



# Attivazione neuromorale e legame con le manifestazioni sistemiche delle malattie polmonari croniche\*

Stefan Andreas, MD; Stefan D. Anker, MD, PhD; Paul D. Scanlon, MD; Virend K. Somers, MD, PhD

La BPCO è una delle principali cause di morte e disabilità al mondo. Il trattamento della BPCO migliora la funzionalità polmonare ma difficilmente rallenta il costante declino della malattia o riduce la mortalità. Nella BPCO, si possono riscontrare numerose alterazioni al di fuori del polmone. Queste comprendono l'infiammazione sistemica, la cachessia e la disfunzione della muscolatura scheletrica. Perciò, la BPCO è stata definita una malattia sistemica. Dati convincenti dimostrano che la BPCO causa attivazione neuromorale. In base alle conoscenze precedenti derivate dall'insufficienza cardiaca cronica ed da altre malattie caratterizzate da attivazione neuromorale, suggeriamo che le conseguenze negative di quest'ultima, cioè l'infiammazione, la cachessia, gli effetti sulla ventilazione e la disfunzione della muscolatura scheletrica, diano origine ad un circolo vizioso che contribuisce alla patogenesi della BPCO e che può implicare la disfunzione dei muscoli respiratori così come l'infiammazione sistemica. Questo concetto può aiutare a spiegare ulteriormente l'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con BPCO. Attualmente, poco si conosce sugli effetti dei trattamenti diretti sull'attivazione neuromorale e la BPCO. Man mano che questo aspetto della BPCO diventerà più conosciuto, le nuove acquisizioni potranno indirizzare verso nuovi approcci terapeutici.

(CHEST Edizione Italiana 2005; 4:61-68)

**Parole chiave:** sistema nervoso autonomo; cachessia; BPCO; muscolo

**L**a BPCO è una delle principali cause di morte e disabilità al mondo ed il peso di questo disturbo continuerà ad aumentare nel corso dei prossimi decenni. Il trattamento della BPCO migliora la funzionalità polmonare ma difficilmente rallenta il costante declino della malattia e riduce la mortalità.<sup>1</sup> Oltre alla caratteristica patologia polmonare della BPCO, al di fuori del polmone si possono ritrovare numerose alterazioni. Queste comprendono l'infiammazione siste-

mica, la cachessia, la disfunzione della muscolatura scheletrica, così come le alterazioni cardiovascolari ed osteoscheletriche. Perciò, la BPCO è stata definita una malattia muscolare<sup>2</sup> e sistemica.<sup>3</sup>

Gli sforzi per meglio definire gli effetti sistemici della malattia rappresentano una delle priorità della ricerca sulla BPCO del National Heart, Lung and Blood Institute.<sup>4</sup> Nel Lung Health Study,<sup>5</sup> su circa 6000 soggetti con BPCO lieve-moderata, la maggior parte sono deceduti per malattie cardiovascolari piuttosto che per BPCO. La riduzione della mortalità dei pazienti con BPCO può essere rivolta anche alla prima causa piuttosto che esclusivamente alla seconda. Qui discutiamo dei dati che dimostrano che la BPCO causa una profonda attivazione neuromorale, che può essere poi collegata agli effetti sistemici come l'infiammazione, la cachessia e la disfunzione della muscolatura scheletrica così come del diaframma. Riassumiamo queste informazioni per poi esporre la tesi di come l'attivazione neuromorale possa contribuire alla patogenesi della BPCO. Cosa più importante, a questo proposito si parla anche di nuove possibili strategie terapeutiche.

\*Dal Dipartimento di Cardiologia e Pneumologia (Dott. Andreas), Georg-August-University, Göttingen, Germania; Dipartimento di Medicina Cardiaca (Dott. Anker), National Heart & Lung Institute, Londra, UK; e Divisioni di Pneumologia e Terapia Intensiva (Dott. Scanlon) e Malattie Cardiovascolari (Dott. Somers), Mayo Clinic, Rochester, MN.

Manoscritto ricevuto il 19 gennaio 2005; revisione accettata il 10 giugno 2005.

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

Corrispondenza: Stefan Andreas, MD, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, George-August-Universität Göttingen, Robert-Koch-Strasse 40, 37075 Göttingen, Germany; e-mail: [Sandreas@med.uni-goettingen.de](mailto:Sandreas@med.uni-goettingen.de).

(CHEST 2005; 128:3618-3624)

### *Attivazione simpatica periferica*

Attraverso la microneurografia del nervo peroneale, recentemente sono state ottenute le prove dirette di una marcata attivazione simpatica periferica in pazienti con BPCO ed ipossiemia.<sup>6</sup> Rispetto a soggetti sani di controllo di età e sesso corrispondenti, l'attività del nervo simpatico muscolare era due volte più elevata nei soggetti malati. Questi risultati non possono essere giustificati dalla terapia concomitante.<sup>6</sup>

### *Attivazione simpatica cardiaca*

Volterrani e colleghi<sup>7</sup> furono i primi a studiare la variabilità della frequenza cardiaca in termini di tempo e frequenza in pazienti con BPCO. I loro 31 pazienti BPCO normossiemicici mostravano una ridotta variabilità della frequenza cardiaca con un'elevata componente ad alta frequenza durante la respirazione normale e controllata, rispetto ai soggetti di controllo. Ciò non poteva essere attribuito, poiché assente, al danno ipossico neuronale.<sup>7</sup> Scavini e colleghi<sup>8</sup> hanno esaminato pazienti BPCO senza segni di danno ipossico neuronale in cui erano stati sospesi tutti i farmaci 24 h prima dello studio. Essi hanno riscontrato nei pazienti una ridotta variabilità della frequenza cardiaca con ridotte componenti a bassa e ad alta frequenza rispetto ai soggetti di controllo. L'ossigeno ha in parte annullato tale alterazione.<sup>8</sup> Risultati simili sono stati riportati da Bartels e colleghi,<sup>9</sup> sebbene nel loro studio non fosse stato incluso un gruppo di controllo.

Nei pazienti con deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina si può riscontrare una ridotta variabilità della frequenza cardiaca rispetto ai soggetti di controllo.<sup>10</sup> La variabilità della frequenza cardiaca presenta una correlazione con il FEV<sub>1</sub> e con la prognosi (cioè probabilità di decesso o di essere messi in lista per trapianto polmonare). I pazienti con deficit di  $\alpha_1$ -antitripsina ma senza segni di patologia polmonare mostrano una normale variabilità della frequenza cardiaca.<sup>10</sup> Una riduzione di quest'ultima è anche evidente nella risposta a differenti stimoli, come la manovra di Valsalva in pazienti con BPCO.<sup>11,12</sup> In uno studio,<sup>13</sup> sono stati esaminati pazienti con alterazioni ventilatorie da cause extrapolmonari. Come negli studi sulla BPCO, è stata notata una ridotta variabilità della frequenza cardiaca.

In complesso, i dati sulla variabilità della frequenza cardiaca dimostrano chiaramente un alterato controllo autonomo. Già da diversi anni è notorio il riscontro di un'elevata frequenza cardiaca in pazienti con BPCO ed essa non può essere unicamente attribuita ai farmaci.<sup>6,8-10,14,15</sup> Piuttosto, è meglio ri-

feribile all'attivazione simpatica cardiaca che si riscontra nella BPCO, per i noti effetti cronotropi positivi.

### *Attivazione neuroumorale sistemica*

In 11 pazienti normossiemicici con enfisema avanzato all'ultimo stadio le concentrazioni di noradrenalina plasmatica erano due volte maggiori rispetto agli 11 soggetti di controllo sani.<sup>15</sup> In un reparto di emergenza, i pazienti con riacutizzazione di BPCO avevano concentrazioni più alte di noradrenalina rispetto ai pazienti con riacutizzazione d'asma.<sup>16</sup> Il trattamento e le variazioni emogasanalitiche non influenzavano significativamente le concentrazioni di noradrenalina.<sup>16</sup> Ventotto pazienti con BPCO non ipossiemicici presentavano ridotti depositi di 123I-metaiodobenzilguanidina nel miocardio del ventricolo sinistro.<sup>17</sup> Questo dato, insieme all'aumentata concentrazione di noradrenalina plasmatica riscontrata in questi pazienti,<sup>17</sup> suggerisce un'aumentata attivazione neuroumorale sistemica con un aumentato turnover della noradrenalina miocardica.<sup>17</sup> In un altro studio,<sup>18</sup> sono stati valutati 12 pazienti BPCO con ipossiemia. L'escrezione urinaria di noradrenalina correlava positivamente con il tempo trascorso di notte con saturazione arteriosa d'ossigeno < 85%; tuttavia, la noradrenalina urinaria non variava significativamente dopo terapia con ossigeno a lungo termine, tranne in un sottogruppo con ipossiemia notturna grave.

L'attività plasmatica della renina e la concentrazione plasmatica di aldosterone sono elevate nei pazienti BPCO ipossiemicici.<sup>19-21</sup> L'attivazione del sistema renina-angiotensina è particolarmente marcata in pazienti con eritrocitosi secondaria<sup>22</sup> e si associa a ritenzione di sodio ed edemi periferici. In uno studio a breve termine<sup>20</sup> su pazienti BPCO ipossiemicici ed ipertensione polmonare, il blocco dei recettori dell'angiotensina ha ridotto le resistenze vascolari sistemiche e polmonari ed ha aumentato la gittata cardiaca. Nella BPCO, la disfunzione autonoma, valutata attraverso la variabilità della frequenza cardiaca, può essere collegata alla ritenzione di sodio e di acqua.<sup>23</sup> Non è stato dimostrato che l'ipercapnia svolga un ruolo importante nella modulazione del sistema renina-angiotensina.<sup>24</sup>

Nei pazienti con BPCO, vi sono quindi sufficienti prove di aumento del traffico nervoso simpatico, di elevate concentrazioni di catecolamine, come anche di attivazione del sistema renina-angiotensina. Non costituisce una sorpresa data la forte interazione reciproca fra angiotensina e sistema nervoso simpatico<sup>25</sup> inoltre tutto ciò è stato descritto anche in pazienti con scompenso cardiaco. In realtà, il termine *attivazione neuroumorale* è stato coniato per descrivere tale associazione.<sup>26</sup>

Non viene ben riconosciuta l'importanza dell'attivazione neuromorale nella BPCO ed anzi, in prospettiva di ricerca, essa è relativamente trascurata. Inizialmente, nei pazienti con BPCO l'alterata risposta della frequenza cardiaca a diverse manovre veniva spiegata con la polineuropatia autonoma.<sup>11</sup> Stein e coll.<sup>10</sup> furono fra i primi ad interpretare, nei loro pazienti con malattia ostruttiva polmonare, l'alterata variabilità della frequenza cardiaca come prova di attivazione simpatica. Che il concetto di attivazione neuromorale nella BPCO non fosse stato riconosciuto prima può essere comprensibile per le difficoltà inerenti alla misurazione dell'attivazione neuromorale nell'uomo. La variabilità della frequenza cardiaca è semplice da valutare nei soggetti con ritmo sinusale. Tuttavia, sebbene essa si correli in maniera inesatta con l'attività parasimpatica, è nella migliore delle ipotesi un marker puro di attività simpatica.<sup>27</sup> La concentrazione di noradrenalina plasmatica ha scarsa correlazione con il rilascio di noradrenalina dato che essa viene influenzata significativamente dal suo turnover e dalla sua clearance. I metodi più validi per valutare l'attività simpatica sono la microneurografia e lo spillover di noradrenalina. Questi metodi sono risultati cruciali per i recenti progressi sulla comprensione del sistema nervoso autonomo. Tuttavia, sono anche invasivi, impegnativi ed intensivi e non possono essere facilmente applicati ad ampie coorti di pazienti.

#### POSSIBILI MECCANISMI DI ATTIVAZIONE NEUROMORALE NELLA BPCO

La dispnea, il drive respiratorio motorio e il controllo autonomo sono strettamente legati anatomicamente e funzionalmente all'interno del tronco encefalico. Nello specifico, la percezione del disagio respiratorio viene rappresentata nell'area d'integrazione sensitivo-motoria del sistema limbico che governa il controllo autonomo,<sup>28</sup> e il drive respiratorio motorio centrale è legato alle efferenze simpatiche centrali del tronco dell'encefalo.<sup>29</sup> Queste interazioni centrali confermano che, nella BPCO, la dispnea e l'aumentato drive respiratorio possono essere collegati fisiopatologicamente all'aumentata attivazione simpatica, sebbene la complessità delle interazioni all'interno del SNC rendano difficile distinguere chiaramente la causa dall'effetto.

Inoltre, la BPCO si associa con parecchi disturbi dell'omeostasi che possono causare direttamente attivazione simpatica. Fra questi meccanismi che contribuiscono con probabilità all'attivazione neuromorale nella BPCO, l'ipossiemia e gli ergoriflessi sono fra i più importanti. L'uso di farmaci  $\beta$ -agonisti, l'obesità<sup>30</sup> ed il fumo di sigaretta potrebbero avere un loro ruolo in alcuni pazienti.

#### *Ipossiemia e ipercapnia*

È noto da tempo che l'ipossia cronica scatena uno stato iperadrenergico (per un resoconto vedere Hansen e Sander<sup>31</sup>). L'esposizione all'ipossia acuta aumenta anche le misure microneurografiche di attività simpatica.<sup>32</sup> Studi<sup>31,33</sup> su soggetti sani hanno mostrato che in seguito ad ipossia, l'attivazione simpatica è significativa e duratura e compensa il meccanismo della vasodilatazione ipossica. Nella BPCO, vi è prova di attivazione simpatica anche nei pazienti normossiemi, <sup>7,15,17</sup> e l'emogasanalisi diurna non si correla con lo stato di attivazione simpatica.<sup>6</sup> È tuttavia possibile che l'ipossiemia notturna possa contribuire all'attivazione simpatica diurna, come nei pazienti con apnea ostruttiva.<sup>34</sup> Sebbene anche l'ipercapnia acuta<sup>32</sup> determini attivazione simpatica, non ci sono dati che suggeriscono un ruolo dell'ipercapnia cronica nel spiegare l'accentuato drive simpatico nella BPCO.

#### *I metaboliflessi muscolari*

Durante un'intensa attività contrattile del muscolo scheletrico vengono rilasciati radicali liberi dell'ossigeno e prodotti del metabolismo ischemico,<sup>35,36</sup> quindi attivate le afferenze eccitatorie simpatiche. Di conseguenza, la contrazione da affaticamento ripetuto dei muscoli respiratori nell'uomo sano determina una manifesta eccitazione simpatica mediata da metaboliflessi.<sup>37,38</sup> Non è stata ancora studiata la rilevanza di questo aspetto del controllo circolatorio nervoso nella BPCO, ma il rimodellamento<sup>39</sup> ed il danno diaframmatico<sup>40</sup> possono essere presenti in pazienti con BPCO. Quindi, esistono abbastanza precedenti per aspettarsi, nella BPCO, un certo grado di attivazione simpatica mediata da metaboliflessi.

#### *Riflesso di insufflazione polmonare*

Anche i riflessi di insufflazione polmonare mediati dalle afferenze vagali polmonari possono modulare l'attività simpatica ed è stato visto che governano la modulazione intra-respiro dell'attività del nervo simpatico muscolare, com'è stato possibile valutare attraverso la microneurografia durante la respirazione tranquilla.<sup>41</sup> In pazienti con scompenso cardiaco cronico, l'attivazione simpatica è correlata alla riduzione del volume corrente così come ad un ridotto effetto inibitorio sul simpatico del riflesso di insufflazione polmonare.<sup>42</sup> Inoltre, la respirazione lenta aumenta la sensibilità del baroriflesso arterioso in questi pazienti.<sup>43</sup> Sebbene non ci sia un'evidenza diretta, sembra quindi possibile che un alterato riflesso di insufflazione polmonare medi l'attivazione simpatica nella BPCO.

## *Il baroriflesso*

Nei pazienti con BPCO la sensibilità del baroriflesso è ridotta.<sup>9,12,44,45</sup> I baroriflessi arterioso e cardiopolmonare influenzano fortemente l'attività simpatica nei soggetti sani e possono contribuire alla patogenesi dello scompenso cardiaco e dell'ipertensione arteriosa, in parte per il ruolo permissivo di una male adattata attivazione simpatica in queste condizioni patologiche.

### CONSEGUENZE DELL'ATTIVAZIONE NEUROUMORALE: PRECEDENTI DALL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA E ALTRE MALATTIE CARATTERIZZATE DA ATTIVAZIONE NEUROUMORALE

Nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica, l'iperattività simpatica gioca un ruolo centrale nella progressione della malattia e nella scarsa prognosi. L'attivazione simpatica si associa con: aumento della frequenza respiratoria, aumentata ventilazione dello spazio morto e dispnea da sforzo,<sup>46,47</sup> alterata funzione endoteliale con ridotta vasodilatazione indotta dall'esercizio nel muscolo scheletrico, riduzione nel numero delle fibre muscolari di tipo I (lente, di resistenza), danno ed apoptosi dei miocardiociti e squilibrio catabolico/anabolico con distruzione muscolare e lipolisi.<sup>48,49</sup> I pazienti con insufficienza cardiaca cronica e cachessia mostrano un anormale controllo dei riflessi dei sistemi cardiovascolare e respiratorio.<sup>50</sup>

Nell'insufficienza cardiaca cronica, le strategie terapeutiche che puntano a ridurre l'attivazione neuroumorale attraverso gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, gli antagonisti del recettore dell'angiotensina, i  $\beta$ -bloccanti e lo spironolattone hanno anche migliorato la qualità della vita e ridotto la morbilità e la mortalità.<sup>51</sup> Anche in diverse altre malattie come: apnea ostruttiva notturna, ipertensione arteriosa, ipertensione arteriosa polmonare, obesità, fumo di sigaretta, anemia, ascite ed ustioni gravi, o il disallenamento, l'attivazione neuroumorale gioca un ruolo fisiopatologico importante.<sup>34</sup> Inoltre le strategie terapeutiche volte a ridurre l'attività neuroumorale possono migliorare la storia naturale di alcune di queste malattie. Tuttavia ciò non è stato confermato nella BPCO.

### POTENZIALI IMPLICAZIONI DELL'ATTIVAZIONE NEUROUMORALE NELLA BPCO

Sintomi come la mancanza di fiato e l'affaticamento sono insolitamente comuni nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e in quelli con BPCO.<sup>52</sup> Gli effetti indesiderati che accompagnano l'attivazione neuroumorale nello scompenso cardiaco possono

essere anche la mancanza di fiato, l'affaticamento, la cachessia e altre stigmate che caratterizzano la fisiopatologia della BPCO.<sup>52</sup>

Quanto proposto non sostituisce i ben noti aspetti della storia naturale della BPCO, come l'infiammazione delle vie aeree per inalazione di sostanze dannose, il danno polmonare dovuto allo squilibrio di proteasi ed antiproteasi, lo stress e il danno ossidativo, l'infiammazione sistemica e la predisposizione genetica alla BPCO.<sup>2,31,53</sup> L'attivazione neuroumorale nella BPCO può completare questi meccanismi patologici e contribuire non solo al declino della funzione respiratoria ma anche all'intolleranza all'esercizio, alla scarsa qualità della vita e all'aumento della mortalità per tutte le cause, in particolare morbilità e mortalità legate a malattie cardiovascolari.

### *Disfunzione dei muscoli scheletrici e respiratori*

I sintomi e la prognosi dei pazienti con BPCO sono legati alla disfunzione della muscolatura scheletrica.<sup>54</sup> In realtà, la BPCO viene considerata in parte come una malattia muscolare,<sup>2</sup> e sono stati ritrovati mediatori infiammatori responsabili di atrofia muscolare.<sup>3,55</sup> Come discusso in precedenza, l'attivazione neuroumorale causa ed aggrava la disfunzione della muscolatura scheletrica striata. Ci sono prove che ciò si può verificare anche nella BPCO.<sup>15</sup> Il diaframma, come muscolo striato, è cruciale per la respirazione. Qualunque effetto negativo sulle proprietà contrattili del diaframma, che si trova già in posizione di svantaggio meccanico nella BPCO, sarebbe dannoso per la ventilazione e potenzialmente anche per gli scambi gassosi. Negli studi precedenti non sono stati affrontati in maniera specifica gli effetti dell'attivazione simpatica sul diaframma o i muscoli accessori. Tuttavia, è ragionevole speculare che gli effetti negativi dell'attivazione simpatica sulla funzionalità del muscolo scheletrico si possano applicare anche al diaframma ed ai muscoli respiratori accessori.

### *Cachessia, infiammazione sistemica e leptina*

I pazienti con BPCO avanzata spesso soffrono di cachessia.<sup>53</sup> La riduzione del peso corporeo e specialmente della massa muscolare, predice la mortalità nella BPCO.<sup>38,53,54,56</sup> La cachessia non si può spiegare unicamente con la riduzione dell'assunzione di cibo, l'aumento del consumo energetico a causa della patologia polmonare o del trattamento con  $\beta$ -agonisti.<sup>57</sup> Dipende con maggiore probabilità dagli effetti dell'infiammazione sistemica cronica e dalla leptina circolante.<sup>53,56</sup> La nostra conoscenza dell'impatto del sistema nervoso autonomo sull'infiammazione sistemica e sull'immunità deriva da due osservazioni: primo, modelli animali mostrano

che vi è un forte effetto del sistema nervoso autonomo sulla regolazione delle risposte infiammatorie sistemiche alle endotossine o ad altri stimoli.<sup>58,59</sup> Secondo, precedenti dallo scompenso cardiaco congestizio e da altre malattie caratterizzate da attivazione simpatica indicano una stretta relazione tra attivazione simpatica ed infiammazione sistemica.<sup>48</sup> La stimolazione vagale, che in questo caso può essere considerata un trattamento antinfiammatorio<sup>60</sup> ha migliorato notevolmente la sopravvivenza in ratti con insufficienza cardiaca.<sup>61</sup> Inoltre, l'elevata attività del sistema nervoso simpatico muscolare contribuisce alla perossidazione lipidica e perciò alla ridotta tendenza all'aumento di peso.<sup>62</sup>

Studi su animali<sup>55</sup> indicano un legame tra citochine infiammatorie, leptina e cachessia. In pazienti con BPCO, la ridotta funzione polmonare si associa con una varietà di marker infiammatori sistemici. Non è completamente chiaro se l'intenso processo infiammatorio nelle vie aeree si riversi nella circolazione sistemica o l'infiammazione sistemica aumenti il danno delle vie aeree.<sup>55,56</sup> I livelli circolanti di leptina dipendono dalla quantità di tessuto adiposo e la leptina riduce l'assunzione di cibo, il metabolismo lipidico ed aumenta la termoregolazione.<sup>63</sup> I livelli di leptina si correlano strettamente con le concentrazioni di proteina C-reattiva nei soggetti normali<sup>64</sup> inoltre nei pazienti BPCO enfisematosi Schols e coll.<sup>56</sup> hanno trovato una correlazione significativa tra il recettore del tumor necrosis factor e la leptina plasmatica. È interessante che l'ipossia induca il promotore del gene della leptina,<sup>65</sup> e il sistema nervoso simpatico e parasimpatico non sono solo coinvolti nella mediazione degli effetti della leptina ma possono anche avere un ruolo nei confronti dei livelli circolanti di leptina in pazienti con BPCO.<sup>63</sup> Quindi, vi è una complessa interazione tra infiammazione, leptina e sistema nervoso autonomo nel determinismo di cachessia e distruzione del muscolo scheletrico nei pazienti con BPCO.

#### *Flusso sanguigno polmonare e broncocostrizione*

L'aumentata attività delle efferenze simpatiche polmonari causa costrizione dei vasi arteriosi polmonari ed in particolare di quelli venosi.<sup>66,67</sup> Quindi, l'attivazione neuromorale nella BPCO potrebbe contribuire all'ipertensione polmonare.

Il polmone esprime la più alta densità di  $\beta$ -adrenocettori di tutti gli organi. L'esposizione a lungo termine alla noradrenalina comporta la down-regulation e la ridotta espressione dell'RNA messaggero dei recettori  $\beta$ -adrenergici polmonari nelle cavie.<sup>68</sup> In un altro modello animale,<sup>69</sup> l'elevato rilascio di noradrenalina plasmatica che accompagna l'attivazione simpatica dovuta alla legatura dell'aorta ha

indotto la down-regulation dei recettori  $\beta$ -adrenergici polmonari, la riduzione dell'attività dell'adenilato ciclasi e, quindi, della broncodilatazione mediata dall'adenosin monofosfato ciclico. Perciò, si può speculare che l'attivazione simpatica potrebbe favorire la broncocostrizione.<sup>69,70</sup>

#### *Aumentato rischio cardiovascolare*

Negli studi epidemiologici, la BPCO rappresenta un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari. Anche una modesta riduzione del volume espiratorio forzato incrementa il rischio di malattia cardiaca ischemica, ictus, fibrillazione atriale e morte cardiaca improvvisa da due a tre volte, indipendentemente da altri fattori di rischio, compreso il fumo.<sup>71,72</sup> In realtà, la funzione polmonare è un predittore di mortalità migliore rispetto ai fattori di rischio cardiaci noti come il colesterolo sierico.<sup>72</sup> Date le connotazioni negative dell'attivazione neuromorale su morbilità e mortalità cardiovascolare come già osservato in precedenza, è ragionevole ipotizzare che l'attivazione neuromorale nella BPCO espone i pazienti con BPCO ad un aumentato rischio cardiovascolare. L'infiammazione sistemica così come si evince dagli alti livelli di proteina C-reattiva potrebbe contribuire ulteriormente al rischio cardiovascolare nella BPCO.<sup>72</sup>

#### CONCLUSIONI

Abbiamo presentato delle prove che supportano l'attivazione neuromorale in pazienti con BPCO. In base ai precedenti dallo scompenso cardiaco cronico e da altre malattie caratterizzate da attivazione neuromorale, suggeriamo che le ben note conseguenze negative dell'attivazione neuromorale, cioè infiammazione, cachessia, effetti sulla ventilazione e disfunzione della muscolatura scheletrica, diano origine al circolo vizioso che contribuisce alla patogenesi della BPCO, che implica la disfunzione dei

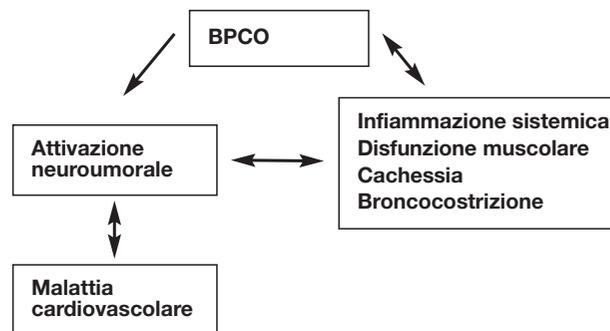


FIGURA 1. Schema del circolo vizioso proposto che mette in rapporto l'attivazione neuromorale in pazienti con BPCO.

muscoli respiratori e l'infiammazione sistemica. Questo concetto può aiutare a spiegare ulteriormente l'aumentata morbilità e mortalità cardiovascolare nei pazienti con BPCO (Figura 1).

Particolarmente rilevante, tuttavia, è che un'importante componente della terapia della BPCO è rappresentata dalla modulazione del tono autonomo, attraverso sia l'attivazione del recettore  $\beta$ -adrenergico che l'inibizione vagale. Mentre i benefici sui sintomi sono dovuti al miglioramento della funzione polmonare, le attuali formulazioni terapeutiche non riducono la mortalità ed inoltre causano effetti collaterali sistemici significativi, particolarmente cardiaci. Attualmente sembrano inappropriati alcuni approcci alternativi per il trattamento della BPCO (per esempio l'utilizzo dei  $\beta$ -bloccanti), ma forse non più di quanto i  $\beta$ -bloccanti non fossero 20 anni fa nell'insufficienza cardiaca. In realtà, il  $\beta$ -blocco cronico cardioselettivo è notevolmente ben tollerato.<sup>73</sup> Attualmente, poco si conosce sull'effetto di tali trattamenti sull'attivazione neuromotoria e la BPCO. Ma man mano che questo aspetto della BPCO verrà meglio conosciuto, e che i farmaci diventeranno più bersaglio-specifici, le nuove acquisizioni potranno indirizzare verso nuovi approcci terapeutici. Tuttavia, benché a tale riguardo siano disponibili alcuni dati, dobbiamo riconoscere che essi sono limitati. Sono quindi necessari trial randomizzati controllati per studiare end point misurabili come l'attivazione simpatica, la qualità della vita, la funzione polmonare, i ricoveri ospedalieri e la mortalità.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1 Croxton TL, Weinmann GG, Senior RM, et al. Clinical research in chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1142-1149
- 2 Reid MB. COPD as a muscle disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1101-1102
- 3 Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease: 5. Systemic effects of COPD. *Thorax* 2002; 57:1067-1070
- 4 Croxton TL, Weinmann GG, Senior RM, et al. Future research directions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:838-844
- 5 Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:333-339
- 6 Heindl S, Lehnert M, Criée CP, et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:597-601
- 7 Volterrani M, Scalvini S, Mazzuero G, et al. Decreased heart rate variability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1994; 106:1432-1437
- 8 Scalvini S, Porta R, Zanelli E, et al. Effects of oxygen on autonomic nervous system dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:119-124
- 9 Bartels MN, Gonzalez JM, Kim W, et al. Oxygen supplementation and cardiac-autonomic modulation in COPD. *Chest* 2000; 118:691-696

- 10 Stein PK, Nelson P, Rottman JN, et al. Heart rate variability reflects severity of COPD in PiZ  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency. *Chest* 1998; 113:327-333
- 11 Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. Cardiovascular autonomic nerve function in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1991; 4:1207-1214
- 12 Hjalmarson A, Aasebo U, Aleksandersen G, et al. Cardiovascular responses to tests for autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease with and without continuous long-term oxygen therapy. *J Auton Nerv Syst* 1996; 60:169-174
- 13 Watson JP, Nolan J, Elliott MW. Autonomic dysfunction in patients with nocturnal hypoventilation in extrapulmonary restrictive disease. *Eur Respir J* 1999; 13:1097-1102
- 14 Kleiger RE, Senior RM. Long-term electrocardiographic monitoring of ambulatory patients with chronic airway obstruction. *Chest* 1974; 65:483-487
- 15 Hofford JM, Milakofsky L, Vogel WH, et al. The nutritional status in advanced emphysema associated with chronic bronchitis: a study of amino acid and catecholamine levels. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:902-908
- 16 Emerman CL, Cydulka RK. Changes in serum catecholamine levels during acute bronchospasm. *Ann Emerg Med* 1993; 22:1836-1841
- 17 Sakamaki F, Satoh T, Nagaya N, et al. Abnormality of left ventricular sympathetic nervous function assessed by (123)I-metaiodobenzylguanidine imaging in patients with COPD. *Chest* 1999; 116:1575-1581
- 18 Bratel T, Wennlund A, Carlstrom K. Impact of hypoxaemia on neuroendocrine function and catecholamine secretion in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): effects of long-term oxygen treatment. *Respir Med* 2000; 4:1221-1228
- 19 Stewart AG, Waterhouse JC, Billings CG, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on sodium excretion in patients with hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1994; 49:995-998
- 20 Kiely DG, Cargill RI, Wheeldon NM, et al. Haemodynamic and endocrine effects of type 1 angiotensin II receptor blockade in patients with hypoxaemic cor pulmonale. *Cardiovasc Res* 1997; 33:201-208
- 21 Farber MO, Weinberger MH, Robertson GL, et al. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on sodium handling in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:862-866
- 22 Vlahakos DV, Kosmas EN, Dimopoulou I, et al. Association between activation of the renin-angiotensin system and secondary erythrocytosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1999; 106:158-164
- 23 Stewart AG, Waterhouse JC, Howard P. The QTc interval, autonomic neuropathy and mortality in hypoxaemic COPD. *Respir Med* 1995; 89:79-84
- 24 Chabot F, Mertes PM, Delorme N, et al. Effect of acute hypercapnia on alpha atrial natriuretic peptide, renin, angiotensin II, aldosterone, and vasopressin plasma levels in patients with COPD. *Chest* 1995; 107:780-786
- 25 Reid IA. Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol* 1992; 262:E763-E778
- 26 Francis GS, McDonald KM, Cohn JN. Neurohumoral activation in preclinical heart failure: remodeling and the potential for intervention. *Circulation* 1993; 87:IV90-IV96
- 27 Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. *Circulation* 1997; 96:3224-3232
- 28 Shields RW Jr. Functional anatomy of the autonomic nervous system. *J Clin Neurophysiol* 1993; 10:2-13

- 29 Zhong S, Zhou SY, Gebber GL, et al. Coupled oscillators account for the slow rhythms in sympathetic nerve discharge and phrenic nerve activity. *Am J Physiol* 1997; 272:R1314–R1324
- 30 Alvarez GE, Beske SD, Ballard TP, et al. Sympathetic neural activation in visceral obesity. *Circulation* 2002; 106:2533–2536
- 31 Hanset J, Sander M. Sympathetic neural overactivity in healthy humans after prolonged exposure to hypobaric hypoxia. *J Physiol* 2003; 546:921–929
- 32 Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 1989; 67:2095–2100
- 33 Calbet JA. Chronic hypoxia increases blood pressure and noradrenaline spillover in healthy humans. *J Physiol* 2003; 551:379–386
- 34 Somers VK, Anderson EA, Mark AL. Sympathetic neural mechanisms in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2:96–105
- 35 Mark AL, Victor RG, Nerhed C, et al. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res* 1985; 57:461–469
- 36 Mitchell JH, Schmidt RF. Cardiovascular reflex control by afferent fibers from skeletal muscle receptors. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of physiology: the cardiovascular system*, 1983
- 37 Dempsey JA, Sheel AW, St Croix CM, et al. Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respir Physiol Neurobiol* 2002; 130:3–20
- 38 Derchak PA, Sheel AW, Morgan BJ, et al. Effects of expiratory muscle work on muscle sympathetic nerve activity. *J Appl Physiol* 2002; 92:1539–1552
- 39 Levine S, Nguyen T, Kaiser LR, et al. Human diaphragm remodeling associated with chronic obstructive pulmonary disease: clinical implications. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:706–713
- 40 Orozco-Levi M, Lloreta J, Minguella J, et al. Injury of the human diaphragm associated with exertion and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1734–1739
- 41 Seals DR, Suwarno NO, Dempsey JA. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. *Circ Res* 1990; 67:130–141
- 42 Goso Y, Asanoi H, Ishise H, et al. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2001; 104:418–423
- 43 Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, et al. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:143–145
- 44 Patakas D, Louridas G, Kakavelas E. Reduced baroreceptor sensitivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1982; 37:292–295
- 45 Costes F, Roche F, Pichot V, et al. Influence of exercise training on cardiac baroreflex sensitivity in patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:396–401
- 46 Heistad DD, Wheeler RC, Mark AL, et al. Effects of adrenergic stimulation on ventilation in man. *Clin Invest* 1956; 51
- 47 Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure: exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992; 85:2119–2131
- 48 Anker SD, Coats AJ. Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation. *Chest* 1999; 115:836–847
- 49 Packer M. The neurohormonal hypothesis: a theory to explain the mechanism of disease progression in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:248–254
- 50 Ponikowski P, Piepoli M, Chua TP, et al. The impact of cachexia on cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20:1667–1675
- 51 Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348:2007–2018
- 52 Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, et al. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest* 2003; 123:1416–1424
- 53 Debigare R, Cote CH, Maltais F. Peripheral muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease: clinical relevance and mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1712–1717
- 54 Mador MJ. Muscle mass, not body weight, predicts outcome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:787–789
- 55 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
- 56 Schols AM, Creutzberg EC, Buurman WA, et al. Plasma leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1220–1226
- 57 Muers MF, Green JH. Weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1993; 6:729–734
- 58 Woiciechowsky C, Asadullah K, Nestler D, et al. Sympathetic activation triggers systemic interleukin-10 release in immunodepression induced by brain injury. *Nat Med* 1998; 4:808–813
- 59 Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* 2000; 405:458–462
- 60 Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420:853–859
- 61 Li M, Zheng C, Sato T, et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109:120–124
- 62 Snitker S, Tataranni PA, Ravussin E. Respiratory quotient is inversely associated with muscle sympathetic nerve activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3977–3979
- 63 Takabatake N, Nakamura H, Minamihaba O, et al. A novel pathophysiologic phenomenon in cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: the relationship between the circadian rhythm of circulating leptin and the very low-frequency component of heart rate variability. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1314–1319
- 64 Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R, et al. Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004; 109:2181–2185
- 65 Raguso CA, Guinot SL, Janssens JP, et al. Chronic hypoxia: common traits between chronic obstructive pulmonary disease and altitude. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7:411–417
- 66 Duplain H, Vollenweider L, Delabays A, et al. Augmented sympathetic activation during short-term hypoxia and high-altitude exposure in subjects susceptible to high-altitude pulmonary edema. *Circulation* 1999; 99:1713–1718
- 67 Dauber IM, Weil JV. Lung injury edema in dogs: influence of sympathetic ablation. *J Clin Invest* 1983; 72:1977–1986
- 68 Nishikawa M, Mak JC, Shirasaki H, et al. Long-term exposure to norepinephrine results in down-regulation and reduced mRNA expression of pulmonary beta-adrenergic receptors in guinea pigs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 10:91–99

- 69 Borst MM, Beuthien W, Schwencke C, et al. Desensitization of the pulmonary adenylyl cyclase system: a cause of airway hyperresponsiveness in congestive heart failure? *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:848–856
- 70 Weiss ST, Shore S. Obesity and asthma: directions for research. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:963–968
- 71 Cook DG, Shaper AG. Breathlessness, lung function and the risk of heart attack. *Eur Heart J* 1988; 9:1215–1222
- 72 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
- 73 Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardioselective beta-blockers in patients with reactive airway disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 137:715–725

## **ACCP / Capitolo Italiano / Congresso Nazionale**

**4-6 maggio 2006  
Napoli  
Città della Scienza**



**Tel. 081 401201 - Fax 081 404036 - E-mail: [gp.congress@tin.it](mailto:gp.congress@tin.it)**