

## Farmacogenomica: facciamo il punto

**Alessandro Filippi**

Responsabile Area Cardiovascolare SIMG

### Definizione

*La farmacogenomica è la branca della farmacologia che si occupa dell'influenza della variabilità genetica sulla risposta al farmaco da parte dei pazienti, correlando l'espressione genica o la variazione dei singoli nucleotidi con l'efficacia, la tossicità e le interazioni tra i farmaci.*

La farmacogenetica è parte della farmacogenomica e riguarda l'interazione del singolo gene con il farmaco.

Il concetto di "personalizzazione della terapia farmacologica" è familiare sia ai medici sia al largo pubblico e si basa sull'esperienza comune che individui diversi possono avere risposte differenti allo stesso farmaco. L'attrattività di una cura "su misura" è rafforzata dal fatto che gran parte delle terapie farmacologiche hanno scopo preventivo (primario o secondario): si trattano quindi "inutilmente" molti pazienti non destinati a sviluppare la malattia per evitarla solo in alcuni che altrimenti sarebbero destinati ad un evento patologico. Non potendo distinguere chi non si ammalerà mai da chi potrebbe invece farlo, diventa di grande importanza almeno identificare chi è a rischio di maggiori effetti collaterali e chi ha caratteristiche tali da rendere più o meno efficace il farmaco. La farmacogenomica può quindi contribuire grandemente allo sviluppo di una "medicina personalizzata" dove i farmaci e le loro combinazioni sono ottimizzate in base alle caratteristiche genetiche del singolo individuo; naturalmente non si deve dimenticare che le caratteristiche genetiche non sono tutto e che altri fattori possono influenzare la risposta ai farmaci: età, stile di vita, ambiente, copatologie, ecc.

La recente identificazione dell'intero genoma umano e lo sviluppo di nuove (e più economiche) tecnologie che permettono di analizzare più geni contemporaneamente hanno reso più vicina la possibilità di un uso clinico "routinario" della farmacogenomica. Alcuni importanti esempi si ritrovano già in campo oncologico: la mutazione per *growth factor receptor* (EGFR) identifica

i pazienti che beneficerebbero degli inibitori della tirosina chinasi, mentre la presenza del gene *KRAS wild type* (circa il 65% dei pazienti colpiti da tumore metastatico del colon retto) indica chi avrà vantaggio dal cetuximab, tanto che l'*European Medicines Agency* (EMA) ha indicato che questo farmaco dovrebbe essere utilizzato nel tumore metastatico del colon retto esclusivamente in presenza di *KRAS wild type*. Non si intende però effettuare qui una disamina esaustiva della letteratura, ma semplicemente esaminare gli aspetti più vicini alla pratica quotidiana del medico di medicina generale (MMG) e gli sviluppi che potrebbero interessare in un futuro più o meno prossimo le cure primarie. Tratteremo quindi solo dei farmaci cardiovascolari che vengono utilizzati normalmente dal medico di famiglia. In questo campo particolare interesse ha lo studio del citocromo P450, il gruppo di enzimi responsabili del metabolismo di più di 30 tipi di farmaci, tra i quali antidepressivi, inibitori di pompa protonica (PPI), anticoagulanti orali e antiaggreganti piastrinici. Le modalità con cui un farmaco viene metabolizzato contribuiscono a determinare quanto farmaco sarà disponibile (e per quanto tempo) nell'organismo; se poi si tratta di un pro farmaco, la metabolizzazione determina anche quanto farmaco "attivo" sarà disponibile. Oltre a ciò è possibile che il processo di metabolizzazione produca metaboliti con attività farmacologica più o meno elevata, con conseguente variabilità negli effetti clinici dipendente dalle differenze genetiche che influenzano il metabolismo di queste molecole. Un esempio in questo senso può essere il losartan: il 14% della dose assorbita subisce carbossilazione epatica che produce E 3174, metabolita molto più attivo del losartan, responsabile di gran parte dell'azione antipertensiva di questo farmaco; la carbossilazione non avviene però in una piccola quota di pazienti ipertesi che traggono quindi scarso o nullo beneficio dalla terapia.

Più recentemente studi di farmacocinetica hanno mostrato l'importanza delle proteine di trasporto della famiglia ABC nell'assorbimento e biodisponibilità di molti farmaci, tra i quali diuretici tiazidici e d'ansa e numerosi anti-ipertensivi<sup>1</sup>.

*Un profarmaco è una sostanza farmacologicamente inattiva che viene trasformata in vivo in una sostanza farmacologicamente attiva. La conversione del profarmaco in farmaco avviene attraverso l'azione di enzimi o per decomposizione chimica spontanea.*

*La sintesi di un profarmaco come precursore di un farmaco è uno degli approcci più diffusi nella chimica farmaceutica. Attraverso questo approccio è possibile migliorare alcune caratteristiche di un dato farmaco, come la solubilità in acqua, la biodisponibilità orale, la distribuzione nei tessuti.*

È evidente che, da un punto di vista teorico, le caratteristiche genetiche individuali possono influire sull'efficacia del farmaco a partire dall'assorbimento, passando per la formazione di metaboliti più o meno attivi, fino all'eliminazione dall'organismo. Fortunatamente, dal punto di vista pratico ciò ha rilevanza per un numero relativamente limitato di molecole; ad esempio, anche se la gran parte dei ACE-inibitori e dei beta-bloccanti sono profarmaci, non vi sono rilevanti differenze interindividuali nella loro efficacia. La difficoltà nel traslare nella pratica gli studi di farmacogenomica è ben evidenziato dalle conclusioni di una recente revisione della letteratura nel campo dell'ipertensione <sup>2</sup>, secondo cui la recente ricerca nella farmacogenetica dell'ipertensione arteriosa ha aggiunto nuove evidenze, ha identificato nuovi geni ed ha sviluppato nuove tecnologie e, quindi, mantiene alto l'iniziale ottimismo dei ricercatori; nonostante ciò la transizione dalla scienza genomica alla pratica clinica non ha mantenuto il passo delle aspettative circa la possibilità di una vera medicina personalizzata.

Oltre che sull'efficacia, la farmagenomica può avere rilevanza sulla sicurezza dei farmaci, non solo per quanto riguarda le interazioni tra loro, ma anche nell'ambito della monoterapia: ad esempio varianti genetiche rendono il rischio di rhabdomiolisi con statine più o meno probabile.

Anche in questo campo, però, l'applicazione pratica di queste evidenze è ancora molto lontana. Attualmente le applicazioni cliniche della farmacogenomica (in campo cardiovascolare) sembrano essere limitate solo al campo della terapia antitrombotica.

Nell'ambito delle terapie più utilizzate in Medicina Generale, il warfarin è sicuramente l'esempio più rilevante di come le variazioni genetiche del citocromo 450 possano influenzare la gestione del farmaco. Per questo anticoagulante orale il dosaggio di mantenimento può mediamente variare fino a dieci volte (da 1 a 10 mg/die). L'allele VKORC1 -1639G>A e gli alleli CYP2C9\*2 e \*3 (frequenza cumulata: 90% negli asiatici, 65% negli europei e 20% negli africani) giustifica il 45% della variabilità nella risposta terapeutica negli europei e nel 30% degli africani <sup>3</sup>. Per questo motivo la *Food and Drug Administration* (FDA) riconosce, nella scheda tecnica del farmaco, l'utilità dell'analisi genotipica per la gestione della terapia anticoagulante orale. L'importanza della caratterizzazione genomica è stata ulteriormente dimostrata da un recente studio americano <sup>4</sup>: nei sei mesi successivi all'inizio

della terapia i soggetti con tipizzazione genomica avevano il 31% di riduzione delle ospedalizzazioni totali e il 28% in meno dei ricoveri per sanguinamento o tromboembolismo rispetto al gruppo di controllo. Nella pratica clinica, però, la norma è che il trattamento con warfarin inizi in assenza d'informazioni genomiche. Anche se richiesti, questi dati non sono immediatamente disponibili e il medico può disporre solitamente quando il paziente ha assunto già 5-10 dosi di farmaco. L'utilità di queste informazioni si riduce però man mano che passa il tempo dall'inizio della terapia: dopo 4-6, 7-9 e 14 giorni dall'inizio della terapia la percentuale di miglioramento nel determinare la dose di farfari passa rispettivamente da 4-15% a 2-14% e a 4%. Secondo alcuni autori, quindi, venire a conoscenza della tipizzazione genomica è sostanzialmente irrilevante dopo una settimana dall'inizio della terapia <sup>5</sup>. Nel caso l'informazione genomica fosse disponibile si segnala che è disponibile uno strumento per la determinazione del dosaggio di warfarin in relazione al genotipo VKORC1 2 CYP2C9 <sup>6</sup>.

Il clopidogrel, uno dei farmaci più utilizzati nei pazienti con malattia coronarica, è un pro farmaco e necessita quindi di essere metabolizzato dal citocromo CYP450. Negli ultimi anni sono emersi dati che suggerivano un'efficacia differente a seconda del genotipo CYP2C19. Nel marzo 2010 la FDA ha pubblicato le seguenti raccomandazioni dirette ai medici:

- essere consapevoli che alcuni pazienti possono essere ipometabolizzatori, non in grado di convertire in modo adeguato il clopidogrel nella sua forma attiva a causa di una scarsa attività CYP2C19; in questi casi vi è quindi una ridotta efficacia preventiva;
- essere consapevoli che esistono test in grado di determinare il grado di attività CYP2C19;
- considerare la possibilità di terapie alternative in caso d'ipofunzionamento CYP2C19;
- essere consapevoli che, sebbene siano possibili dosi di clopidogrel più elevate (doppie) in caso di soggetti ipometabolizzatori, non esistono schemi di terapia approvati per questi pazienti.

### Metabolizzazione del clopidogrel

*Una volta assorbito solo il 15% circa del clopidogrel viene bioattivato a livello epatico.*

*L'enzima epatico CYP2C19 è il principale (ma non unico) responsabile della formazione del metabolita attivo del clopidogrel (R130964).*

*I livelli plasmatici e l'attività antiaggregante piastrinica differiscono a seconda del genotipo dell'enzima CYP2C19.*

*Gli alleli del CYP2C19 che possono essere responsabili dello scarso metabolismo del clopidogrel sono i 2-3-4-5-6-7-8. Si è in presenza di un ipometabolizzatore quando due dei precedenti alleli hanno perso la loro funzionalità.*

*La contemporanea perdita di funzionalità degli alleli 2 e 3 è alla base dello stato d'ipometabolizzatore nell'85% dei casi in Europa e del 99% dei casi in Asia.*

A seguito della presa di posizione della FDA, l'*American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACCF)*<sup>7</sup> hanno elaborato un documento articolato su questi aspetti. Si sintetizza qui solo quanto riguarda l'opportunità di eseguire i test genetici prima di prescrivere il farmaco, dato che si tratta di un problema che può interessare anche il MMG, soprattutto in caso di richieste da parte di specialisti e/o di domande da parte dei pazienti.

Come premessa si ricorda che esiste una sostanziale variabilità nella risposta a clopidogrel, con inibizione piastrinica che va dal 10 al 100%; non esiste quindi una separazione in due gruppi di "responders" e "non responders". Questa variabilità è legata non solo ad elementi genetici (sia relativi al metabolismo, che all'assorbimento del farmaco), ma anche ad elementi clinici non chiaramente definiti.

La FDA non ritiene indispensabile il test, ma semplicemente ricorda il problema, lasciando la decisione ai clinici. I test genetici attualmente disponibili considerano solo gli alleli 2 e 3 (vedi *metabolizzazione del clopidogrel*) e non possono fornire un risultato immediato al letto del paziente. Questo aspetto è irrilevante per il MMG, ma riveste una grande importanza per il cardiologo che tratta il paziente nella fase acuta. Non è inoltre definito come utilizzare test alternativi, come quelli che valutano l'efficacia sull'aggregazione piastrinica. Tutti questi elementi debbono essere considerati dal clinico al momento di decidere se richiedere o meno l'esame.

Ulteriori elementi sono stati forniti da studi resi disponibili dopo la pubblicazione del documento AHA/ACCF. Una metanalisi sul significato clinico della presenza di 1 o 2 geni ipofunzionanti<sup>8</sup> ha mostrato che anche un solo gene ipofunzionante comporta un aumento del rischio e, in particolare, un aumento della trombosi dello stent coronarico. Si tratta di soggetti con metabolismo intermedio, non contemplati nel documento FDA. Un altro studio<sup>9</sup>, che ha esaminato i pazienti arruolati in due precedenti trial, non ha invece mostrato significative differenze nel vantaggio clinico del clopidogrel in relazione alle caratteristiche genetiche. Questi risultati, apparentemente contrastanti, sottolineano la necessità di ulteriori dati (ed ulteriori riflessioni) prima di ipotizzare un uso estensivo dei test genetici prima di prescrivere clopidogrel che,

quindi, deve essere utilizzato nei casi già previsti dalla scheda tecnica e dal piano terapeutico.

## Conclusioni

Nonostante le interessanti premesse teoriche e i numerosi dati sperimentali la farmacogenomica non ha prodotto un corrispondente ritorno in termini clinici, perlomeno nel campo delle cure primarie. Anche per quanto riguarda l'anticoagulazione orale e l'utilizzo di clopidogrel il ruolo dei test genetici nella gestione clinica dei pazienti non è ancora ben definito, anche se sicuramente promettente.

## Bibliografia

- 1 Delou JMA, Lopes AG, Capella MAM. *Unveiling the role of multidrug resistance proteins in hypertension*. *Hypertension* 2009;54:210-6.
- 2 Arnett DK, Claas SA, Lynch AI. *Has pharmacogenetics brought us closer to 'personalized medicine' for initial drug treatment of hypertension?* *Curr Opin Cardiol* 2009;24:333-9.
- 3 Seip RL, Duconge J, Ruaño G. *Implementing genotype-guided antithrombotic therapy*. *Future Cardiol* 2010;6:409-24.
- 4 Epstein RS, Moyer TP, Aubert RE, et al. *Warfarin genotyping reduces hospitalization rates results from the MM-WES (Medco-Mayo Warfarin Effectiveness study)*. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2804-12.
- 5 Rane A, Lindh JD. *Pharmacogenetics of anticoagulants*. *Hum Genomics Proteomics* 2010;2010:754919.
- 6 <http://www.warfarindosing.org/>.
- 7 Holmes DR Jr, Dehmer GJ, Kaul S, et al. *ACCF/AHA clopidogrel clinical alert: approaches to the FDA "boxed warning": a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents and the American Heart Association endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons*. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:321-41.
- 8 Mega JL, Simon T, Collet J-P, et al. *MPH Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI*. *JAMA* 2010;304:1821-30.
- 9 Paré G, Mehta SR, Yusuf S, et al. *Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment*. *N Engl J Med* 2010;363:1704-14.

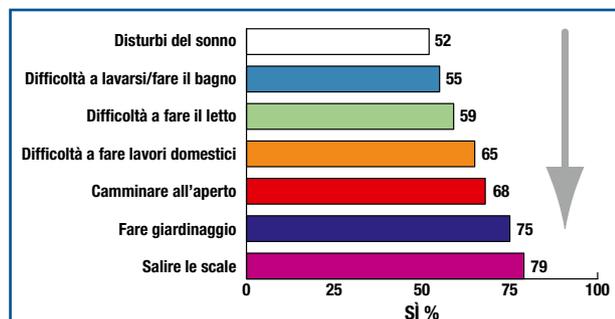
## Aspetti clinico-metabolici del paziente BPCO

**Germano Bettoncelli**

Area Pneumologica SIMG

### Introduzione

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una malattia progressiva, in grado di limitare pesantemente con il progredire della sua gravità, la vita quotidiana del paziente (Fig. 1). In Europa essa colpisce dal 4 al 6% della popolazione adulta con una prevalenza dei sintomi che tendenzialmente aumenta con l'età, fino ad interessare più del 50% dei maschi fumatori di età superiore ai 60 anni. Secondo alcuni studi epidemiologici anche in soggetti tra 20 e 44 anni, il 10% circa presenta tosse ed espettorato cronici, seppure senza segni di ostruzione bronchiale (si tratta dei cosiddetti soggetti "a rischio di BPCO") mentre nel 3,6% si riscontrano anche sintomi di ostruzione bronchiale (Stadi I-III GOLD) <sup>1</sup>. Nonostante il grave impatto della malattia in termini di costi umani e socio-sanitari sorprendentemente essa rimane ancora decisamente sottostimata, cosicché il 50% dei pazienti ignora di avere la malattia, frequentemente la prima diagnosi viene posta quando lo stadio di gravità è già avanzato, la stadiazione è approssimativa, la terapia non sempre è aderente alle raccomandazioni delle linee guida, in buona misura è discontinua e lasciata spesso alla discrezionalità del paziente. Le cause di tutto ciò dipendono sia dai pazienti (scarsa consapevolezza dei fattori di rischio, sotto-stima dei sintomi, senso di colpa per il fumo, adeguamento delle proprie performance fisiche al grado di funzionalità respiratoria)



**Figura 1**

Limitazione delle attività nel paziente con BPCO (da Jones, 2003, mod.) <sup>2</sup>.

che dai medici (carenze culturali, sensazione di inadeguatezza ad agire contro il problema fumo, atteggiamento di attesa del paziente sintomatico e non pro-attivo, non abitudine alla valutazione funzionale del paziente, complessità intrinseca della malattia). Alla Medicina Generale spetta il compito della presa in carico globale del paziente, come per altro si richiede per ogni condizione di cronicità. Questo è il presupposto per ottenere quella continuità assistenziale, senza la quale non sono realizzabili gli obiettivi terapeutici oggi possibili. Una gestione che non pianifichi la periodicità delle consultazioni, oppure una visione della patologia fondata esclusivamente sulla valutazione dei dati funzionali e di laboratorio e soprattutto che non tenga conto anche del vissuto del paziente, finisce col perdere di efficacia proprio perché non viene favorita la condivisione del progetto di cura. In realtà spesso i medici trascurano che, nell'esperienza quotidiana del paziente, vivere con la BPCO significa soprattutto affrontare ogni giorno la difficoltà di muoversi in casa per svolgere i lavori domestici, dover rinunciare a guidare l'auto, fare la spesa, recarsi alle visite mediche, sbrigare commissioni, dipendere dai figli o da altre figure per le proprie necessità (Fig. 2). Nella valutazione dell'andamento clinico



**Figura 2**

Decorso clinico della BPCO (da Anzueto, 2007, mod.) <sup>3</sup>.

della malattia, tale vissuto deve essere invece apprezzato e ben considerato da parte del medico. Per rendersi realmente conto dell'impatto della malattia in termini di *clinical outcomes* egli deve osservare, accanto ai sintomi ed alle alterazioni funzionali, altri aspetti quali la perdita di peso, la tolleranza all'esercizio fisico, la frequenza delle riacutizzazioni, il consumo di risorse sanitarie e personali, la disabilità e infine la mortalità. Il decorso clinico della malattia è valutabile quindi anche attraverso specifici parametri funzionali che assumono il ruolo di veri e propri indicatori clinici centrati sul paziente.

## La complessità della BPCO

Considerata sotto questa più ampia prospettiva, la BPCO presenta una grande eterogeneità da soggetto a soggetto, in termini sia di presentazioni cliniche, che di comorbidità, di stadio di gravità e di rapidità nella progressione della malattia. Di conseguenza la classificazione esclusivamente funzionale proposta tradizionalmente dalle linee guida può risultare nella pratica quotidiana di fatto poco esaustiva. Tutto ciò ha spinto a ricercare altri nuovi strumenti più capaci di aiutare il medico a comprendere il complesso delle reali condizioni del paziente, precisando meglio la prognosi e stabilendo tipo e misure di efficacia della terapia. Tra gli score multisistemici che competono con i singoli marker (quali FEV1, BMI [indice di massa corporea], o i dati di imaging) in termini prognostici, il più accreditato è attualmente lo score BODE, acronimo che definisce la combinazione di 4 marker clinici ben definiti <sup>4</sup>:

1. B = *Body-Mass Index*
2. O = *Obstruction*, ovvero grado di ostruzione delle vie aeree come FEV1
3. D = *Dyspnea*, come scala MRC (*Medical Research Council*)
4. E = *Exercise capacity*, ovvero capacità di esercizio fisico come test del cammino dei 6 minuti (6MWT).

Gli studi di validazione hanno dimostrato che nei confronti della mortalità la capacità predittiva del BODE è significativamente migliore rispetto al solo FEV1.

**TABELLA I.**  
Variabili e punteggio per il calcolo del BODE.

| Variabile                            | Punteggi BODE Index |         |         |       |
|--------------------------------------|---------------------|---------|---------|-------|
|                                      | 0                   | 1       | 2       | 3     |
| FEV1<br>(% del predetto)             | ≥ 65                | 50-64   | 36-49   | ≤ 35  |
| Distanza percorsa<br>in 6 minuti (m) | ≥ 350               | 250-349 | 150-249 | ≤ 149 |
| Scala MRC<br>della dispnea           | 0-1                 | 2       | 3       | 4     |
| BODE                                 | > 21                | ≤ 21    |         |       |

(da Celli et al., 2004, mod.) <sup>4</sup>.

## Aspetti sistemici della malattia

Mentre generalmente i medici concentrano i propri sforzi soprattutto nel cercare di ridurre l'ostruzione bronchiale – disponendo a tale scopo di numerosi farmaci assai efficaci – la valutazione pre e post-terapia in termini di intensità della dispnea con l'utilizzo della scala MRC, così come la misura della capacità di esercizio fisico, sono poco utilizzate. A parziale giustificazione delle scarse prescrizioni del 6MWT, vi sono a volte ostacoli burocratici e una non sempre facile disponibilità dei centri in grado di effettuare il test. Non vi sono invece giustificazioni alla mancata rilevazione del BMI, che rappresenta un indicatore importante ed alla portata di qualsiasi medico di medicina generale (MMG). La BPCO infatti, viene oggi considerata una patologia con importanti correlazioni sistemiche che si manifestano sotto forma di alterazioni strutturali e metaboliche (Tab. II). Studi recenti indicano che, ancor più strettamente che al BMI, la prognosi del paziente con BPCO è legata al valore dell'*indice di massa magra* (*fat-free body mass index*, FFMI), in quanto esso riflette, meglio del BMI, l'entità della massa muscolare scheletrica di cui dispone il paziente. Ciò è importante in quanto i visceri ed i muscoli (massa magra) sono più importanti del tessuto adiposo nell'influenzare la capacità di esercizio. Uno studio condotto sulla popolazione di Copenhagen ha dimostrato infatti che un basso FFMI può essere associato alla BPCO in qualunque stadio di gravità ed è presente anche in una quota non trascurabile (26,1%) di pazienti con normale BMI; che comunque BMI e FFMI sono entrambi correlati al rischio di mortalità, ma che un basso FFMI è associato ad un aumentato rischio di mortalità complessiva e, ancor più, di mortalità correlata a BPCO anche nei casi in cui il BMI è normale <sup>5</sup>. Gli autori concludono che l'FFMI fornisce informazioni aggiuntive rispetto al BMI e che la misurazione dell'FFMI dovrebbe essere presa sempre in considerazione nella valutazione routinaria della BPCO. Purtroppo per la rilevazione di tale dato, a differenza che per il BMI, è necessario ricorrere quanto meno ad una valutazione impedenziometrica, strumentazione che non è frequentemente disponibile nello studio dei MMG. La BPCO è spesso associata ad un'importante perdita di peso e

**TABELLA II.**  
Esempi di effetti sistemici della BPCO e comorbidità potenzialmente correlate.

|  |
|--|
| <b>Infiammazione sistemica</b> (aumento di PCR, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ; cellule infiammatorie circolanti; stress ossidativo sistemico)   |
| <b>Alterazioni nutrizionali e cachessia</b> (aumento del dispendio energetico e del catabolismo, alterata composizione del corpo, carenze di micronutrienti come la vit. D o i folati) |
| <b>Stato procoagulatorio</b>   |
| <b>Sarcopenia</b>  |
| <b>Patologie cardiovascolari</b> (malattia aterosclerotica pluridistrettuale)  |
| <b>Ridotta densità minerale ossea</b> (osteopenia, osteoporosi)  |
| <b>Alterazioni ematologiche</b> (anemia, prevalentemente normocitica e normocromica)   |

soprattutto ad una riduzione della massa e di conseguenza della funzionalità muscolare. La prevalenza di pazienti sottopeso va dal 35 al 60% nella BPCO da moderata a severa, mentre un deperimento muscolare si osserva anche nel 20% dei soggetti con BPCO stabile. In alcuni studi è stata vista una correlazione tra calo ponderale, riduzione del volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS o FEV1) e capacità di diffusione del monossido di carbonio. Questi dati confermerebbero l'ipotesi secondo cui la carenza alimentare potrebbe essere particolarmente importante negli stadi più avanzati della BPCO, tanto più in presenza di una significativa componente enfisematosa<sup>6,7</sup>.

La diagnosi di BPCO comprende pazienti in sovrappeso precedentemente etichettati come "blue bloaters" e soggetti sottopeso definiti "pink puffers". Nonostante le marcate differenze dal punto di vista dell'habitus corporeo e dello stato nutrizionale, la caratteristica principale che accomuna entrambi questi fenotipi è l'ostruzione bronchiale relativamente irreversibile. Molti pazienti BPCO sono sottopeso a causa dell'aumentato dispendio energetico, derivante da un lato dall'aumentato lavoro respiratorio e dall'altro dalla difficoltà nell'assunzione di cibo, causati dalla dispnea. La perdita di peso ed in particolare di massa muscolare contribuisce alla riduzione delle performance fisiche e può portare ad una condizione di vera e propria disabilità. Sul piano fisico, spesso tale condizione si accompagna ad una sensazione di marcata astenia, tecnicamente definita come *fatigue*. La *fatigue* è un'esperienza comune nei pazienti che soffrono di patologie croniche ed i meccanismi che ne stanno alla base, in parte ancora sconosciuti, possono essere molteplici e sia di tipo centrale che periferico. Le cause di tipo centrale possono dipendere da eventi insorti a livello prossimale che riflettono problemi delle giunzioni neuromuscolari (spinali e sovraspinali), quelle di tipo periferico coinvolgono direttamente il muscolo e prevalentemente riguardano i processi bioenergetici alla base dei fenomeni di eccitazione e contrazione muscolare. I muscoli respiratori consumano ossigeno in rapporto al loro carico di lavoro ed all'efficienza della contrazione: nel paziente BPCO l'ostruzione bronchiale comporta un aumentato carico di lavoro muscolare e nel contempo l'iperinflazione ostacola l'efficienza della contrazione delle fibre muscolari. In questi pazienti l'ostacolo all'introduzione di un adeguato apporto calorico dipende molto spesso proprio dalla dispnea, che in certi casi interferisce assai pesantemente sia con la masticazione che con la deglutizione. Il lavoro necessario per assumere il pasto può indurre una condizione di desaturazione arteriosa, con importanti conseguenze sul piano funzionale<sup>8</sup>. Nella muscolatura respiratoria periferica dei pazienti BPCO è stata riscontrata una carenza di fosfocreatina e adenosintrifosfato (ATP) ed un aumento della degradazione di aminoacidi ramificati, espressione della necessità da parte dell'organismo di ricorrere a vie alternative per il soddisfacimento del proprio fabbisogno energetico. Il riscontro altresì di una riduzione delle dimensioni e della concentrazione di mitocondri con conseguente ridotta concentrazione di ATP e fosfocreatina ed aumento di ADP e fosfato inorganico, potrebbe spiegare la progressiva tendenza al decondizionamento di questi

pazienti, che si traduce nella riduzione della loro tolleranza allo sforzo aerobico.

È pur vero che nella pratica quotidiana si incontrano spesso anche pazienti BPCO in sovrappeso a causa della ridotta attività fisica e dell'eccesso di cibo. Le ragioni di queste differenze fenotipiche non sono ancora molto chiare, ma è possibile che nella perdita di peso possa esercitare un ruolo anche l'aumento di alcune citochine quali il *tumor necrosis factor* e fattori ormonali quali la *leptina* in grado tra l'altro di regolare la sensazione dell'appetito. Come si è detto negli stadi avanzati della BPCO la perdita di peso corporeo e lo scadimento della massa e della funzionalità muscolare sono documentati predittori indipendenti di morbilità e mortalità. La cachessia, una condizione estrema di sottopeso, definita normalmente come *lean body mass index* (LBMI) < 16 Hg/m<sup>2</sup> nei maschi e < 15 Hg/m<sup>2</sup> nelle femmine, riduce della metà la percentuale di sopravvivenza, rapportata al grado di severità spirometrica della BPCO.

#### Raccomandazioni nutrizionali nella gestione del paziente BPCO

Calcolare il BMI di ogni paziente

Predisporre consigli dietetici per coloro che sono sottopeso (BMI < 18,5) o obesi (BMI > 30) e per coloro il cui peso è cambiato nel tempo

Per tutte queste considerazioni ogni intervento che si prefigga di contrastare l'instaurarsi di tali eventi è di sicuro interesse sia in funzione della prognosi che della qualità della vita dei pazienti. Recentemente anche studi condotti in ambito cardiologico inducono a ritenere che la stimolazione del metabolismo mitocondriale possa essere parte della strategia per prevenire e proteggere il cuore verso le cardiomiopatie e lo scompenso<sup>9-11</sup>.

## Conclusioni

Gli outcome centrati sul paziente e in particolare gli obiettivi mirati al recupero delle attività quotidiane, possono essere perseguiti nella pratica della Medicina Generale attraverso una maggiore appropriatezza diagnostica e terapeutica. Nel moderno approccio ad una patologia complessa come la BPCO non deve essere trascurata la possibilità che un danno metabolico cellulare ed il conseguente deficit nella produzione energetica e nella sintesi proteica, concorra a determinare quelle alterazioni funzionali capaci di condizionare pesantemente la vita quotidiana del paziente. Da questo punto di vista interessanti prospettive sembrano offrire sia la supplementazione nutrizionale con specifici micronutrienti in grado di stimolare la produzione di ATP, come l'ubidecarenone (CoQ10) e la creatina, sia le strategie volte a favorire la sintesi proteica mediante l'aggiunta di aminoacidi.

Esistono in commercio numerosi integratori destinati a questi scopi ma è importante sottolineare che non sono tutti adeguati, perché i componenti non sono in grado di raggiungere i siti di azione (es. il mitocondrio) a causa della scarsa o nulla biodispo-

nibilità in vivo. Soluzioni interessanti, a questo proposito, sono quelle riguardanti l'impiego di composti tecnologici brevettati che aumentano la solubilità dei principi attivi normalmente poco solubili (es. QTer®) e che hanno dimostrato la loro attività in studi clinici controllati<sup>12</sup>.

### Bibliografia

- de Marco R, Accordini S, Cerveri I, et al; European Community Respiratory Health Survey Study Group. *An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages*. Thorax 2004;59:120-5.
- Jones P. *Health status*. In: Calverly PMA, MacNee W, Rennard S, et al., editors. *Chronic obstructive pulmonary disease*. 2<sup>nd</sup> edn. London: Arnold 2003.
- Anzueto A. *Disease modification in chronic obstructive pulmonary disease*. Clin Chest Med 2007;28:609-16.
- Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2004;350:1005-12.
- Marquis K, Debigarè R, Lacasse Y, et al. *Mid thigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:809-13.
- Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, et al. *Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial*. Am Rev Respir Dis 1989;139:1435-8.
- Sahebjami H, Doers JT, Render ML, et al. *Anthropometric and pulmonary function test profiles of outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Med 1993;94:469-74.
- Schols A, Mostert R, Cobben N, et al. *Transcutaneous oxygen saturation and carbon dioxide tension during meals in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Chest 1991;100:1287-92.
- Ormerod JO, Ashrafian H, Frenneaux MP. *Impaired energetics in heart failure – a new therapeutic target*. Pharmacol Ther 2008;119:264-74.
- Schulz TJ, Westermann D, Isken F, et al. *Activation of mitochondrial energy metabolism protects against cardiac failure*. Aging (Albany NY) 2010;2:843-53.
- Neubauer S. *The failing heart--an engine out of fuel*. N Engl J Med. 2007;356:1140-51.
- Fumagalli S, Fattiroli F, Guarducci L, et al. *Coenzyme Q10 terclatrate and creatine in chronic heart failure: a randomized placebo-controlled, double blind study*. Clin Cardiol 2010;33.

## Amiche del Cuore

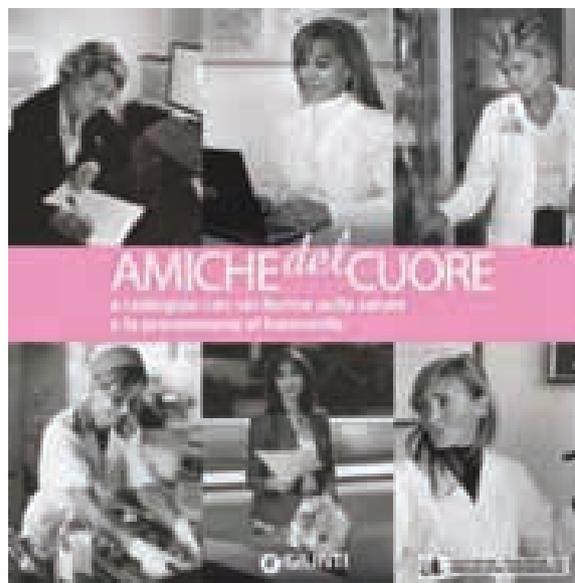
### A colloquio con sei donne sulla salute e la prevenzione al femminile

Giunti Editore

Quando si parla di cuore e donne di certo il primo pensiero corre all'affettività, all'amore, a qualche cosa magari anche di sdolcinato e comunque tipico proprio del modo di "sentire" del genere femminile. Sarà anche per quello che la prima causa di morte, anche nelle donne, è la malattia di cuore? Un'ipotesi certo difficile da verificare, anche se resta assolutamente valido il dato epidemiologico. E allora parliamo di cuore e donne da un punto di vista diverso, come abbiamo fatto in questo libro, rivolto ad un pubblico non solo di settore, dove viene coniugata l'informazione medica con la sua applicazione nella vita reale. Quando cucinano le donne pensano anche alla salute del proprio cuore oltre che a quella dei propri familiari? E quando mangiano o preferiscono l'auto ad una passeggiata, le donne riflettono sulla salute di quell'organo che di solito le fa sognare?

Tutte le donne, di diverse categorie e settori, sono accomunate dal dover quotidianamente mettere insieme i troppi ruoli che la vita e le loro scelte impongono. Le sei donne che sono intervistate nel testo, oltre a ciò sentono forte il ruolo di testimonial di stili di vita salutari e cercano di metterli a disposizione di tutte in modo colloquiale e facilmente comprensibile.

Perché in ognuno dei ruoli che svolgono, le donne, oltre a metterci il cuore emotivo ci mettano anche l'attenzione al cuore fisico per preservarlo dai danni e, nel caso, curarlo. Insomma, essergli amiche



Raffaella Michieli  
Area Salute della Donna SIMG