La BPCO: patologia geriatrica? Il punto di vista del Geriatra

Mauro Di Bari

Direttore della Scuola di Specializzazione in Geriatria

Università degli Studi di Firenze

mauro.dibari@unifi.it

Is Chronic Obstructive Pulmonary Disease an Accelerated Aging Disease?

Abstract

Many of the changes that occur in the lungs with normal aging, such as decline in lung function, increased gas trapping, loss of lung elastic recoil, and enlargement of the distal air spaces, also are present in chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

function and reduced capacity to respond to environmental stresses and injury. Many of the changes that occur in the lungs with normal

Cell senescence is present in emphysematous lungs and is associated with shortened telomeres and decreased antiaging molecules

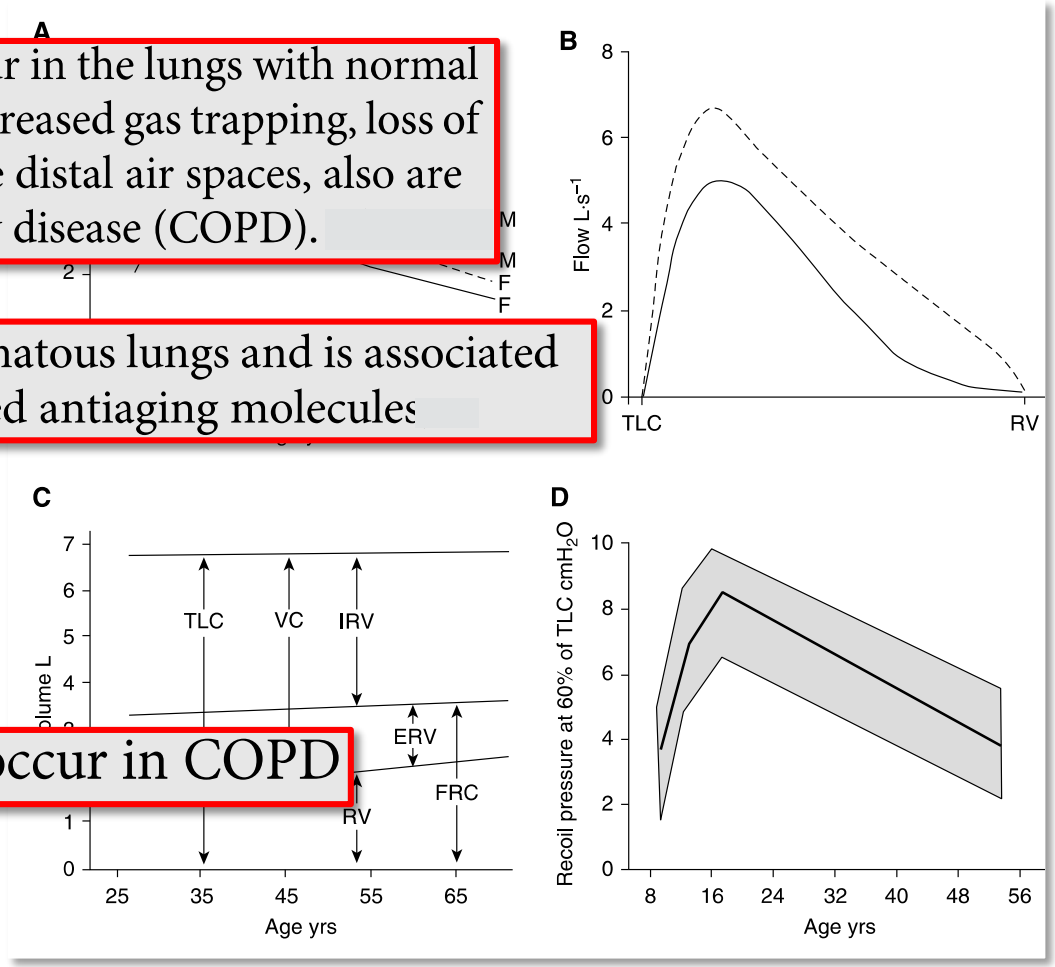
age of 60 years than in younger age groups. Indeed, COPD has been considered a condition of accelerated lung aging. Several mechanisms associated with aging are present in the lungs of patients with COPD. Cell senescence is present in emphysematous lungs and is associated with shortened telomeres and decreased antiaging molecules, suggesting accelerated aging in the lungs of patients with COPD. Increasi of inflammation and oxidativ sed immunosenescence associat nd adaptive immune

inflammaging

changes are similar to those that occur in COPD

the mechanism of age-related changes in COPD may identify novel therapies for this condition.

Keywords: aging; chronic obstructive pulmonary disease; chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis; immunosenescence



MacNee W, et al. *Ann Am Thorac Soc* 2016

Epidemiologia

- Terza causa di morte nel mondo, sarà la prima entro 15 anni
- Più del 90% delle morti in paesi a basso-medio reddito

[*Global Burden of Disease* 2015]

- **La prevalenza di BPCO raddoppia ogni 10 anni di età: 1.9% tra i 40-49 anni vs. 19% negli over 70**

Buist AS et al. Lancet. 2007;370(9589):741–50

Criteri diagnostici e prevalenza della BCPO

- Self-reported, NHANES III (età 40-80):
  - Tosse cronica → 12.6%
  - Diagnosi da parte di un medico → 6.7%

Marcus BS, et al. *JAGS* 2015

- Spirometria, criteri GOLD ($FEV_1/FVC < 0.70$), NHANES III:
  - 40-64 anni → 22.2%
  - 65-80 anni → 37.7%

Vaz Fragoso CA, et al. *Respir Care* 2011

- TC torace, attenuazione >5%, COPDGene Study:
  - Età 45-81 → 30.3%

Regan EA, et al. *COPD* 2010

Criteri Global Lung Function Initiative (GLI)

- Calcolo del Z-score, sulla base di mediana (M), coefficiente di variazione (Sigma) e asimmetria (Lambda) → **LMS-Z-score**
- Valori normativi ottenuti da popolazione sana, di età fino a 95 anni
- **Prevalenza di BCPO nella popolazione NHANES III secondo i criteri GLI:**
  - **40-64 anni → 15.7% (-6.5% rispetto a GOLD)**
  - **65-80 anni → 13.2% (-15.5% rispetto a GOLD)**

Vaz Fragoso CA, et al. *COPD* 2018

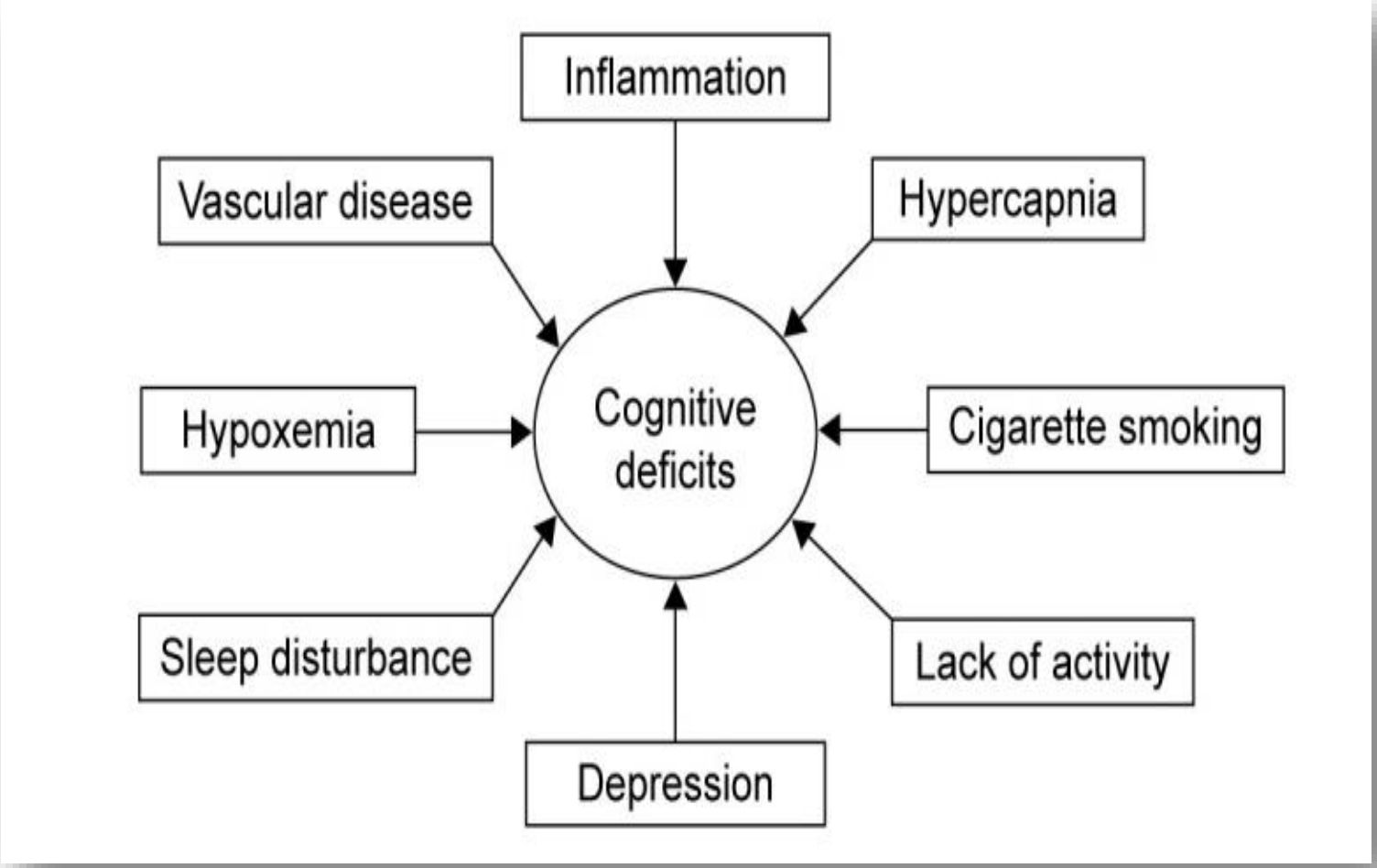
BPCO, comorbosità e sindromi geriatriche

The main comorbidities of COPD classified according to the mechanistic or epidemiologic link.

Complicating COPD	Sharing risk factors with COPD	Very likely to aggravate COPD
Anxiety and Depression	Chronic heart failure	Obesity, Metabolic syndrome, Type-2 diabetes mellitus
Cognitive impairment	Coronary artery disease	Obstructive sleep apnea syndrome
Sarcopenia	Chronic kidney disease	Lower lobe fibrosis
Osteoporosis	Bronchiectasis	Anemia
Pulmonary hypertension	Lower limb arteriopathy	Gastroesophageal reflux disease
Pulmonary embolism	Cerebrovascular diseases	Insomnia
Dysphagia	Benign prostatic hypertrophy	

Vespasiani Gentilucci U, et al. *Pulm Pharmacol Therap* 2018

BPCO come FdR di decadimento cognitivo



Ouellette D, et al. *Intern J COPD* 2017

BPCO e rischio di malattie neurodegenerative

METODI

- Database amministrativi di Taiwan
- Pz. 40+ anni, dimessi con dg. di BPCO tra 2002 e 2011
- Esclusi casi con malattia di Alzhmier (AD) o di Parkinson (PD) prevalenti
- FU fino a **diagnosi di AD/PD**, morte o termine dello studio
- Controlli non-BPCO in rapporto 2:1, *age-sex matched*

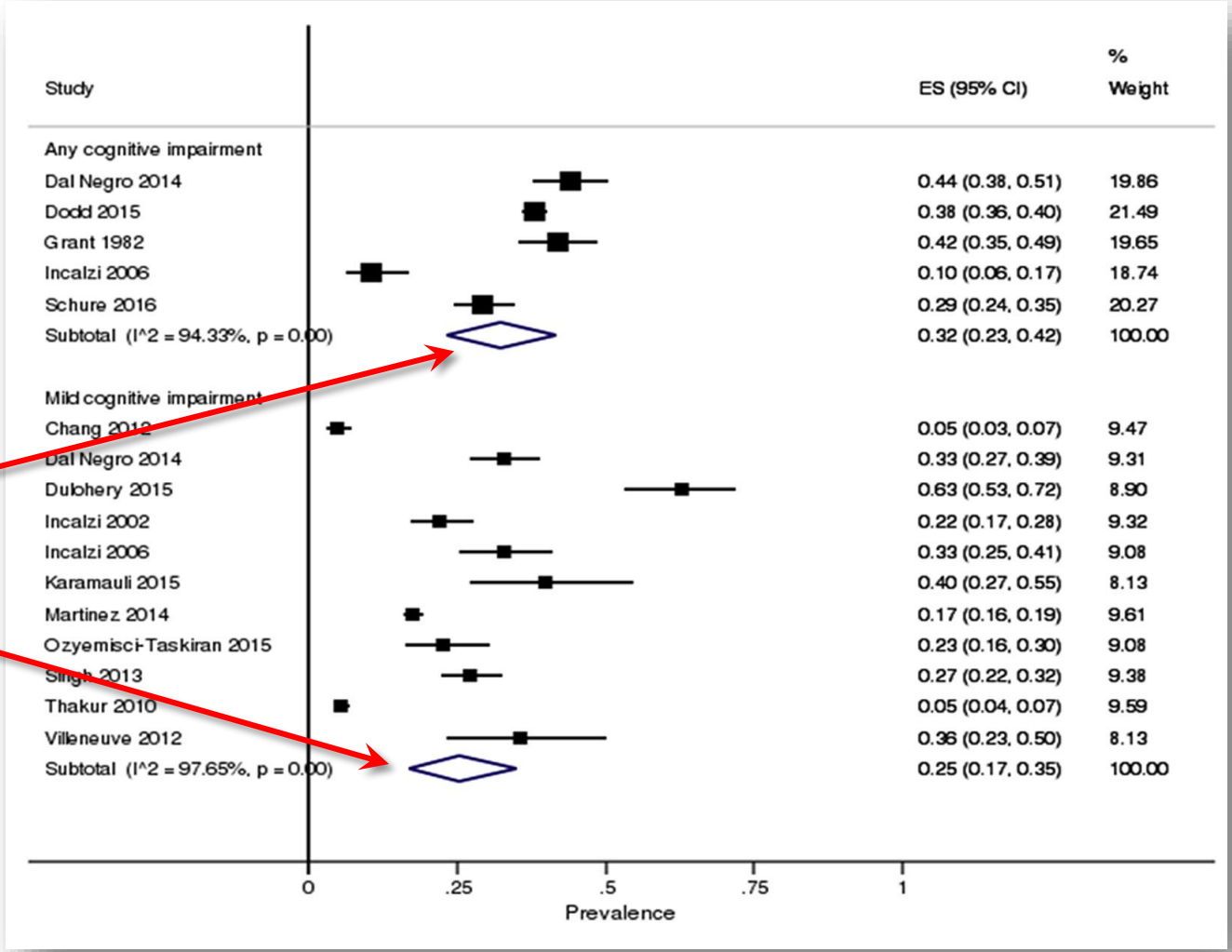
RISULTATI

- N=8640 pz. con e 17280 senza BPCO; età 69 anni
- 706 diagnosi di AD/PD nei controlli (tasso: 83.7/10000 a-p), 522 nei BPCO (tasso: 152.9/10000 a-p)
- **HR aggiustato 1.74 (1.55-1.96)**

Liao KM, et al. *Medicine* 2015

Prevalenza di deficit cognitivo nella BPCO: meta-analisi

- 14 studi osservazionali
- 23116 pz. con BPCO, età 66 aa
- **Deficit cognitivo nel 32%**
- **MCI nel 25%**



Yohannes AM, et al. *JAMDA* 2017

Incidenza di deficit cognitivo in soggetti con malattia polmonare, FU 27 anni

- N=14184 partecipanti allo studio ARIC, baseline 1987-1989
- Demenza e MCI definiti sulla base di: a) diagnosi ospedaliera (1987-2013) e b) valutazione neurocognitiva (42% dei casi, 2011-2013)

	Lung Disease Category			
	Normal	Respiratory symptoms with normal spirometric results	Restrictive impairment pattern	COPD pattern
N	2,953	1,967	239	730
Dementia or MCI, n	721	518	87	212
Model 1	1	1.15 (1.00, 1.33)	1.92 (1.40, 2.63)	1.30 (1.07, 1.60)
Model 2	1	1.15 (0.99, 1.33)	1.89 (1.37, 2.59)	1.28 (1.03, 1.58)
Model 3	1	1.10 (0.95, 1.28)	1.58 (1.14, 2.19)	1.33 (1.07, 1.64)
Model 4	1	1.09 (0.94, 1.27)	1.56 (1.12, 2.16)	1.31 (1.06, 1.62)

Covariate. *Modello 1:* età, sesso, razza, centro, scolarità; *Modello 2:* + fumo; *Modello 3:* + att. fisica, BMI, PAS, farmaci, diabete, HDL-C, LDL-C, CAD, CHF, ictus, APOE; *Modello 4:* + fibrinogeno

Lutsey P, et al. *Am J Resp Crit Care* 2018

BPCO e delirium in Terapia Intensiva

- 206 pz. ricoverati in TI, età media 63 anni, esclusi casi con storia di demenza
- Diagnosi di delirium: scale RASS e CAM-ICU
- 39 casi di delirium incidente (19%): ipercinetico 44%, ipocinetico

Predittori indipendenti di delirium

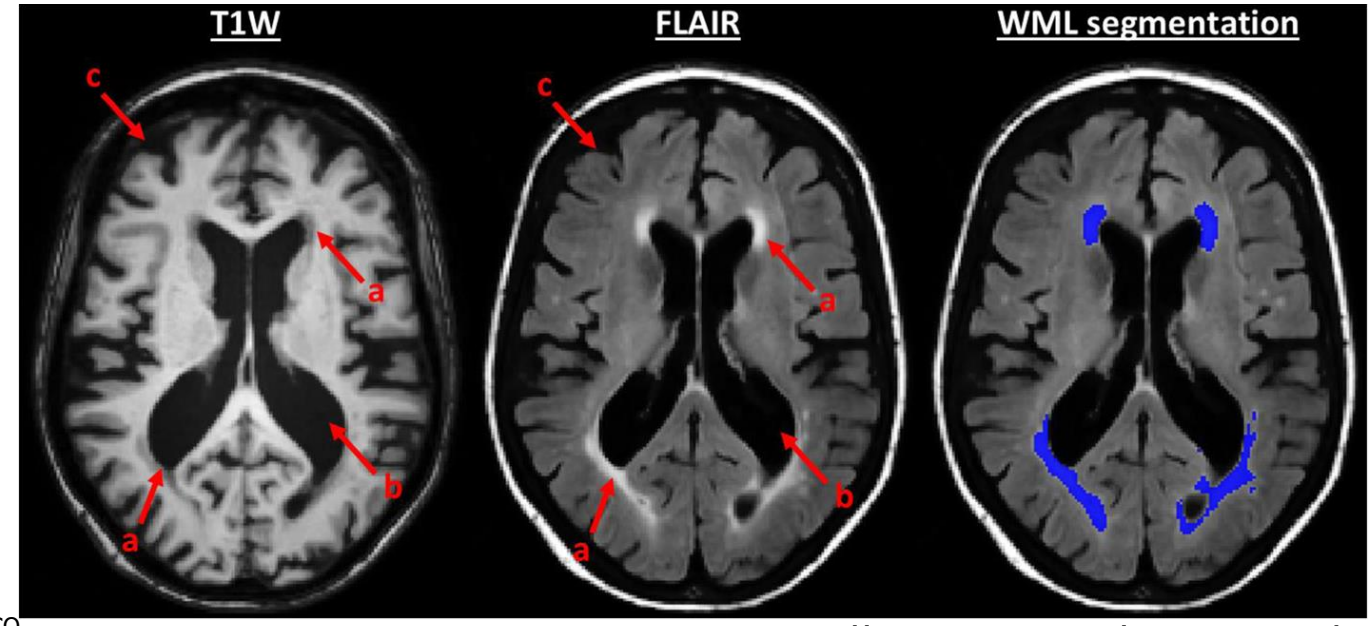
	OR	OR (95% CI)	*P*
Age	4.1	1.399-12.216	0.01
Hypertension	3.3	1.312-8.133	0.011
COPD	3.5	1.479-8.595	0.005
Steroids	2.8	1.057-7.284	0.038
Sedation	5.4	2.088-13,924	<0.0001

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; OR: Odds ratio; CI: Confidence interval

Tilouche N, et al. *Indian J Crit Care Med* 2018

Anormalità morfologiche cerebrali nella BPCO

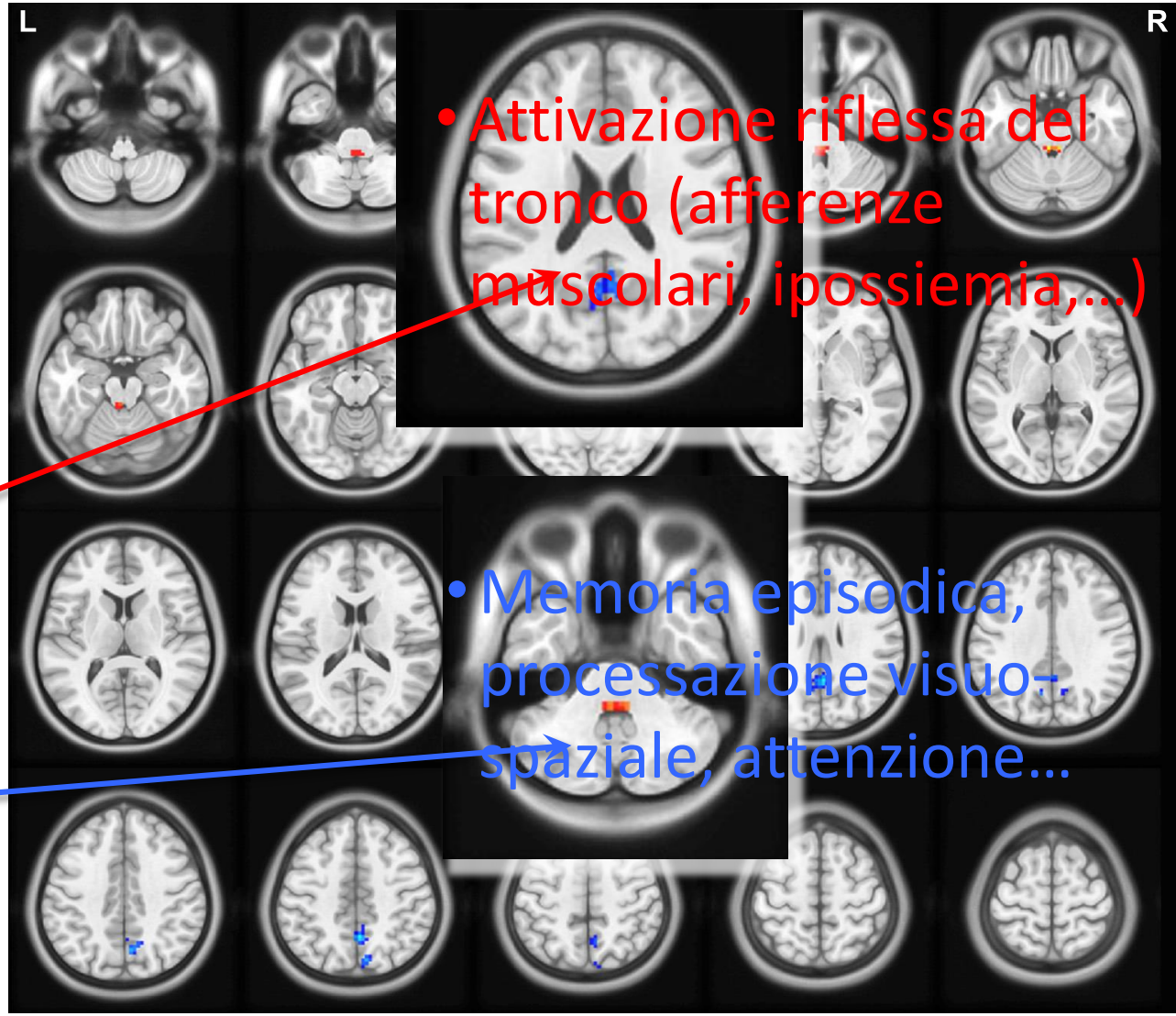
- Studio MRI di 31 pz. con BPCO medio-grave e 24 controlli *age-sex matched*
- Nei BPCO:
  - Nessuna differenza nel volume della sostanza grigia
  - **Maggior volume (p=0.02) ed estensione (p=0.04) delle lesioni della sostanza bianca**



Spilling CA, et al. *BMC Pulm Med* 2017

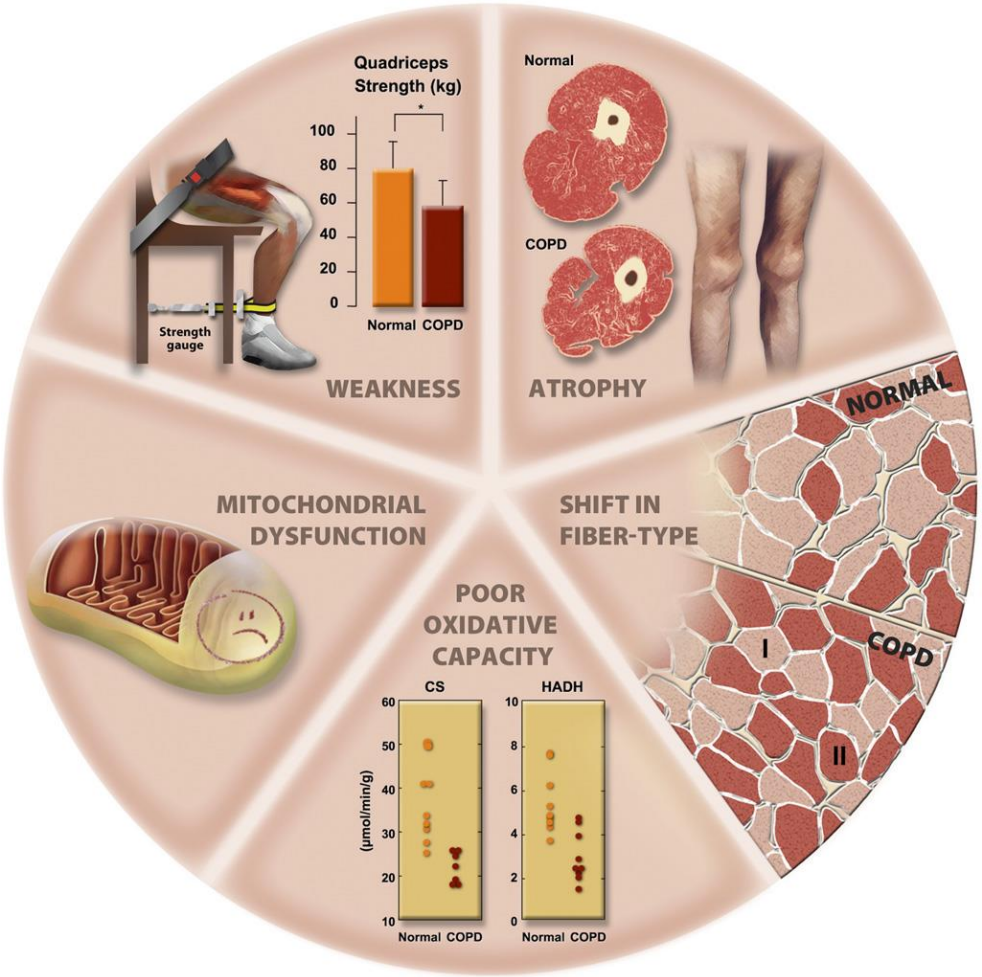
Anormalità funzionali cerebrali nella BPCO

- Studio fMRI a riposo
- 19 pz. con BPCO medio-grave e 20 controlli *age-sex matched*
- **Iperattività nel tronco**
- **Ipoattività nel giro del cingolo posteriore e nel precuneo**

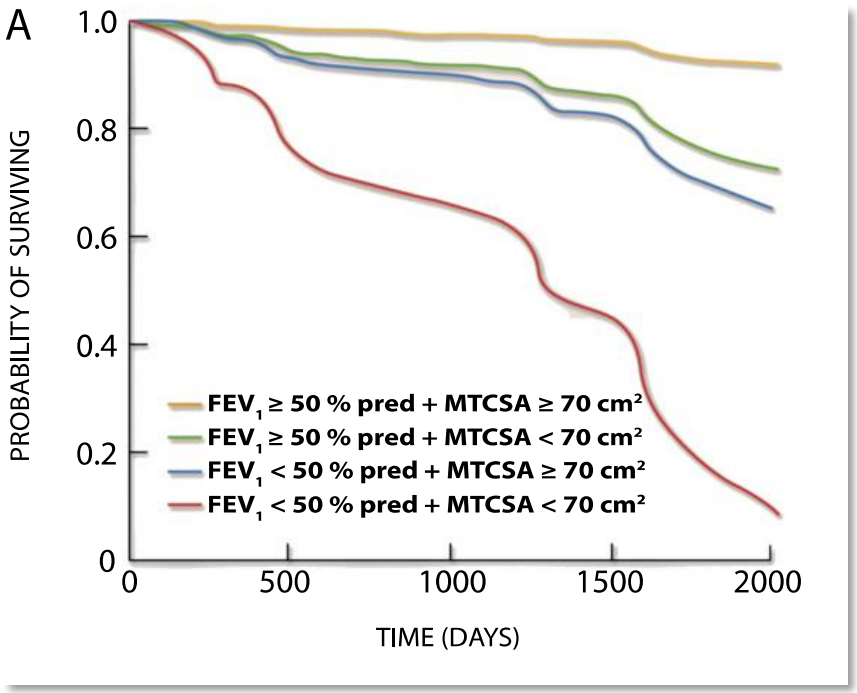


Wang W, et al. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2018

Alterazioni muscolari nella BPCO



FEV1, area trasversa della coscia (MTCSA) e prognosi



Maltais F, et al. *AJRCC* 2014

COPD e sarcopenia: Rotterdam Study

- N= 5911 partecipanti al Rotterdam Study, età media 69 anni, U 44%
- Studio trasversale
- Diagnosi di pre-sarcopenia e sarcopenia secondo criteri EWGSOP
- Prevalenza: pre-sarcopenia 5.9%, sarcopenia 4.4%

Prevalenza di specifiche condizioni in funzione della presenza di pre-sarcopenia e sarcopenia

Study characteristics	No (pre) sarcopenia	Presarcopenia	Sarcopenia
Prevalence, n (%)	5301 (89.7)	350 (5.9)	260 (4.4)
History of nonvertebral fracture, n (%)	820 (15.5)	58 (16.6)	61 (23.5)
Metabolic syndrome, n (%)	1768 (34.0)	50 (14.5)[a]	41 (16.5)[a]
Blood pressure >130/85 mmHg	3964 (74.9)	246 (70.3)[a]	207 (80.2)[a]
Coronary heart disease, n (%)	187 (3.6)	11 (3.2)	19 (7.5)
Diabetes mellitus, n (%)	477 (9.1)	17 (4.9)[a]	28 (11.0)
COPD, n (%)	710 (13.4)	102 (29.1)[a]	70 (26.9)[a]
Stroke, n (%)	184 (3.5)	13 (3.7)	20 (7.7)
Neoplasm, n (%)	210 (15.3)	15 (12.4)	31 (20.3)
Depression, n (%)	405 (8.0)	29 (8.8)	21 (9.1)

$p<0.05$, aggiustato per età e sesso

Trajanoska K, et al. *J Bone Min Res* 2018

Massa muscolare (SMI) e funzione respiratoria

- Studio trasversale
- N= 240562 coreani arruolati in un programma di screening
- Età 18-89 anni (media 39), U 54%
- Non patologia polmonare
- Spirometria (FVC, FEV1, PEF) + BIA (*skeletal mass index*, SMI, in quartili)
- **Riduzione della SMI si associa a peggioramento parametri spirometrici**

Quartili di SMI e anormalità dei parametri spirometrici

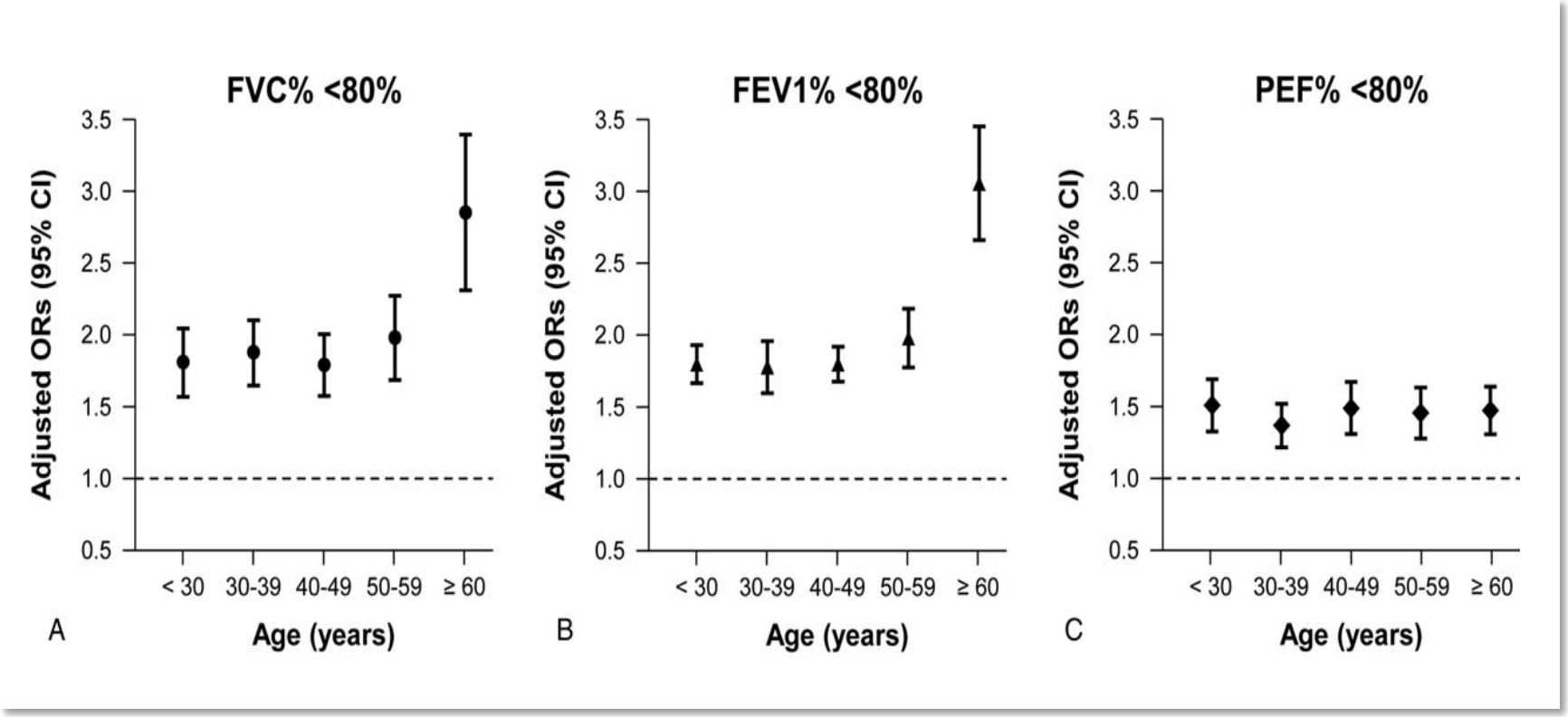
SMI Quartiles	Crude OR (95% CI)	Multivariate-adjusted ORs (95% CI) Model 1†	Model 2‡
Predicted FVC% <80%			
Q4	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Q3	2.18 (1.87–2.62)	1.62 (1.51–1.74)	1.66 (1.52–1.83)
Q2	4.78 (4.42–5.20)	2.27 (2.18–2.37)	2.11 (1.99–2.27)
Q1	11.63 (11.28–12.03)	3.54 (3.37–3.72)	2.97 (2.74–3.17)
P for trend	<.001	<.001	<.001
Predicted FEV1% < 80%			
Q4	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Q3	1.75 (1.32–2.32)	1.58 (1.39–1.80)	1.51 (1.43–1.62)
Q2	3.14 (2.42–4.08)	1.97 (1.89–2.08)	1.96 (1.83–2.09)
Q1	9.17 (7.22–11.65)	2.87 (2.74–3.02)	2.64 (2.43–2.83)
P for trend	<.001	<.001	<.001
Predicted PEF% < 80%			
Q4	1.00 (reference)	1.00 (reference)	1.00 (reference)
Q3	1.34 (1.30–1.39)	1.26 (1.21–1.31)	1.23 (1.15–1.30)
Q2	1.73 (1.67–1.80)	1.46 (1.40–1.54)	1.35 (1.26–1.45)
Q1	2.04 (1.98–2.12)	1.77 (1.68–1.88)	1.73 (1.58–1.89)
P for trend	<.001	<.001	<.001

Covariate. *Modello 1:* età, sesso, ipertensione, glicemia, HOMA-I, LDL-C, creatinina, ALT; *Modello 2:* + fumo, alcool, attività fisica, intake calorico, Vit. D, massa adiposa

Park CH, et al. *Medicine* 2018

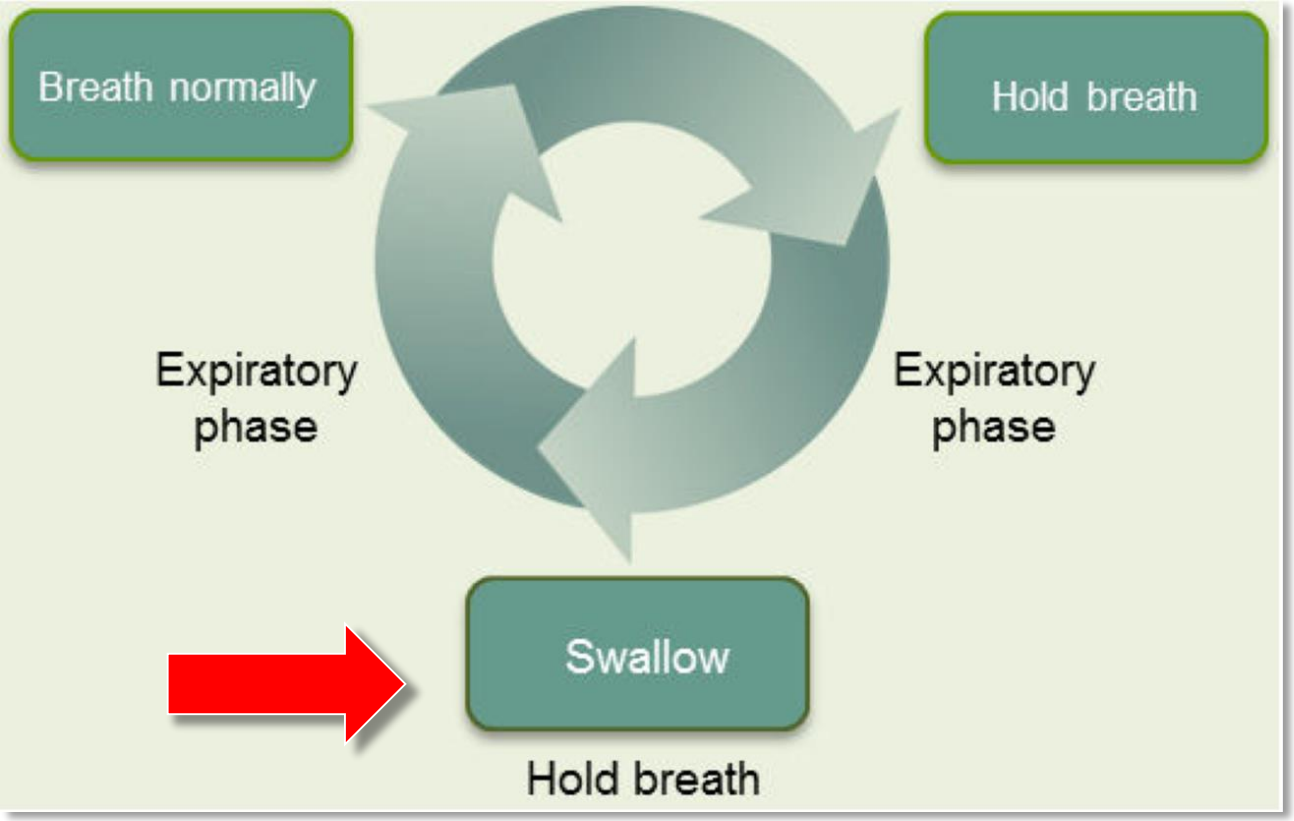
Massa muscolare, parametri ventilatori ed età

Anormalità dei parametri spirometrici per variazione unitaria (1 SD) di SMI, per gruppo di età



Park CH, et al. *Medicine* 2018

Ciclo respiratorio e deglutizione



Nell'anziano:

- Maggior durata della deglutizione
- **Frequente comparsa di deglutizione in fase inspiratoria**

Scelza L. et al. *Semin Dysphagia* 2015

BPCO e deglutizione

Nella BPCO, alterata coordinazione ventilazione-deglutizione per:

- Tachipnea e respiro superficiale
- Deglutizione in fase inspiratoria
- Ridotta capacità di apnea

Aumentato rischio di inalazione

Scelza L. et al. *Semin Dysphagia* 2015

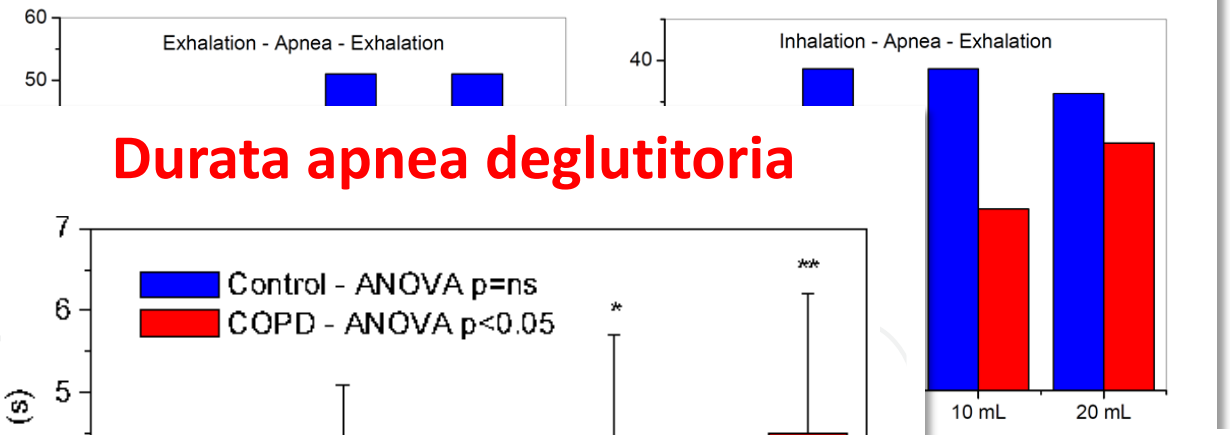
Pattern ventilazione-deglutizione nella BPCO

- Pazienti con BPCO moderata e controlli sani, età 70 anni
- Deglutizione di boli crescenti, 3 prove per bolo
- Totale 276 prove

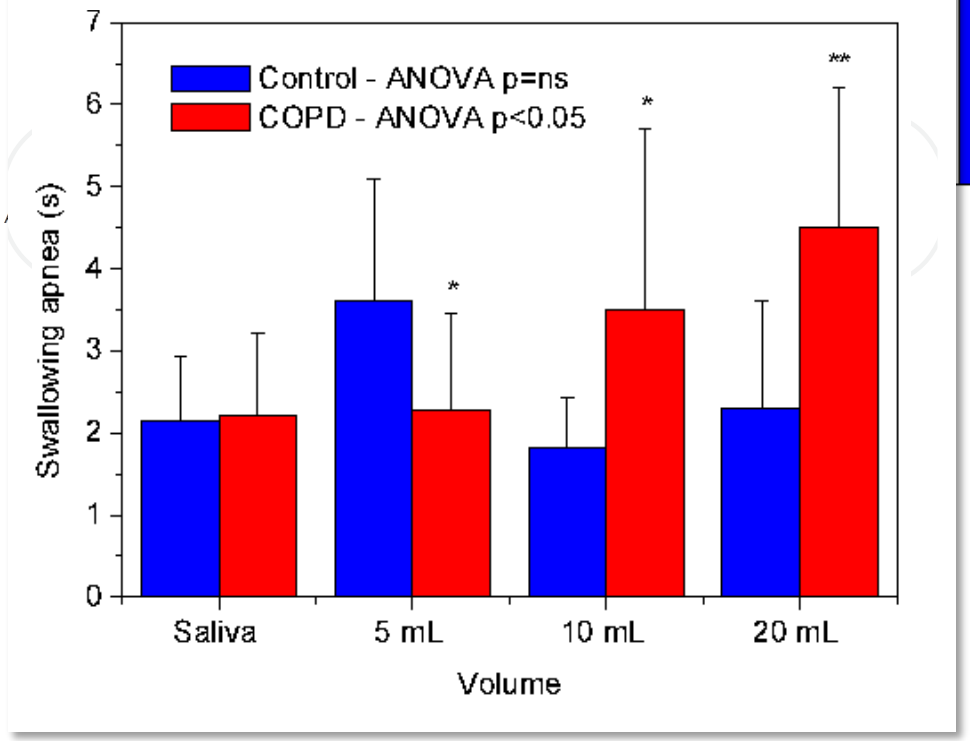
Controlli (n=11)

BPCO (n=12)

Pattern non a rischio



Durata apnea deglutitoria



Scelza L. et al. *Semin Dysphagia* 2015

Contents lists available at ScienceDirect

Respiratory Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/rmed

Review article

Swallowing function and chronic respiratory diseases: Systematic review

- 26 studi, dei quali 15 trattano di BPCO
- In tutti gli studi pazienti BPCO hanno una funzione deglutitoria compromessa
- Spesso il problema non è percepito dal paziente

Gannouchi I, et al. *Resp Med* 2016

COPD è FdR per polmonite da aspirazione in NH

- N= 102842 residenti in NH
- Dati estratti dal *Minimum Data Set* (MDS)
- Casi di polmonite (codice ICD-9-CM 486): 3118 (3%)
- **BPCO e disfagia sono predittori indipendenti del rischio di polmonite (BPCO: OR 2.49, 2.27-2.72; disfagia: 1.46, 1.31-1.62)**

Langmore SE, et al. *Dysphagia* 2002

Conclusioni del geriatra

- La BPCO è patologia frequente (età-dipendente?) in età geriatrica
- È associata a molte “sindromi geriatriche”, tra cui spicca la relazione con il declino cognitivo, la sarcopenia e la disfagia, per le quali rappresenta un FdR

Sì, è patologia geriatrica!