

Lo sviluppo d'iperinflazione polmonare, definita attualmente come l'incremento assoluto dei volumi polmonari, è associata nei pazienti con BPCO ad una cattiva prognosi. Il suo sviluppo si ritiene essere dovuto ad un inadeguato svuotamento dei polmoni dovuto all'aumento delle resistenze delle vie aeree o della *compliance* del sistema respiratorio, oppure alla combinazione dei due fattori. Alcuni ricercatori hanno ipotizzato che il gas trapping, cioè l'aumento del Volume Residuo (RV) e del suo rapporto con Capacità Polmonare Totale (RV/TLC), potrebbe essere associato alla riduzione del calibro delle vie aeree, mentre l'iper-espansione, cioè l'incremento della Capacità Funzionale Residua (FRC), della TLC e la riduzione della Capacità Inspiratoria (IC/TLC), potrebbe essere invece associata al grado di enfisema. La ricerca, eseguita nel contesto del Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) COPD study, ha interessato 116 soggetti fumatori di età compresa tra 50 e 79 anni, assolutamente liberi da patologie cardiovascolari ². Il 15% dei soggetti sottoposti alle indagini ha dimostrato la presenza di gas trapping, il 18% di iper-espansione, mentre il 22% una combinazione di entrambe le alterazioni. Il livello di gas trapping era associato a presenza di vie aeree più piccole, a un maggiore livello di dispnea e a bronchite cronica. L'iper-espansione, al contrario, era associata alla percentuale di enfisema (determinato con metodica TAC), a ridotti valori d'indice di massa corporea e a una più alta concentrazione di emoglobina.

La lettura di due articoli di revisione completano l'attuale rassegna. Il primo ha come oggetto una tecnica di

analisi della funzione respiratoria che in Italia fatica a trovare quella dimensione e diffusione che altrove le viene generalmente riconosciuta ³. Si tratta dell'oscillometria ad impulsi (IOS), una modalità di analisi della funzione respiratoria basata sulla consolidata tecnica delle oscillazioni forzate. Il secondo articolo celebra il centenario della nascita del "transfer per il CO" e con esso l'eredità di Maria Krogh ⁴. Un'ottima occasione per apprezzare, da una parte, il famelico fervore scientifico e culturale di un'epoca storica purtroppo travolta dagli orrori della Prima Guerra Mondiale ^{5,6}, e dall'altra per conoscere dettagliatamente tutte le problematiche relative ad una misurazione sì diffusa, ma ancora sostanzialmente oscura.

Bibliografia

- 1 Gershon AS, Hwee J, Croxford R, et al. *Patient and physician factors associated with pulmonary function testing for COPD*. Chest 2014;145:272-81.
- 2 Smith BM, Hoffman EA, Basner RC, et al. *Not all measures of hyperinflation are created equal lung structure and clinical correlates of gas trapping and hyperexpansion in COPD: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) COPD Study*. Chest 2014;145:1305-15.
- 3 Bickel SB, Popler J, Lesnick B, et al. *Impulse oscillometry: interpretation and practical applications*. Chest 2014;146:841-84.
- 4 Hughes JMB, Borland CDR. *The centenary (2015) of the transfer factor for carbon monoxide (TL_{CO}): Marie Krogh's legacy*. Thorax 2014;doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206485.
- 5 Mann PT. *La montagna incantata*. Corbaccio: Milano 2011.
- 6 Celine L-F. *Viaggio al termine della notte*. Corbaccio: Milano 2011.

Disturbi Respiratori nel Sonno

La steatosi epatica non alcolica (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*) è una condizione medica caratterizzata da accumulo o infiltrazione di grasso nel fegato che si distingue in:

- fegato grasso non su base alcolica (NAFL) che è una condizione generalmente benigna in cui l'infiltrazione grassa non si accompagna ad una condizione infiammatoria;
- steatoepatite non alcolica (NASH) in cui l'infiltrazione grassa si accompagna ad una condizione infiammatoria.

Per porre la diagnosi necessita che il soggetto non abbia una storia di abuso di alcool o altra causa come ad esempio un'infezione da virus dell'epatite C.

La steatosi epatica si sviluppa in un contesto di squilibrio di afflusso di trigliceridi al fegato e concomitante ridotta degradazione (ridotta beta ossidazione).

Lo studio di Minville et al. ¹ è il primo che ha valutato la prevalenza e la gravità del-

la steatosi epatica non alcolica (NAFLD) in un ampio campione di pazienti OSA (n. 226: 101 donne e 125 maschi) con un ampio range di BMI.

In studi su animali si è visto come l'ipossia cronica intermittente aumenti l'espressione di fattori chiave che inducono la neo-lipogenesi. Inoltre l'ipossia cronica intermittente è responsabile dell'aumento dei trigliceridi circolanti attraverso la riduzione dell'attività delle lipoproteinlipasi del tessuto adiposo e una ridotta rimozione di lipoproteine ricche di trigliceridi.

L'obesità determina numerose alterazioni metaboliche tra cui un aumento degli acidi grassi nel plasma con accumulo di lipidi nel fegato e nel muscolo aumentando così la già esistente resistenza all'insulina e aumentando il deposito di grasso a livello epatico.

In tutto questo l'ipossia cronica intermittente aumenta il contenuto di trigliceridi nel fegato e i livelli di citochine pro infiam-



Fabrizio Dal Farra

S.C. di Pneumologia
Ospedale San Bassiano
Bassano del Grappa (VI)



Fabrizio Dal Farra
fadalfa@tin.it

matorie oltre ad indurre un severo stress ossidativo nel fegato.

C'è un effetto dose risposta tra la gravità dell'ipossia intermittente e le lesioni del fegato. Dalle analisi multivariate è emerso che fattori indipendenti per la steatosi del fegato sono i livelli di trigliceridi, l'insulino-resistenza e l'ipossiemia notturna o tempo totale notturno con saturazione di ossigeno < 90%.

La NAFLD è una ulteriore causa di disfunzione endoteliale che può contribuire alle conseguenze cardiometaboliche dell'OSA. Infatti, numerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra OSA, aterosclerosi e malattia coronarica indipendente da età, sesso, e BMI. È stata anche segnalata un'associazione tra NAFLD e placche coronariche, e più recentemente con ispessimento della parete ventricolare sinistra e rimodellamento concentrico a livello di cuore.

Pertanto da questo studio emerge come l'obesità preesistente accentua gli effetti della ipossia notturna e che la steatosi epatica non alcolica è uno dei meccanismi coinvolti nella disfunzione endoteliale dell'OSA.

In conclusione il lavoro dà sempre maggiore evidenza di come la NAFLD contribuisca all'aumento del rischio cardiometabolico con maggior esiti avversi cardiovascolari indipendentemente dai tradizionali fattori di rischio.

La pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) rimane il trattamento di riferimento della Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSA). In pazienti con OSA, la CPAP migliora le funzioni neurocognitive, riduce il rischio cardio e neurovascolare, migliora la qualità della vita e riduce il rischio di incidenti stradali. Nonostante questi vantaggi, molti pazienti non tollerano la CPAP e la rifiutano oppure sono solo parzialmente complianti. La ricerca continua a concentrarsi e sviluppare cure alternative e tra queste vi sono i dispositivi di modifica posturale (*Postural Modification Device*) che limitano il decubito supino durante il sonno. Affinché i PMDs trattino efficacemente l'OSA, i pazienti devono presentare gli eventi respiratori principalmente se non esclusivamente in posizione supina e devono avere un basso AHI in posizione non supina (AHI_{ns}).

Una strategia terapeutica alternativa deve comunque essere sempre più basata sull'analisi delle caratteristiche anatomiche e fisiologiche dei pazienti. La fenotipizzazione dovrebbe permettere di individuare la terapia più idonea per il singolo paziente.

Una importante categoria che è stata identificata è costituita da pazienti in cui l'OSA è più grave mentre stanno dormendo in posizione supina.

Per essere assegnato al gruppo con OSA supino-predominante, la definizione più comunemente adottata richiede che il rapporto tra l'indice di apnea ed ipopnea (AHI) nel sonno in posizione supina (AHI_s) e l'AHI nel sonno non supina (AHI_{ns}) sia ≥ 2 .

Con questa definizione che è alquanto arbitraria, l'OSA supino-predominante colpisce il 50-60% dell'intera popolazione OSA e ha una marcata predominanza di pazienti maschi, più giovani e con più basso indice di massa corporea (BMI).

Gli obiettivi di questo studio sono stati pertanto quelli di documentare la ripetibilità dell'OSA supino-predominante definita su polisonnografie consecutive, per determinare se la coerenza del fenotipo supino-predominante può essere migliorata modificando questa definizione e per determinare se un AHI_s basso è ripetibile da notte a notte.

I pazienti sono stati classificati come OSA posizionale sulla base delle due seguenti definizioni:

1. OSA supino-predominante (spOSA), in cui il rapporto tra AHI_s e AHI_{ns} è $\geq 2:1$;
2. OSA supino-isolato (siOSA), in cui il rapporto tra AHI_s e AHI_{ns} è $\geq 2:1$ e l'AHI_{ns} è < 5 eventi/ora.

Joosten et al.² hanno indagato l'effetto di modificare queste definizioni aumentando il rapporto tra AHI_s e AHI_{ns}.

Sulla base di questi risultati dovrebbe essere rivalutata la definizione arbitraria di OSA supina utilizzate fino ad ora (AHI_s/AHI_{ns} ≥ 2).

Con l'elevata ripetibilità di un AHI_{ns} < 10 eventi/ora, i soggetti di sesso maschile hanno probabilità di trarre beneficio dal trattamento con un PMD, se hanno una singola PSG, che dimostra un rapporto AHI_s:AHI_{ns} $\geq 4:1$ e un AHI_{ns} < 10 eventi/ora. Perché questo accada l'OSA supino deve essere un fenotipo stabile e l'AHI_{ns} deve essere un dato costante nelle varie notti.

Gli autori concludono che la stabilità del fenotipo OSA supino può essere sostanzialmente migliorata da notte a notte per i soggetti di genere maschile quando viene applicata la definizione sulla base di una singola PSG: soggetti di sesso maschile con un rapporto di AHI_s:AHI_{ns} $\geq 4:1$ e un AHI_{ns} < 10 eventi/ora.

Questo risultato ha implicazioni rilevanti per i medici in quanto permette di identificare in modo attendibile un gruppo di pazienti che possono trarre beneficio dal trattamento di modifica posturale nel sonno.

La conformazione fisica è un determinante importante per la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSA) e l'obesità è un importante fattore di rischio per l'OSA.

In questo studio sono stati confrontati i tratti fisiologici chiave in 18 soggetti sovrappeso/obesi senza OSA con 25 pazienti sovrappeso/obesi con OSA e 11 soggetti normopeso non apnoici e in questi soggetti sono state valutate alcune caratteristiche fisiologiche chiave dell'apnea ostruttiva notturna come la collapsibilità delle vie aeree superiori con la Pcrit (attraverso la riduzione della pressione positiva applicata), la reattività dei muscoli delle vie aeree superiori (con l'EMG del genioglossa), il *loop gain* (con l'aumento dei drive ventilatorio) e la soglia dell'arousal (con la misura della pressione all'epiglottide).

La conclusione più importante a cui sono giunti Sands et al.³ è che i soggetti sovrappeso/obesi senza OSA hanno una maggiore reattività muscolare dei soggetti OSA e dei controlli che invece presentano una risposta del muscolo genioglossa simile. Lo studio ha anche confermato che gli individui sovrappeso/obesi senza apnea hanno una Pcrit maggiore rispetto ai pazienti sovrappeso/obesi con OSA; mentre la collapsibilità degli individui sovrappeso-

so/obesi senza apnea è maggiore (Pcrit maggiore) quando confrontati con soggetti di controllo normopeso.

Il *loop gain* è aumentato nei soggetti sovrappeso/obesi, rispetto ai soggetti di controllo normopeso, indipendentemente dal fatto che abbiano o meno l'OSA. Un aumento del *loop gain* sarebbe un importante meccanismo aggiuntivo attraverso cui le persone che aumentano di peso diventano predisposte per l'OSA. Un possibile meccanismo è l'aumento della leptina circolante nei soggetti sovrappeso, che è nota aumentare la chemosensibilità.

La soglia dell'arousal è risultata invece elevata nei pazienti con OSA rispetto a soggetti di controllo normopeso; ossia l'arousal si presenta solo al raggiungimento di pressioni più basse. In definitiva i dati dimostrano che gli individui sovrappeso/obesi senza apnea presentano risposte aumentate dei muscoli delle vie aeree superiori che certamente contribuiscono a prevenire il collassamento faringeo contrapponendosi all'effetto dell'incremento ponderale sulla collassabilità delle vie aeree superiori.

Non bisogna dimenticare come tra i meccanismi della ridotta collassabilità delle vie aeree superiori in soggetti sovrappeso/obesi senza apnea rispetto ai pazienti con apnea con simile BMI abbiano un ruolo rilevante le caratteristiche cranio-facciali che forniscono una maggiore riserva anatomica.

Queste vantaggiose differenze strutturali sono probabilmente sotto controllo genetico, data la natura familiare della struttura delle vie aeree superiori e dell'OSA.

La conclusione è che soggetti sovrappeso/obesi senza apnea contrastano un iniziale deficit anatomico delle vie aeree superiori con una rafforzata responsabilità dei muscoli dilatatori durante il sonno per evitare l'apnea. Per contrasto non c'è nessuna evidenza di una riduzione del *loop gain* o un aumento della soglia dell'arousal paragonati ai pazienti con OSA.

Il chiarimento dei meccanismi che in questa popolazione sottendono alle risposte muscolari aumentate può fornire indicazioni per nuovi futuri trattamenti dell'OSA.

Bibliografia

- 1 Minville C, Noëlle Hilleret M, Tamisier R, et al. *Nonalcoholic fatty liver disease, nocturnal hypoxia, and endothelial function in patients with sleep apnea*. Chest 2014;145:525-33.
- 2 Joosten SA, O'Donoghue FJ, Rochford PD, et al. *Night-to-night repeatability of supine-related obstructive sleep apnea*. Ann Am Thorac Soc 2014;11:761-9.
- 3 Sands SA, Eckert DJ, Jordan AS, et al. *Enhanced upper-airway muscle responsiveness is a distinct feature of overweight/obese individuals without sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med 2014;190:930-7.

BPCO, Asma e Malattie Allergiche

Fenotipizzare l'asma: comprendere per curare

Nella letteratura degli ultimi anni si è affermato sempre più il concetto che l'asma non è una singola malattia ostruttiva delle vie aeree ma una sindrome complessa, che ha eziopatogenesi di natura multifattoriale, eterogenea ed include differenti fenotipi.

Nell'interessante review di Chung et al.¹ è stato trattato approfonditamente il tema della fenotipizzazione dell'asma. Fenotipi di asma sono stati inizialmente identificati attraverso la combinazione di caratteristiche cliniche e sono stati descritti differenti fenotipi clinici di asma sulla base della cluster analysis, venendo identificati in base ai fattori scatenanti, alla gravità e al tipo di infiammazione bronchiale riscontrata nell'espettorato indotto e/o nel liquido di lavaggio bronchiale.

Tuttavia, nonostante le migliorate conoscenze, la descrizione dei fenotipi dell'asma non è stata sinora sufficiente ad orientare concretamente la gestione clinica del singolo paziente.

Attualmente, grandi aspettative sono alimentate dalla crescente attenzione della ricerca per la caratterizzazione dei meccanismi molecolari alla base dei processi biologici dell'asma, con l'utilizzo delle tecnologie della proteomica e della trascrittomica.

L'integrazione delle analisi molecolari, fisiologiche e cliniche potrebbe aiutare a comprendere meglio i processi cellulari riguardanti l'infiammazione, l'immunità, l'apoptosi e il metabolismo, implicati nei diversi fenotipi asmatici e che ne costituiscono, difatti, l'endotipo.

La conoscenza dei meccanismi biologici collegati al fenotipo asmatico pone come obiettivo clinico la possibilità di sviluppare terapie antiasmatiche mirate, soprattutto per i sottotipi di asma grave di difficile controllo.

In un contesto clinico occorre poi tener presente che i fenotipi di asma possono peggiorare se insorge una rinite non solo negli adulti ma anche in età pediatrica, con differenze nella severità tra fenotipi ad eziopatogenesi IgE-mediata rispetto ai non allergici. In tale contesto appare interessante il lavoro di Deliu et al.².



Gennaro D'Amato

Coordinatore Commissione GARD Ministero della Salute su "Ambiente, Clima e Salute Respiratoria" Chairman Committee and Task Force on "Air pollution, climate change and allergic respiratory diseases" World Allergy Organization

Si ringraziano i coordinatori del gruppo Dr. Gennaro Liccardi, Claudio Micheletto e Mario Malerba nonché la Dott.ssa Carolina Vitale per l'aiuto nella selezione degli articoli commentati.



Gennaro D'Amato
gdamatomail@gmail.com