

Proteina C-reattiva come marcatore prognostico nella broncopneumopatia cronica ostruttiva

È stato dimostrato che la limitazione del flusso aereo, caratteristica della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), è associata a una abnorme risposta infiammatoria polmonare diretta verso vari tipi di particolato e che un ruolo importante è assunto nel decorso di questa malattia da un'infiammazione sistemica che dà luogo a riduzione della massa corporea ed è in gran parte responsabile dell'*obitus*. (Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, et al. **Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 347**). È stata pertanto avvertita la necessità di disporre di dirette misure dell'infiammazione sistemica e l'attenzione è stata rivolta ai cosiddetti reattanti della fase acuta, quali validi marcatori prognostici della BPCO. In questo contesto molti studi sono stati condotti per valutare l'utilità della proteina C-reattiva (CRP) che, come noto, si fissa ai batteri, ossida i lipidi e le cellule apoptotiche promuovendone l'eliminazione attraverso i processi di immunità innata. Recenti ricerche hanno indicato che l'aumento del livello sierico di CRP si associa all'infiammazione polmonare presente nella BPCO, assumendo valore di indice predittivo del futuro esito della malattia (De Torres JP, Cordoba-Lanus E, Lopez-Aguilar C, et al. **C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. Eur Respir J 2006; 27: 902**).

In uno studio, condotto per otto anni su pazienti con BPCO, nell'ambito del Copenhagen City Heart Study, al fine di stabilire se un aumento del livello sierico di CRP ha valore predittivo di futura necessità di ricovero in ospedale e di *obitus*, Dahl et al hanno misurato questo parametro, considerando come punti di riferimento ("end points") il ricovero in ospedale e l'*obitus* (Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. **C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 250**).

Gli autori hanno osservato che il livello sierico di CRP, misurato all'inizio dello studio, è risultato aumentato soprattutto nei pazienti successivamente deceduti per BPCO e che, nel complesso, la CRP ha un valore prognostico predittivo di mortalità, maggiore che non di ospedalizzazione. Gli autori ritengono pertanto che la CRP rappresenti un marcatore di compromissione metabolica e funzionale in corso di BPCO in fase avanzata e che i loro risultati confermino e concordino con quelli di Broekhuizen et al, hanno dimostrato che i livelli di CRP sono in correlazione con ridotta capacità di esercizio fisico (ridotta distanza nel cammino per 6 minuti) e ridotta qualità della vita in pazienti con BPCO (Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. **Elevated CRP mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. Thorax 2006; 61: 17**).

Gli autori ricordano che è stato dimostrato che l'aumento di CRP accentua il rischio trombotico e quello cardiovascolare (Libby P, Ridker PM. **Inflammation**



and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. **Am J Med 2004; 116: 95**). Tuttavia, nella loro casistica, non è stata rilevata una più alta prevalenza di cardiopatia ischemica e, anzi, nei pazienti deceduti per BPCO, questa condizione si è verificata meno frequentemente. Secondo gli autori, ciò significherebbe che nella BPCO la CRP è un marcatore prognostico indipendente da eventi cardiovascolari.

Dahl et al (*loc cit*) hanno inoltre osservato che i livelli di CRP misurati nei pazienti studiati hanno conservato il loro valore prognostico indipendentemente dai valori del volume espiratorio massimo nel primo secondo (VEMS o FEV₁: forced expiratory volume in one second) che, come noto, rappresenta il più importante marcatore prognostico nella BPCO; ciò significa, secondo gli autori, che il livello sierico di CRP ha valore predittivo nei pazienti con BPCO e con ostruzione delle vie aeree, indipendentemente dalla funzionalità polmonare.

Nel commentare questi risultati, Donaldson (Donaldson GC. **C-reactive protein. Does it predicts mortality? Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 209**) ritiene che si debba procedere con cautela nel considerare i rapporti tra CRP e BPCO, per i seguenti motivi: 1) il livello di CRP aumenta in risposta a numerose condizioni infettive e infiammatorie e non è dunque specifico della BPCO; 2) è stato osservato che dal 40 al 50% delle variazioni del livello sierico di CRP è dovuto a caratteristiche ereditarie (Wouters EF. **The systemic face of airway disease: the role of C-reactive protein. Eur Respir J 2006; 27: 877**); 3) non è sicuramente accertata la riduzione della mortalità nella BPCO a seguito di trattamento con corticosteroidi per inalazione, anche se questi farmaci possono provocare una riduzione fino del 50% del livello sierico di CRP. L'autore rileva inoltre che nei pazienti con BPCO possono essere presenti fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, diabete, dislipidemia, obesità, fumo di tabacco, etc) e pertanto non è possibile attribuire alla BPCO la causa di tutti i decessi.

Variabilità della pressione arteriosa e funzione renale

Nel controllo dei pazienti con ipertensione arteriosa è consigliata la misura dei valori pressori al domicilio del paziente, ripetuta nel corso delle 24 ore; in questo modo si può controllare il fisiologico declino della pressione sistolica nelle ore notturne. È stato così possibile distinguere soggetti nei quali la pressione sistolica si riduce di notte (definiti con termine inglese "dippers") dai soggetti nei quali la pressione sistolica non si riduce nelle ore notturne ("non dippers"). Studi epidemiologici e clinici hanno indicato che gli ipertesi "non dippers" sono a più alto rischio di diabete di tipo 1 o tipo 2, insulinoresistenza, apnea ostruttiva del sonno e varie forme di danno d'organo; fra questi pazienti è stato osservata un'aumentata prevalenza di nefropatie croniche.

In un recente studio clinico controllato è stato esaminato l'effetto prognostico delle variabilità della pressione arteriosa nelle 24 ore sulla funzione renale in un gruppo



di ipertesi che, all'inizio dello studio, avevano una normale funzione renale (**Davidson MB, Hix JK, Vidt DG, et al. Association of impaired diurnal blood pressure variation with a subsequent decline of glomerular filtration rate. Arch Intern Med 2006; 166: 846**).

Gli autori hanno osservato che i soggetti "non-dippers" hanno presentato una progressiva riduzione della funzione renale, indipendentemente dalla situazione

funzionale del rene all'inizio dello studio, dai valori medi di pressione sistolica e da altri fattori di rischio cardiovascolare e renale. Infatti i "dippers" hanno presentato, nel corso dello studio, una variazione media dei valori di filtrato glomerulare dell'1,3% rispetto ai valori di partenza, mentre nei "non-dippers" questa variazione è stata in media di 15,5%.

Gli autori ricordano che una compromessa variabilità della pressione arteriosa nelle 24 ore è frequentemente osservata in pazienti con grave danno renale e che anche i "non-dippers" con pressione normale mostrano spesso una creatinemia più alta rispetto ai normotesi "dippers". Gli autori sottolineano che la situazione "non-dippers" riflette un accentuato tono del sistema nervoso simpatico, che può contribuire al danno renale, riducendo l'escrezione renale di sodio, il flusso di sangue al rene e il filtrato glomerulare attraverso la vasocostrizione renale, aggravando inoltre l'albuminuria; infine l'iperattività simpatica può contribuire all'alta frequenza di eventi cardiovascolari nei pazienti con malattie renali.

Gli autori si soffermano anche su un altro aspetto dell'associazione tra ipertesi "non-dippers" e danno renale, ricordando che in questi soggetti è stata osservata una situazione di insulinoresistenza e che, recentemente, la



Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) ha dimostrato che i pazienti con sindrome metabolica, della quale l'insulinoresistenza è parte integrante, sono a rischio di danno cronico renale con maggiore frequenza dei soggetti esenti da questa sindrome (**Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. Ann Intern Med 2004; 140: 167**).

Per quanto concerne i provvedimenti terapeutici consigliati in queste evenienze, gli autori ritengono che il trattamento dei "non-dippers" debba essere diretto all'ipertensione e ai fattori di rischio cardiovascolare ad essa associati (e non già alla pressione arteriosa di per sé o all'aumento del tono simpatico). Gli autori consigliano l'uso di ACE-inibitori e di bloccanti

il recettore per l'angiotensina, che, come noto, hanno anche un effetto nefroprotettivo; a questo riguardo gli autori ritengono che, nonostante i rapporti tra attività del sistema simpatico e "non-dippers", i bloccanti α - e β -adrenergici non abbiano in questa situazione la stessa efficacia degli ACE-inibitori nel ritardare il danno renale.

Nel commentare questi risultati, Ben-Dov e Bursztyn (**Ben-Dov IZ, Bursztyn M. Nondipping and impaired kidney function: which the cause? Arch Intern Med 2006; 166: 2158**) ricordano che lo stato di "non dipping" può essere causato da una condizione di sensibilità al sodio attraverso un'alterazione del volume extracellulare, come avviene in altre situazioni legate al fenomeno "non dipping" (sindrome di Cushing, iperaldosteronismo, diabete, età avanzata, danno renale avanzato, sindrome nefrosica, cirrosi epatica, insufficienza cardiaca congestizia).



Tenendo presenti queste considerazioni, gli autori ritengono che nei "non-dippers" sia logico adoperare diuretici che, secondo alcuni autori, oltre a promuovere una restrizione sodica, possono anche trasformare i "non-dippers" in "dippers" (**Uzu T, Kimura G. Diuretics shift circadian rhythm of blood pressure from non dipper to dipper in essential hypertension. Circulation 1999; 100: 1635**).

Portaluppi (**Portaluppi F. Loss of nocturnal blood pressure fall in patients with renal impairment. Arch Intern Med 2006; 166: 2158**), nel commentare i risultati di Davidson et al (*loc cit*), ricorda che esami polisonnografici eseguiti con monitoraggio continuo della pressione arteriosa su ipertesi hanno mostrato che circa il 15% degli ipertesi ha una situazione "non dipping" e sindrome dell'apnea del sonno non precedentemente riconosciute. L'autore ritiene pertanto che sia utile valutare la presenza di un'apnea del sonno negli ipertesi "non-dippers".

Rispondendo a Ben-Dov e Bursztyn (*loc cit*), Davidson et al (*loc cit*) concordano nel ritenere che i diuretici possano essere utili negli ipertesi "non-dippers", perché, probabilmente, una nefropatia occulta può essere presente in questi pazienti. Tuttavia gli autori non ritengono che la situazione "non dipping", di per sé, contribuisca al declino della funzione renale e che quindi lo stesso "non dipping" debba essere il bersaglio della terapia; essi ritengono che il "non dipping" indichi un'alterata omeostasi cardiovascolare in gran parte dovuta a disregolazione del sistema simpatico e che quindi la terapia non debba mirare soltanto a correggere i valori di pressione. Ritengono inoltre che l'associazione del "non dipping" con l'insulinoresistenza, la capacità di accrescere la sensibilità all'insulina, unitamente all'effetto simpaticolitico, giustificino l'uso di ACE-inibitori e bloccanti il recettore per l'angiotensina in queste evenienze.

Rispondendo al commento di Portaluppi, Davidson et al (*loc cit*) concordano nel ritenere utile identificare la presenza di apnea del sonno nei "non-dippers" eseguendo esami polisonnografici qualora esista il sospetto di questa sindrome.