registrati nella cartella del paziente dal medico dello studio. Una riacutizzazione è stata definita come: peggioramento dei sintomi del paziente di tosse, produzione di secrezioni e/o dispnea che richiedeva un cambiamento nei farmaci. Le riacutizzazioni sono state classificate secondo la gravità come moderate o severe. Nel caso di una esacerbazione moderata, è stato indicato un trattamento standardizzato con prednisolone compresse di 30 mg/die per 10 giorni. A giudizio del medico, una riacutizzazione moderata era trattata anche con un ciclo di 10 giorni di antibiotici. Le riacutizzazioni severe richiedevano l'ospedalizzazione, a giudizio del medico.

Marcatori infiammatori: Il sangue è stato raccolto con una provetta contenente etilendiamina acido tetra-acetico (Sherwood Medical; St Louis, MO) ed immediatamente posto in ghiaccio. Il plasma è stato separato dalle cellule ematiche con centrifugazione per 10 min dopo 2 ore dal prelievo in una centrifuga refrigerata (velocità tra 3.000 e 5.000 giri al minuto). Il plasma separato è stato poi centrifugato per 5 min. I campioni di plasma sono stati conservati a -70° C sino all'analisi.

La CRP ad alta sensibilità è stata determinata con immunonefelometria-acceleratore di particelle (BN Prospec; Dade-Behring; Liederbach, Germania). Il limite di determinazione per la CRP ad alta sensibilità era di 175 mg/L (range da 0,175 a 1.100 mg/L), a seconda della diluizione (N Hs CRP, N. catalogo. OQIY 13; reagenti supplementari OUMU; Dade-Behring). I valori di riferimento erano da 0,26 a 7,24 mg/L.²¹ Il fibrinogeno è stato determinato con un analizzatore di coagulazione (Sysmex CA-7000; Dade-Behring) secondo il metodo Clauss e calcolato dai valori plasmatici di etilendiamina acido tetra-acetico. Il range di misura era da 0,3 a 10,0 g/L ed il range di riferimento era da 1,7 a 4,0 g/L. LBP ed i recettori solubili del tumor necrosis factor (TNF) (recettore solubile 55 del TNF [sTNF-R55], recettore solubile 75 del TNF [sTNF-R75]) sono stati misurati tramite metodo di immunoassorbimento enzimatico, come precedentemente descritto.²²

I limiti più bassi di determinazione per l'esame erano di 1 ng/mL per LBP, 40 ng/mL per sTNF-R55 e 70 ng/mL per sTNF-R75. TNF- α è stato determinato con un metodo di immunoassorbimento enzimatico ad alta sensibilità (Quantikine; R&D Systems; Minneapolis, MN), con un limite inferiore di determinazione di 0,5 pg/mL per il TNF- α totale.

Analisi statistica

I valori predittivi dei parametri infiammatori, il sesso, lo stato di fumatore (attuale/precedente), i pacchetti/anno e i parametri di funzionalità respiratoria FEV₁, DLCO e FRC (tutti espressi come percentuale del teorico) sono stati analizzati separatamente per le riacutizzazioni severe e moderate. Anche il numero documentato delle riacutizzazioni moderate e severe durante l'anno prima dello studio è stato analizzato per i valori teorici. La definizione di queste riacutizzazioni è stata la stessa per il periodo di follow-up.

Tabella 1—Caratteristiche basali dei 314 pazienti valutati*

Caratteristiche	Dati
Età, anni	63,2 (7,7)
Sesso maschile	227 (72)
Attuali fumatori	116 (37)
FEV ₁ pre-broncodilatatore, L	1,41 \pm 0,47
FEV ₁ pre-broncodilatatore, % del teorico	48,3 \pm 13,2
FEV ₁ post-broncodilatatore, L	1,56 \pm 0,50
FEV ₁ post-broncodilatatore, % del teorico	52,9 \pm 13,6
Reversibilità del FEV ₁ , % del teorico	4,8 \pm 3,8
FVC, L	3,09 \pm 0,88
DLCO, % del teorico	66,7 \pm 22,1
FRC, L (n = 222)	4,22 \pm 1,21
FRC, % del teorico (n = 222)	125,9 \pm 31,0
FEV ₁ /FVC, %	47,0 \pm 12,4
BMI, Kg/m ²	26,3 \pm 4,3
Riacutizzazioni severe pre-studio†	0 (0-3)
Riacutizzazioni moderate pre-studio†	2 (0-8)

*I dati sono presentati come N. (%), media \pm DS o N. mediana (range).

†Durante l'anno prima dell'entrata nello studio (il totale doveva essere di almeno 2 come criterio di inclusione).

Poiché ci sono stati pochi pazienti (n = 5) con più di una riacutizzazione, le curve di Kaplan-Meier ed i test logaritmici sono stati calcolati per valutare sino alla prima severa riacutizzazione. Il modello di rischio proporzionale di Cox è stato usato per valutare varie variabili simultanee riguardanti il tempo sino alla prima severa riacutizzazione. Molti pazienti hanno avuto più di una riacutizzazione moderata. Quindi, la regressione di Poisson è stata eseguita come analisi primaria per valutare le relazioni tra il tasso annuale di riacutizzazioni moderate durante il periodo di follow-up e le varie variabili (SAS PROC GENMOD; SAS Institute; Cary, NC), accordando la dispersione. I dati delle riacutizzazioni sono stati analizzati sino al tempo di esclusione o al completamento dello studio.

Altre analisi sono state eseguite usando un programma statistico (SPSS per Windows, versione 11.5; SPSS; Chicago, IL). Per eliminare l'influenza delle osservazioni per CRP, TNF- α , sTNF-R55, sTNF-R75 e LBP, questi parametri sono stati trasformati logaritmicamente in tutte le analisi. Sono stati considerati i coefficienti di correlazione di Spearman (r); p = 0,05 (a due code) è stato considerato il limite di significatività in tutte le analisi.

RISULTATI

I dati demografici dei pazienti e le caratteristiche basali sono riassunte nella Tabella 1. Durante il periodo di 1 anno di follow-up, 69 pazienti sono stati esclusi. Questo si è verificato dopo un follow-up medio di 23 settimane. Del gruppo totale di 314 pazienti, un totale di 277 persone-anno è stato analizzato (follow-up medio di 0,88 anni per paziente). Di questi 314 pazienti, 128 pazienti non hanno avuto una riacutizzazione né moderata né severa durante il follow-up; 31 pazienti hanno avuto un totale di 37 severe riacutizzazioni, con un numero per paziente che variava tra 1 e 2.

Centosettantanove pazienti avevano un totale di 374 riacutizzazioni moderate, con il numero per pa-

Tabella 2—Livelli dei mediatori infiammatori nel gruppo totale di pazienti secondo la presenza di riacutizzazioni severe*

Mediatori	Totali (n = 314)	Nessuna severa riacutizzazione (n = 283)	Severe riacutizzazioni (n = 31)	Valore di p†
TNF ng/mL	1,68 (0,69–40,25)	1,64 (0,69–40,25)	1,89 (0,75–7,42)	0,7987
TNF-R55, ng/mL	842,16 (168,85–4922,60)	829,25 (168,85–3794,00)	906,57 (456,73–4922,60)	0,092
TNF-R75, ng/mL	1817,40 (690,47–7329,70)	1811,10 (690,47–7329,70)	1966,00 (1121,20–4054,50)	0,282
CRP, mg/L	3,94 (0,16–83,60)	3,93 (0,16–83,60)	4,12 (0,34–34,50)	0,3985
Fibrinogen, g/L‡	3,45 (1,24–6,10) [n = 269]	3,45 (1,24–5,81) [n = 243]	3,75 (2,86–6,10) [n = 26]	< 0,001
LBP, ng/mL	20,2 (3,03–92,50)	20,0 (3,03–92,50)	21,5 (6,69–68,50)	0,3325

*I dati sono presentati come mediana (range).

†Test di Mann-Whitney per il confronto tra i gruppi con riacutizzazioni severe (si vs no).

‡I dati del fibrinogeno non sono disponibili per 45 pazienti.

ziente che variava da 1 a 10. Nessuna differenza nei tassi di riacutizzazione è stata riscontrata tra i gruppi di trattamento con salmeterolo e SFC rispetto alle riacutizzazioni severe, moderate o al numero totale. Il tasso annuo totale di riacutizzazioni (moderate e severe) era rispettivamente di 1,61 e 1,36 per i gruppi di trattamento salmeterolo e SFC (rapporto del tasso di riacutizzazioni, 1,2; intervallo di confidenza del 95% [IC], da 0,9 a 1,6; $p = 0,23$). Inoltre, nessuna differenza può essere dimostrata tra i due bracci di trattamento sino al tempo della prima riacutizzazione severa o moderata. Poiché non ce n'erano differenze tra i due gruppi, tutte le ulteriori analisi sono state eseguite nei due gruppi di trattamento combinati.

I fumatori avevano una LBP ($p = 0,02$) leggermente più elevata ed un più basso TNF- α ($p = 0,03$) ri-

spetto ai non-fumatori. Non c'erano significative differenze nel fibrinogeno, CRP e recettori solubili del TNF tra i fumatori ed i non-fumatori.

Riacutizzazioni severe

Analisi univariata: La Tabella 2 mostra i livelli dei parametri infiammatori nel gruppo totale, stratificati a seconda dell'evenienza di una severa esacerbazione durante il periodo di trattamento di 1 anno. La Tabella 2 mostra un valore medio di fibrinogeno significativamente più elevato nei pazienti che avevano una riacutizzazione severa. Le curve di Kaplan-Meier con i pazienti raggruppati secondo i livelli medi di fibrinogeno mostravano un incremento delle percentuali di riacutizzazioni con un livello più elevato di fibrinogeno (Figura 1). La regressione univariata di Cox non dimostrava alcuna relazione tra le riacutizzazioni severe e gli altri parametri infiammatori.

Le analisi univariate dei parametri di funzionalità respiratoria mostravano che FEV₁, DLCO e FRC erano tutti significativamente correlati al verificarsi di una esacerbazione severa. La Figura 2 mostra le curve di Kaplan-Meier relative al FEV₁, DLCO e FRC. L'analisi univariata non dimostra alcuna correlazione con BMI, sesso, età o storia di fumo.

È stato riscontrato che l'evenienza di una documentata riacutizzazione severa durante l'anno prima di entrare nello studio era correlata con l'evenienza durante il periodo di follow-up di una riacutizzazione severa. Nel gruppo di 271 pazienti che non avevano avuto precedentemente severe riacutizzazioni, l'8% hanno avuto riacutizzazioni severe durante il follow-up. Questa percentuale era del 27% nel gruppo di 43 pazienti che avevano avuto almeno una riacutizzazione severa precedentemente ($p < 0,001$).

Analisi multivariate: Nella regressione multivariata di Cox dei tre parametri di funzionalità respiratoria FEV₁, DLCO e FRC, è stato riscontrato che FEV₁ e DLCO erano i due principali fattori predittivi indipendenti

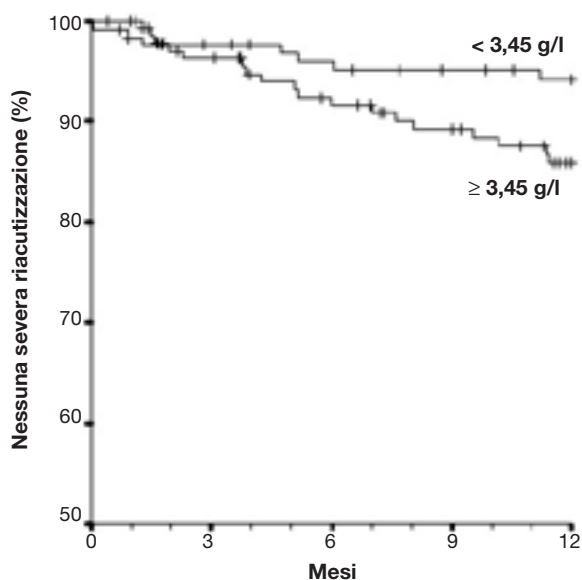


FIGURA 1. Le curve di Kaplan-Meier per il tempo sino alla prima severa riacutizzazione a seconda che i livelli di fibrinogeno fossero al di sotto o al di sopra dei valori mediani. I segni denotano i pazienti che hanno sospeso o completato lo studio; $p = 0,002$.

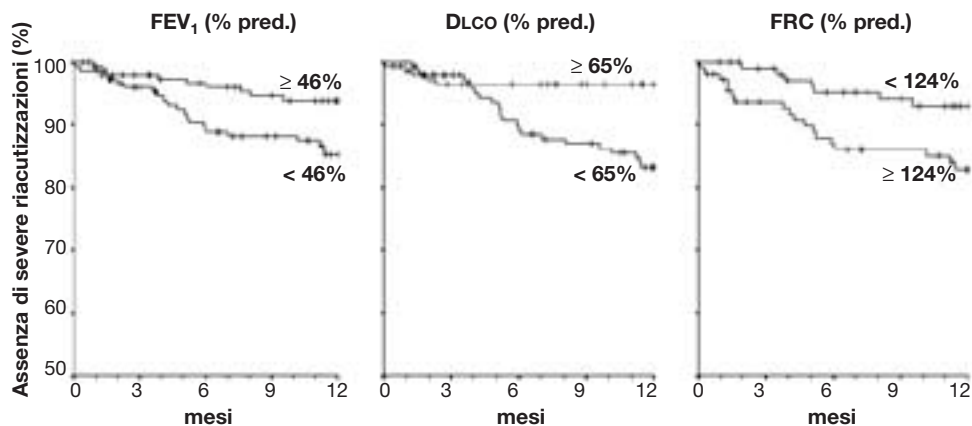


FIGURA 2. Le curve di Kaplan-Meier per il tempo sino alla prima severa riacutizzazione secondo il FEV₁ percentuale del predetto (% pred.) (sotto la mediana del 46% vs sopra, immagine a sinistra), DLCO percentuale del predetto (sotto la mediana del 65% vs sopra, immagine centrale) e FRC percentuale del predetto (sotto la mediana del 124% vs sopra, immagine a destra); p < 0,001 e p = 0,02 rispettivamente.

denti correlati all'evenienza di una riacutizzazione severa. La contemporanea valutazione del livello di fibrinogeno, FEV₁, e DLCO mostrava che questi tre fattori erano tutti significativamente predittivi. Questa analisi inoltre dimostrava che era predittivo anche il numero delle riacutizzazioni severe precedentemente documentato (Tabella 3). Il numero delle precedenti riacutizzazioni moderate non era predittivo (p = 0,13). Nessuno degli altri fattori studiati, incluso il gruppo di trattamento, era di importanza significativa quando queste quattro variabili erano prese in considerazione.

Riacutizzazioni moderate

Analisi univariata: Nell'analisi univariata, nessuno dei parametri infiammatori era significativamente associato con il tempo sino alla prima moderata riacutizzazione; il FEV₁ era l'unico parametro di funzionalità respiratoria associato. La percentuale di pazienti con una riacutizzazione moderata entro i 12 mesi era del 67% nei pazienti con un FEV₁ medio al di sotto del 46% del teorico e del 52% in coloro con

un FEV₁ medio al di sopra del 46% del teorico (p = 0,010). Nessuno dei dati demografici, eccetto il numero di documentate riacutizzazioni moderate durante l'anno prima di entrare nello studio, mostrava un'associazione con il tempo sino alla prima riacutizzazione moderata. Con un incremento nel numero delle precedenti riacutizzazioni moderate, la percentuale dei pazienti che avevano una riacutizzazione moderata aumentava nel periodo di follow-up. La percentuale dei pazienti che avevano una riacutizzazione moderata entro il primo anno era del 56% quando il numero di riacutizzazioni moderate nell'anno precedente era di due o meno (n = 231), del 68% quando il numero di moderate riacutizzazioni nell'anno precedente era di tre (n = 56) e del 76% se il numero delle riacutizzazioni moderate nell'anno precedente era di quattro o più (n = 27) con valore p per trend = 0,005.

Tra i parametri infiammatori misurati, solo il fibrinogeno mostrava un'associazione con il numero di riacutizzazioni moderate nel periodo di follow-up. La regressione univariata di Poisson mostrava che il tasso annuale di riacutizzazioni moderate aumentava

Tabella 3—Analisi di regressione di Cox multivariata per la predizione di una severa riacutizzazione durante il periodo di trattamento di 1 anno

Variabili	Rapporto di rischio	IC del 95%	Valore di p
FEV ₁ , % del teorico	0,57*	0,37–0,87	0,009
DLCO, % del teorico	0,73*	0,57–0,92	0,009
Fibrinogeno	1,77†	1,13–2,78	0,012
Precedenti severe riacutizzazioni	2,36‡	1,33–4,19	0,003

*Per un incremento percentuale di 10 punti.

†Per unità di incremento (grammi per litro).

‡Per evento addizionale nell'anno prima di entrare nello studio.

Tabella 4—Regressione multivariata di Poisson per la predizione del tasso annuale di riacutizzazioni moderate

Variabili	Rapporto di rischio	IC del 95%	Valore di p
FEV ₁ , % del teorico	0,82*	0,72–0,93	0,002
Fibrinogeno	1,19†	1,01–1,39	0,039
Precedenti riacutizzazioni moderate	1,17‡	1,05–1,33	0,007

*Per un incremento percentuale di 10 punti.

†Per unità di incremento (grammi per litro).

‡Per evento addizionale nell'anno prima di entrare nello studio.

con un fattore di 1,2 ($p = 0,042$) per ogni incremento di 1 U (1 g/L) di fibrinogeno. Dei parametri di funzionalità polmonare, solo il FEV₁ basale (percentuale del teorico) era correlato con il numero delle riacutizzazioni moderate. Per ogni incremento del 10%, il tasso annuale si è ridotto del 15% ($p = 0,01$). C'è stata anche una significativa relazione tra il numero delle riacutizzazioni moderate e il numero delle riacutizzazioni moderate durante l'anno di pre-studio ($p < 0,001$) ma non con il numero delle precedenti riacutizzazioni severe ($p = 0,13$).

Analisi multivariate: La simultanea valutazione del FEV₁, del fibrinogeno e del numero di riacutizzazioni pre-studio mostrava che questi tre fattori erano tutti indipendentemente correlati al tasso di insorgenza delle riacutizzazioni moderate (Tabella 4). Il numero delle riacutizzazioni severe pre-studio non era predittivo ($p = 0,45$). I livelli di fibrinogeno non correlavano con il FEV₁ ($r = 0,01$, $p = 0,91$) o con il numero delle riacutizzazioni moderate pre-studio ($r = 0,03$, $p = 0,63$). Per tutte le analisi, i valori di FEV₁ pre-broncodilatatore e post-broncodilatatore correlavano fortemente ($r = 0,95$, $p < 0,001$). Risultati simili nelle analisi per le riacutizzazioni severe e moderate sono stati ottenuti quando era valutato il FEV₁ post-broncodilatatore invece del FEV₁ pre-broncodilatatore.

DISCUSSIONE

Noi abbiamo valutato quali fattori possano predire la riacutizzazione di BPCO ed in particolare il ruolo dell'infiammazione sistemica nell'evenienza di questi eventi acuti. Abbiamo riscontrato che più alti livelli di fibrinogeno sono predittivi in modo significativo per l'evenienza di riacutizzazioni severe così come moderate. Ulteriori fattori predittivi indipendenti per riacutizzazioni severe sono stati FEV₁, DLCO ed il numero delle riacutizzazioni severe pre-studio, mentre il FEV₁ ed il numero di riacutizzazioni moderate pre-studio erano elementi predittivi indipendenti per le riacutizzazioni moderate.

Essendo una misura di funzionalità respiratoria, il FEV₁ è il parametro usato nella pratica clinica per definire la severità della BPCO, indipendentemente dalla sottostante fisiopatologia. Poiché il FEV₁ riflette sia la patologia della parete delle vie aeree sia la perdita degli attacchi alveolari causati dall'enfisema, non sorprende che il FEV₁ sia un importante predittore per le riacutizzazioni. L'evenienza delle riacutizzazioni era significativamente più elevata nei nostri pazienti con un FEV₁ più basso, confermando i dati precedenti.¹⁴ Un recente studio di Pinto-Plata e coll.²³ ha dimostrato che il FEV₁ era significativamente correlato con le variazioni delle citochine

infiammatorie nei pazienti ospedalizzati per una riacutizzazione.

Il fatto che il numero di riacutizzazioni pre-studio sia significativamente predittivo per una riacutizzazione è anche in linea con gli studi precedenti.^{3,14,24} È interessante che il numero di riacutizzazioni severe nell'anno prima di entrare nello studio predice l'evenienza di una severa riacutizzazione ma non di una moderata, mentre il numero di riacutizzazioni moderate nell'anno prima dello studio predice l'evenienza di una riacutizzazione moderata ma non di una severa.

Il fibrinogeno è un reagente in fase acuta ed un fattore di coagulazione ematico, sintetizzato dagli epatociti e rilasciato nella circolazione in risposta all'interleuchina-6. Precedenti studi^{25,26} hanno riportato che i pazienti con BPCO hanno più elevati valori sistemici di fibrinogeno rispetto ai soggetti sani di controllo, indipendentemente dal fumo. Questi livelli aumentano ulteriormente durante le riacutizzazioni di BPCO.⁷ I livelli di fibrinogeno elevati sono stati associati con un ridotto FEV₁ ed un aumentato rischio di BPCO.²⁶ Ancora, in un ampio campione della popolazione generale negli Stati Uniti, sia il fumo che un ridotto FEV₁ erano correlati con una aumentata infiammazione sistemica, misurata con la CRP ed il fibrinogeno.²⁷

Questi riscontri spiegano uno spostamento della bilancia emostatica a favore dell'attivazione della coagulazione nella BPCO. Differenti studi²⁸⁻³² hanno suggerito che la condizione pro-trombotica esiste nella BPCO; altri studi^{25,28,29} hanno dimostrato un incremento dell'attivazione piastrinica nei pazienti con BPCO. È stato dimostrato che i marcatori dell'ipercoagulazione del complesso trombina-antitrombina III, fibrinopeptide A e gli attivatori del plasminogeno inibitore-1 sono significativamente più alti nei pazienti con BPCO rispetto ai soggetti sani di controllo.³⁰ Questo spostamento nella bilancia emostatica può ulteriormente essere alterato durante una riacutizzazione per l'incremento dell'aggregabilità piastrinica come conseguenza delle alterazioni acute negli scambi gassosi.^{31,32} In questo studio, abbiamo esteso le conoscenze riguardanti il fibrinogeno dimostrando che questo fattore coagulativo è un predittore indipendente di una riacutizzazione.

Ulteriori studi prospettici dovrebbero esplorare la relazione tra questi livelli aumentati di fibrinogeno e la possibile correlazione legata alle riacutizzazioni della morbilità tromboembolica e cardiovascolare. Questo è interessante perché il fibrinogeno è stato identificato come un fattore prognostico indipendente per la morbilità cardiovascolare.³³ A questo punto, l'implicazione clinica di questi risultati è limitata perché non è stato riportato alcun intervento che influenzi i livelli di fibrinogeno.

Di rilievo, abbiamo trovato che la DLCO era indi-

pendentemente correlata con l'insorgenza di riacutizzazioni di BPCO severe ma non di quelle moderate. Come possiamo conciliare questa associazione?

La DLCO è un parametro che somma diversi elementi fisiologici, che riflette anomalie del parenchima, variazioni nel letto vascolare o nella sottostante funzione cardiaca. Può essere ipotizzato che i pazienti con una più alterata DLCO sono predisposti ad un più severo peggioramento della condizione fisica^{34,35} e così anche all'ospedalizzazione per una riacutizzazione.³⁶ Le alterazioni della DLCO possono essere considerate come un segno indiretto della distruzione parenchimale come nei pazienti che si sottopongono ad un intervento chirurgico di riduzione volumetrica ed al trapianto.³⁷ Soprattutto in questi pazienti, i progressivi cambiamenti infiammatori sono stati associati con una più severa alterazione della funzione polmonare.³⁸ Futuri studi prospettici dovrebbero esplorare le differenze nel tipo di riacutizzazione in pazienti con BPCO con differenti alterazioni della funzionalità respiratoria per delineare meglio i fenotipi specifici di BPCO.

Una potenziale carenza di questo studio è che i dati erano originariamente raccolti per un altro proposito. In questo studio non era stato fatto un calcolo di potenza per studiare il confronto tra trattamenti con o senza corticosteroidi inalatori a riguardo del tasso di riacutizzazioni. Gli effetti favorevoli dei corticosteroidi non possono essere esclusi per l'ampio IC del 95% del tasso di esacerbazioni. La misura dei marcatori di infiammazione è stata eseguita quando tutti i pazienti erano in una condizione stabile e tutti i pazienti avevano usato steroidi inalatori e β_2 -agonisti a lunga durata d'azione per 3 mesi. Pertanto, può essere dedotto che i nostri pazienti erano stabili al massimo quando i parametri dell'infiammazione sistemica sono stati misurati.

Ultimo, ma non meno importante, è importante realizzare che questi risultati possono non essere applicabili a tutta la popolazione dei pazienti con BPCO. I pazienti in questo studio sono stati selezionati per due o più riacutizzazioni nell'anno precedente. I risultati di questo studio possono pertanto essere limitati ad un sottogruppo di pazienti con frequenti riacutizzazioni.

Questo studio prospettico nei pazienti con BPCO, inizialmente selezionati sulla base dell'insorgenza di almeno due riacutizzazioni nell'anno precedente l'entrata nello studio, indica che la limitazione delle vie aeree, così come il fibrinogeno come marcatore dell'infiammazione sistemica, sono correlati con un più elevato numero di riacutizzazioni sia moderate che severe. I pazienti con una alterata DLCO avevano un più elevato rischio di ospedalizzazione per una riacutizzazione. Questo studio dimostra che dietro un'alterazione della funzione polmonare, l'infiamma-

zione sistemica manifestata da elevati livelli di fibrinogeno è identificata come un fattore di rischio indipendente per le riacutizzazioni di BPCO. L'attenuazione dell'infiammazione sistemica può offrire nuove prospettive nella gestione dei pazienti con BPCO per ridurre l'entità delle riacutizzazioni.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Rutten van Molken MP, Postma MJ, Joore MA, et al. Current and future medical costs of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands. *Respir Med* 1999; 93:779-787
- 2 Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1218-1224
- 3 Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1418-1422
- 4 Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease: the SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-967
- 5 Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1646-1652
- 6 Dev D, Wallace E, Sankaran R, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998; 92:664-667
- 7 Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000; 84:210-215
- 8 Schols AM, Buurman WA, Staal van den Brekel AJ, et al. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:819-824
- 9 Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001; 56:721-726
- 10 Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, et al. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:446-452
- 11 Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, et al. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57:759-764
- 12 Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:358-364
- 13 Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005; 128:1995-2004
- 14 Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: eFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1002-1007

- 15 Kessler R, Faller M, Fourgaut G, et al. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:158–164
- 16 Soler N, Torres A, Ewig S, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498–1505
- 17 Oostenbrink JB, Rutten-van Molken MP. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med* 2004; 98:883–891
- 18 Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. *Thorax* 2005; 60:480–487
- 19 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows: report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal: official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:5–40
- 20 Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, et al. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity): Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal; official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1993; 16:41–52
- 21 Rothkrantz-Kos S, Bekers O, Gubbels A, et al. Evaluation of two new high-sensitivity methods for C-reactive protein. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:398–405
- 22 Kuijpers TW, Hakkert BC, Hoogerwerf M, et al. Role of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and platelet-activating factor in neutrophil adherence to IL-1-prestimulated endothelial cells: endothelial leukocyte adhesion molecule-1-mediated CD18 activation. *J Immunol* 1991; 147:1369–1376
- 23 Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131:37–43
- 24 Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131:1058–1067
- 25 Davi G, Basili S, Vieri M, et al. Enhanced thromboxane biosynthesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the Chronic Obstructive Bronchitis and Haemostasis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1794–1799
- 26 Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, et al. Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1008–1011
- 27 Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005; 127:558–564
- 28 Ferroni P, Basili S, Martini F, et al. Soluble P-selectin as a marker of platelet hyperactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Investig Med* 2000; 48:21–27
- 29 Nenci GG, Berrettini M, Todisco T, et al. Enhanced plasma β -thromboglobulin in hypoxemia: effect of dipyridamole. *N Engl J Med* 1981; 304:1044
- 30 Ashitani J, Mukae H, Arimura Y, et al. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med* 2002; 41:181–185
- 31 Wedzicha JA, Syndercombe-Court D, Tan KC. Increased platelet aggregate formation in patients with chronic airflow obstruction and hypoxaemia. *Thorax* 1991; 46:504–507
- 32 Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxaemia. *Thorax* 1988; 43:61–64
- 33 Danesh J, Lewington S, Thompson SG, et al. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294:1799–1809
- 34 Pauwels RA, Buist AS, Ma P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD); executive summary. *Respir Care* 2001; 46:798–825
- 35 Rodriguez Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117:398s–401s
- 36 Vermeeren MA, Schols AM, Wouters EF. Effects of an acute exacerbation on nutritional and metabolic profile of patients with COPD. *Eur Respir J* 1997; 10:2264–2269
- 37 Park KJ, Bergin CJ, Clausen JL. Quantitation of emphysema with three-dimensional CT densitometry: comparison with two-dimensional analysis, visual emphysema scores, and pulmonary function test results. *Radiology* 1999; 211:541–547
- 38 Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645–2653