

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL MOLISE

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E SCIENZE DELLA SALUTE

“VINCENZO TIBERIO”



DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE PER LA SALUTE

XXVIII CICLO

COORDINATORE: *Chiar.mo Prof. Guido Maria GRASSO*

Tesi in Malattie cardiovascolari (MED-11)

**MORTALITÀ A LUNGO TERMINE DI SOGGETTI
ANZIANI AFFETTI DA INSUFFICIENZA
RESPIRATORIA ED INSUFFICIENZA CARDIACA
CRONICA**

Relatore

Chiar.mo Prof. Gianluca TESTA

Dottoranda

Dott.ssa Alexandra SABUSCO

Anno Accademico 2014/2015

INDICE

INTRODUZIONE	
INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA	
- <i>Classificazione</i>	3
- <i>Epidemiologia</i>	6
- <i>Fisiopatologia</i>	7
- <i>Terapia</i>	8
BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA	
- <i>Epidemiologia</i>	10
- <i>Fisiopatologia</i>	11
- <i>Diagnosi e quadri clinici</i>	12
- <i>Terapia</i>	13
INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA	
BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA	14
SCOPO DELLO STUDIO	24
METODI	25
RISULTATI	31
DISCUSSIONE	33
CONCLUSIONI	43
BIBLIOGRAFIA	49

INTRODUZIONE

INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA

L'insufficienza cardiaca cronica (CHF) è un quadro patologico caratterizzato dall'incapacità del cuore di fornire l'apporto di sangue in quantità adeguata rispetto all'effettiva richiesta dell'organismo, o dalla capacità di soddisfare tale richiesta solamente a pressioni di riempimento ventricolari superiori alla norma. Dal punto di vista clinico può essere definito come una sindrome caratterizzata da specifici sintomi e segni, che insorge come risultato di qualsiasi anomalia strutturale o funzionale in grado di interferire con la capacità del cuore di pompare sangue o di riempirsi adeguatamente. Infatti la sintomatologia tipica della CHF è caratterizzata da dispnea, ortopnea, astenia, che limita la tolleranza all'esercizio, e ritenzione idrica, che può condurre a edema polmonare ed edemi periferici.

Classificazione

La classificazione dell'insufficienza cardiaca più diffusa è quella funzionale proposta dalla New York Heart Association, basata su criteri legati alla sintomatologia clinica ¹.

Nonostante il limite della soggettività nella percezione e nella descrizione dei sintomi da parte del paziente, e nella loro interpretazione da parte del medico, tale classificazione mantiene la sua validità nella definizione della severità delle limitazioni funzionali e nella buona correlazione con la prognosi.

Classe Livello di compromissione

NYHA

Classe I Pazienti asintomatici, senza alcuna limitazione dell'attività fisica ordinaria

Classe II Pazienti con lieve limitazione dell'attività fisica che accusano sintomi (dispnea, dolore anginoso, palpitazioni, affaticamento) soltanto dopo un'attività superiore a quella ordinaria (per es. lunga camminata, salire due rampe di scale)

Classe III Pazienti con marcata limitazione dell'attività fisica, che non hanno disturbi a riposo, ma che accusano disturbi anche dopo lievi gradi di attività ordinaria (breve camminata, salire una rampa di scale)

Classe IV Pazienti con sintomi a riposo

IV

Tabella 1 Classificazione funzionale della New York Heart Association basata sulla severità dei sintomi e sulla attività fisica (modificata da ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012)

L'American College of Cardiology (ACC) e l'American Heart Association (AHA) hanno sviluppato una classificazione in stadi della CHF. Lo stadio A include pazienti a rischio di sviluppare insufficienza cardiaca ma che non hanno al presente una malattia cardiaca strutturale. In questo gruppo assume grande importanza la prevenzione, con il controllo dei fattori di rischio e l'educazione del paziente e dei familiari².

Lo stadio B include pazienti con malattia cardiaca strutturale in assenza di sintomi. Lo stadio C include pazienti con malattia strutturale cardiaca con

corrente o precedente insufficienza cardiaca sintomatica. Diuretici, digossina, antialdosteronici possono essere associati agli ACE-inibitori e ai beta-bloccanti, in base alla severità della sintomatologia.

Lo stadio D include i pazienti con grave insufficienza cardiaca refrattaria in cui debbano essere considerate caso per caso terapie tra cui il trapianto cardiaco e il supporto circolatorio meccanico.

ACCF/AHA Stages of HF (38)		NYHA Functional Classification (46)	
A	At high risk for HF but without structural heart disease or symptoms of HF	None	
B	Structural heart disease but without signs or symptoms of HF	I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause symptoms of HF.
		I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause symptoms of HF.
C	Structural heart disease with prior or current symptoms of HF	II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in symptoms of HF.
		III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity causes symptoms of HF.
		IV	Unable to carry on any physical activity without symptoms of HF, or symptoms of HF at rest.
D	Refractory HF requiring specialized interventions	IV	Unable to carry on any physical activity without symptoms of HF, or symptoms of HF at rest.

Tabella 2 Comparison of ACCF/AHA Stages of HF and NYHA Functional Classifications²

Ricordiamo che, a differenza della classificazione NYHA, quella ACC/AHA è unidirezionale. Si sottolinea, inoltre, che non esiste una corrispondenza tra classe NYHA IV e stadio D. Quest'ultimo infatti rappresenta una condizione complessa, non solo definita dalla gravità dei sintomi ma soprattutto dall'instabilità e dalla refrattarietà alla terapia.

Epidemiologia

La CHF è estremamente comune nella popolazione anziana globale, con una prevalenza maggiore del 20% nei soggetti di età superiore agli 80 anni; tale quadro patologico rappresenta, dunque, un enorme problema socio-sanitario nei paesi ad alto tasso di sviluppo³, dal momento che costituisce lo stadio terminale comune della storia clinica della malattia cardiovascolare, soprattutto della malattia coronarica e dell'ipertensione arteriosa.^{3,4} Nonostante gli enormi passi avanti compiuti a livello di gestione terapeutica del paziente con CHF, i tassi di morbilità e di mortalità rimangono elevati; una ragione di questa tendenza è da ricercarsi soprattutto nella popolazione geriatrica, nell'influenza delle numerose comorbidità che la interessano^{5,6}. Questo ci riporta al concetto di "anziano fragile", definizione che viene utilizzata per indicare quei soggetti di età avanzata o molto avanzata, cronicamente affetti da patologie multiple, con stato di salute instabile, frequentemente disabili, in cui gli effetti dell'invecchiamento e delle patologie ad esso associate sono spesso complicati da problematiche di tipo socio-economico. Sulla base di queste caratteristiche, la fragilità comporta un rischio elevato di rapido deterioramento della salute e dello stato funzionale ed un elevato consumo di risorse. L'anziano fragile risulta quindi ad altissimo rischio di andare incontro ad una serie di eventi sfavorevoli, quali ospedalizzazione, perdita dell'autosufficienza, istituzionalizzazione e morte. In effetti, la comorbidità, che è definita come la presenza di due o più patologie nello stesso soggetto, è uno dei maggiori aspetti che definiscono il problema della fragilità in età geriatrica, e rappresenta una caratteristica clinica di riscontro estremamente comune nel paziente anziano; l'età avanzata, infatti, è caratterizzata dalla coesistenza nello stesso individuo di patologie multiple, dovuta

principalmente ad un aumento età-correlato delle patologie cronicodegenerative. Il problema della comorbidità gioca molteplici ruoli: in primo luogo aggrava in maniera *indipendente* la prognosi del paziente; in secondo luogo determinate patologie, tra cui la BPCO, il cui peso come comorbidità nella CHF è oggetto del nostro studio, limitano l'impiego dei trattamenti raccomandati. Esistono diversi indici per la valutazione della comorbidità nel soggetto anziano, quali la CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), l'indice di Kaplan-Feinstein, l'indice di Charlson, l'indice di malattie coesistenti (ICED) ed il Geriatric Index of comorbidity (GIC). Tali metodi, comunque, incontrano numerose difficoltà nell'applicazione nella popolazione anziana, soprattutto nel paziente con deficit cognitivo.

Fisiopatologia

L'insufficienza cardiaca (HF) è la via finale comune di diverse patologie cardiovascolari. Possiamo avere insufficienza cardiaca con conservata funzione sistolica (HF-PEF) ed insufficienza cardiaca con ridotta funzione sistolica (HF-REF). Almeno metà dei pazienti con insufficienza cardiaca ha una ridotta funzione sistolica, e la causa per 2/3 di questi pazienti è ischemica. Oltre alla patologia coronarica, tuttavia, anche l'ipertensione arteriosa, il diabete, infezioni virali, abuso alcolico e chemioterapia possono portare ad insufficienza cardiaca, senza dimenticare le cardiomiopatie dilatative idiopatiche, delle quali sebbene la causa sia sconosciuta, alcune si ritiene abbiano una base genetica⁷.

Nei pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro si hanno dei cambiamenti strutturali dei miociti e della matrice extracellulare a seguito di un insulto (i.e. ischemico) e ciò comporta un rimodellamento del

ventricolo con dilatazione e ridotta contrattilità, con conseguente riduzione della funzione sistolica^{8,9}. Questi cambiamenti, specialmente se non trattati a cause di una tardiva diagnosi, sono progressivamente peggiorativi nel tempo con aumento progressivo delle dimensioni del ventricolo sinistro e riduzione della FE. Due sono i meccanismi coinvolti in tale progressione: da un lato, la morte dei miociti, a causa ad esempio di ripetuti insulti ischemici; dall'altro abbiamo la risposta sistemica indotta dalla riduzione della frazione di eiezione, in particolare la attivazione neuroormonale del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema simpatico. Queste risposte sistemiche creano progressione del danno e coinvolgimento di altri organi (reni, fegato, midollo osseo, polmoni e muscoli) creando un circolo vizioso su cui bisogna intervenire con una adeguata terapia^{8,9}.

Clinicamente, i cambiamenti indotti da tale assetto neuroormonale si manifestano con riacutizzazioni di scompenso, peggioramento della qualità di vita, ospedalizzazioni frequenti.

Terapia

La terapia dello scompenso cardiaco cronica è mirata a migliorare i sintomi e la qualità di vita del paziente, prevenire le ospedalizzazioni ed aumentare la sopravvivenza. Sia la riduzione della mortalità che delle ospedalizzazioni riflettono l'efficacia terapeutica nel rallentare e prevenire il peggioramento dell'insufficienza cardiaca. Ciò è spesso accompagnato dal rimodellamento inverso del ventricolo sinistro e da una riduzione dei valori circolanti di BNP^{10,11}.

I farmaci beta bloccanti ed ACE inibitori dovrebbero essere utilizzati il più presto possibile, questo perché gli ACE inibitori agiscono sul

rimodellamento del ventricolo sinistro mentre i beta bloccanti aumentano la frazione d'eiezione. I betabloccanti hanno inoltre effetto anti-ischemico e riducono l'incidenza di morte improvvisa riducendo la mortalità globale ¹²⁻¹⁵.

Spirolattone ed eplerenone bloccano i recettori che legano aldosterone ed altri mineralcorticoidi ^{16,17}.

Gli ARB (farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina), sono da considerare come alternativa nei pazienti che non tollerano gli ACE inibitori, anche se non sono da considerarsi farmaci di prima scelta¹⁸.

Per quanto riguarda i diuretici, sono farmaci molto utilizzati per alleviare i sintomi, ridurre edema e dispnea e sono pertanto raccomandati in tal senso sia in acuto che in cronico, per mantenere l'euvolemia.

L'ivabradina inibisce i canali I_f a livello del nodo del seno con effetto quindi bradicardizzante nei pazienti in ritmi sinusale che non tollerano la terapia con beta-bloccanti ¹⁹.

BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) è un quadro patologico caratterizzato da una persistente limitazione al flusso aereo, solitamente evolutiva ed associata ad una aumentata risposta infiammatoria cronica delle vie aeree e del parenchima polmonare a particelle nocive o gas.²⁰

Il quadro sintomatologico di base è rappresentato da dispnea persistente, solitamente evolutiva, che peggiora con lo sforzo, e dalla presenza di tosse cronica ed espettorazione; tuttavia le riacutizzazioni e la presenza di comorbidità contribuiscono alla gravità complessiva nei singoli pazienti.

Epidemiologia

Dal punto di vista epidemiologico, la BPCO è un quadro patologico molto comune, rappresentando attualmente la terza principale causa di morte nei Paesi Occidentali²¹. Secondo l'OMS, infatti, la BPCO causerebbe circa 3 milioni di morti per anno. Nonostante i dati epidemiologici della prevalenza di tale patologia siano estremamente variabili, a causa di evidenti differenze nell'esposizione ai fattori di rischio tra le varie popolazioni, ma anche nell'acquisizione e nell'analisi dei dati raccolti, è ben dimostrato che, all'aumentare dell'aspettativa di vita, con il conseguente incremento dell'esposizione ai fattori di rischio, l'incidenza e la prevalenza della BPCO sono interessate da un forte incremento, e sono destinate ad aumentare in maniera significativa nei prossimi decenni.²²⁻²⁴ Sappiamo, inoltre, che l'invecchiamento rappresenta esso stesso un fattore di rischio per BPCO, dal momento che è associato a cambiamenti

strutturali a livello di parenchima e vie aeree sovrapponibili a quelli riscontrati in corso di patologia.²⁰ E' stato in effetti dimostrato che i tassi di morbilità e mortalità per BPCO aumentano con l'età; inoltre, aspetto questo fondamentale, sono fortemente influenzati dalla presenza di comorbilità che vanno a gravare socialmente ed economicamente sul SSN.^{20,25}

Fisiopatologia

La cronica ostruzione bronchiale caratteristica della BPCO è causata in parte dalle alterazioni a carico delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva), che determina essa stessa iperinsufflazione che si sviluppa precocemente come principale meccanismo della dispnea da sforzo, e in parte dalla distruzione parenchimale (enfisema), anche se il contributo di ciascuna di queste due componenti varia da un individuo all'altro. Lo stato di infiammazione cronica, associato ad incremento delle citochine pro-infiammatorie, causa delle alterazioni nei normali meccanismi di riparazione e difesa oltre a dei cambiamenti strutturali che portano a restringimento, fibrosi e cronica produzione di essudato a livello delle piccole vie aeree. La distruzione del parenchima polmonare, determinata dai processi infiammatori, porta alla perdita degli attacchi alveolari alle piccole vie aeree e alla riduzione della forza di retrazione elastica polmonare. Queste alterazioni riducono la capacità delle vie aeree di mantenersi pervie durante la fase espiratoria.

Diagnosi e quadri clinici

L'entità dell'ostruzione bronchiale è valutabile con la spirometria, che rappresenta il test di funzionalità polmonare più diffuso e riproducibile; la presenza di un rapporto FEV1/CVF <0.70 post-broncodilatazione conferma la presenza di una ostruzione bronchiale persistente.

In definizioni precedenti di BPCO prevalgono i termini *enfisema* e *bronchite cronica*, che oggi non rientrano più nella definizione utilizzata nelle linee guida GOLD.

Il termine *enfisema*, che implica la distruzione delle superfici di scambio dei gas polmonari, infatti, esprime solo una delle diverse alterazioni morfologiche della BPCO.

La definizione di *bronchite cronica* (presenza di tosse e produzione cronica di espettorato per almeno tre mesi l'anno per due anni consecutivi) rimane invece utile in ambito clinico ed epidemiologico.²¹

Sebbene il fumo di tabacco sia il fattore di rischio meglio studiato della BPCO, questo complesso quadro patologico, come tutte le condizioni cronico-degenerative, presenta una genesi multifattoriale, risultato dell'interazione geni-ambiente; inoltre una maggiore aspettativa di vita è associata ad una prolungata esposizione ai fattori di rischio (fumo, ma anche esposizioni professionali a polveri organiche ed inorganiche ed agenti chimici, spesso sottostimate).

E' importante sottolineare che i pazienti affetti da BPCO presentano frequentemente comorbidità, tra cui spicca per rilevanza clinica e frequenza la patologia cardiovascolare, che si sviluppa in pazienti con qualsiasi grado di ostruzione bronchiale, influenzandone la mortalità e l'ospedalizzazione

Pertanto le comorbidità vanno indagate routinariamente e trattate in modo appropriato in ogni paziente con BPCO.²¹

Terapia

La terapia farmacologica della BPCO è volta a ridurre i sintomi, a ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, a migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo²⁰. Le classi di farmaci comunemente usate nel trattamento:

Beta2-agonisti a breve durata d'azione (Fenterolo, salbutamolo, terbutalina): sono farmaci broncodilatatori che aumentano il VEMS agendo sul tono della muscolatura liscia bronchiale riducendolo. Durata 4-6 ore;

Beta2-agonisti a lunga durata d'azione (Formeterolo, Salmeterolo, Indacaterolo, Arfometerolo, Tulobuterolo): possiedono durata d'azione di 12 ore o più; tra gli effetti collaterali di classe ci sono tachicardia ed alterazioni del ritmo cardiaco, tremore, ipopotassiemia;

Anticolinergici a breve durata d'azione (ipratropio bromuro, oxitropio bromuro) e *lunga durata d'azione* (Tiotropio): hanno effetti broncodilatatori agendo sui recettori muscarinici dell'acetilcolina dando effetto broncodilatatore di circa 8 ore (il tiotropio ha un effetto fino a 24 ore); hanno pochi effetti collaterali in quanto vengono poco assorbiti;

Metilxantine (aminofillina a teofillina):

Corticosteroidi inalatori e sistemici;

Inibitori delle fosfodiesterasi;

Associazioni inalatorie tra beta2-agonisti e corticosteroidi o beta2-agonisti a breve durata d'azione ed anticolinergici.

INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA E BONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA

La diagnosi contemporanea di BPCO ed insufficienza cardiaca richiede una serie di sintomi associati ad evidenze oggettive di disfunzione d'organo.^{1,20}

La Società Europea di Cardiologia (ESC) indica nella diagnosi di insufficienza cardiaca una serie di segni e sintomi derivanti da alterazioni della struttura e della funzione cardiaca, includendo la disfunzione sistolica e diastolica, anomalie valvolari, pericardiche e del ritmo cardiaco.¹

L'ipotesi che finora è stata accettata dai cardiologi è stata quella del “continuum della patologia cardiovascolare”, secondo cui dall'esposizione ad un fattore di rischio si attivano una serie di meccanismi patologici che alla fine conducono alla insufficienza cardiaca.²⁶ Ciò che negli ultimi anni, invece, si sta facendo sempre più strada è il nesso molto stretto tra patologia cardiaca e patologia polmonare, derivante dalla considerazione dell'apparato respiratorio e del sistema cardiovascolare come una “unità cardio-polmonare”. A questo punto, potremmo quindi parlare di un “continuum” cardio-polmonare”, in cui cuore e polmoni sono il substrato comune di meccanismi fisiopatologici che portano alla broncopneumopatia cronica ed alla insufficienza cardiaca cronica.²⁷ (*Figura 1*)

Poiché le due patologie sono spesso coesistenti nello stesso individuo, la diagnosi di entrambe a livello clinico è difficoltosa, per il sovrapporsi di sintomi (pensiamo alla dispnea, che può derivare da entrambe le patologie) e per la condivisione di meccanismi fisiopatologici. Gli studi clinici ed i dati disponibili su questa popolazione mostrano dati variabili. La

prevalenza della BPCO nei pazienti con insufficienza cardiaca varia tra il 20% ed il 32% mentre il 10% dei pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca è affetta da BPCO.²⁸ D'altro canto, l'insufficienza cardiaca ha una prevalenza nei pazienti con BPCO maggiore del 20%.^{27,29} Inoltre, il rischio di sviluppare insufficienza cardiaca nei pazienti con BPCO è 4.5 volte superiore rispetto ai pazienti non affetti da BPCO.³⁰ Questo dato è destinato tuttavia ad aumentare in maniera significativa, sia per l'aumento dell'età media della popolazione generale, sia per la necessaria maggiore attenzione diagnostica che bisogna prestare a queste patologie data la maggiore gravità del quadro clinico che presentano questi pazienti. L'elevata prevalenza di HF in pazienti con BPCO non deve sorprendere, in quanto questi pazienti hanno un rischio maggiore di morbidità e mortalità cardiovascolare che è indipendente dagli altri fattori di rischio, come il fumo.^{31,32} Il FEV₁ (volume espiratorio forzato nel primo secondo) è un buon fattore prognostico di mortalità cardiovascolare così come lo è il valore del colesterolo.³³ In una revisione di casi di BPCO operata in Olanda da Rutten et al., risulta che circa 1 paziente su 5 affetto da BPCO è affetto insufficienza cardiaca non diagnosticata, e in un caso su due c'è un interessamento non solo delle sezioni destre ma anche della funzione contrattile sinistra.³⁴ Di contro, nello studio CONFINE è stato dimostrato come 1 paziente ogni 4-5 con diagnosi di insufficienza cardiaca avesse una significativa compromissione respiratoria.³⁵ In un altro studio condotto da Damaria et al.³⁶, in 219 pazienti con BPCO + HF solo nel 34% era stata valutata anche la funzione respiratoria, mentre nel 48% dei casi la valutazione si era fermata all'ecocardiografia, con il risultato forse di aumentare la quota "cardiogenica" della dispnea diminuendo la componente polmonare. In accordo con ciò, nel registro IN-CHF, di 8267 pazienti affetti da insufficienza cardiaca e con follow-up ad un anno, il

13.2% presentavano BPCO concomitante (con una prevalenza del sesso maschile, età e classe NYHA più avanzata, più frequentemente ad eziologia ischemica). Ad un anno di follow-up, più di un quarto dei pazienti con BPCO era stato ospedalizzato in confronto al 21.6% dei pazienti affetti solo da HF.³⁷ La peggiore prognosi ravvisabile nel paziente con insufficienza cardiaca e BPCO potrebbe trovare spiegazione non solo nelle interazioni tra i meccanismi patogenetici delle due morbosità, ma anche nel ritardo, o nella mancanza assoluta, della co-diagnosi.

Yoshisha et al.³⁸, in uno studio prospettico eseguito su pazienti giapponesi ospedalizzati per insufficienza cardiaca, ha eseguito una valutazione respiratoria ad ognuno registrandone il FEV1 e dimostrando la presenza di BPCO nel 28% dei casi, di cui il 6% aveva BPCO moderata ed il 22% di grado lieve. Nessuno di loro aveva BPCO di grado severo. La prevalenza di BPCO moderata era apparentemente minore rispetto allo stesso studio eseguito sulla popolazione italiana, nel quale il 6,5% aveva BPCO moderata, il 17,9% severa ed il 12,4% molto severa.³⁹

Lo stesso studio giapponese ha dimostrato come la BPCO moderata sia associata alla mortalità cardiaca, non cardiaca ed a mortalità per tutte le cause. Nella BPCO di grado severo (secondo la classificazione GOLD), si ha un rimodellamento dei vasi polmonari che determina aumento delle resistenze polmonari con ipertensione polmonare. Con il progredire della patologia, l'ipertensione polmonare porta ad un scompenso cardiaco destro, dovuto alla ridotta capacità del ventricolo destro di compensare alterazioni di volume e di pressione del circolo polmonare, cosa che determina dilatazione ed ipertrofia del ventricolo stesso.⁴⁰ Ma questa alterazione a sua volta si ripercuote sul ventricolo sinistro a causa della interdipendenza ventricolo-ventricolo, sia per il movimento anomalo del

setto interventricolare in caso di dilatazione delle sezioni destre che per gli effetti dovuti alla rigidità pericardica ⁴¹, comportando pertanto basso stroke volume indipendentemente dal riempimento ventricolare sinistro. Il risultato in questo caso è uno scompenso cardiaco refrattario alle comuni terapie dello insufficienza cardiaca.

Nella BPCO moderata, lo studio di Yoshihisa ha evidenziato come i pazienti con e senza insufficienza cardiaca abbiano la stessa morfologia cardiaca, quindi siano in uno stadio precoce rispetto alle modifiche cardiache tardive suddette; ciò comporta che i meccanismi fisiopatologici alla base dell'aumentata mortalità in questi pazienti affetti dalle due patologie siano altri.

I dati finora in nostro possesso, raccolti da vari studi clinici, evidenziano che chiaramente il primo fattore di rischio condiviso è il fumo di sigaretta, ma non è l'unico determinate fisiopatologico di malattia condivisa dalle due patologie.

Molto importante è il basso grado di infiammazione sistemica, ampiamente studiato in letteratura e sicuramente correlato tanto alla BPCO quanto alla insufficienza cardiaca derivante da danno cardiaco ischemico.⁴² Il rischio di patologia cardiaca ischemica è maggiore in pazienti con ostruzione delle vie aeree moderata o severa ed i livelli di proteina C-reattiva (PCR) circolanti in tali pazienti sono elevati. L'aumento della PCR riflette alterazioni di natura infiammatoria a livello vascolare polmonare con conseguenze funzionali nei pazienti con BPCO, dovute al sovvertimento strutturale sia a livello vascolare polmonare che parenchimale.⁴³⁻⁴⁵ Altre citochine infiammatorie sono state analizzate in pazienti con BPCO e scompenso cardiaco, e i loro livelli nel sangue si sono

confermati elevati a conferma della presenza di un'elevata attività infiammatoria sistemica.^{42,43}

Anche l'associazione tra sindrome delle apnee notturne e BPCO (chiamata "overlapping syndrome") è associata alla disfunzione endoteliale, agli aumentati livelli infiammatori sistemici e quindi ad una accelerazione dei processi aterosclerotici. Inoltre, la sindrome delle apnee notturne si considera correlata alla insulino-resistenza, alla ipertensione arteriosa ed alla patologia cardiovascolare a causa di un maggiore tono del sistema nervoso simpatico, dello stress ossidativo e dei meccanismi di infiammazione.⁴⁶

L'infiammazione a basso grado, oltre che attraverso processi aterosclerotici e quindi post-patologia ischemica, può da sola portare ad insufficienza cardiaca. I livelli di PCR e di citochine infiammatorie nei pazienti dello studio Framingham sono più alti indipendentemente dalla presenza di determinati fattori di rischio, probabilmente in risposta alla ipertensione polmonare ad alto scompenso destro che si ripercuote necessariamente sulla funzione del ventricolo sinistro.⁴⁷

Alterazioni della struttura della muscolatura scheletrica anche si osservano nei pazienti affetti da BPCO e da HF, esitando in una riduzione del numero, della dimensione e del diametro delle fibre muscolari. A livello delle fibrocellule muscolari si ha una maggiore attività glicolitica ed una riduzione dell'attività ossidativa con conseguente atrofia muscolare.⁴⁸ La perdita di fibre muscolari e la atrofia del muscolo scheletrico ha molte implicazioni cliniche e terapeutiche nei pazienti con HF + BPCO. I meccanismi coinvolti in entrambe le patologie sono sconosciuti, anche se alcune evidenze suggeriscono che l'infiammazione e lo stress ossidativo

comportino una maggiore degradazione delle proteine ed una ridotta sintesi proteica.⁴⁹ (*Figura 2*)

Inoltre, circa il 50% dei pazienti con BPCO, hanno una sindrome metabolica.⁵⁰ Il diabete è un fattore di rischio indipendentemente associato ad una ridotta funzione respiratoria; l'obesità può determinare una limitazione alla meccanica respiratoria determinando quindi insufficienza respiratoria.⁵¹ Ognuno di questi fattori di rischio, quindi, agisce sia indipendentemente che attivando i pathways dell'infiammazione coinvolti nell'evoluzione delle due patologie, quali stress ossidativo e liberazione di citochine coinvolte nella risposta vasomotoria bronchiale e sistemica e pro-coagulanti.

Come abbiamo già più volte detto, i sintomi ed i segni di BPCO e HF coesistono.⁵² La fatica muscolare e la dispnea sono sintomi comuni in entrambe le condizioni. Comunque, dispnea acuta, facile faticabilità e ridotta tolleranza all'esercizio in assenza di una riacutizzazione di BPCO deve indirizzare verso un interessamento cardiaco. La presenza di distensione giugulare, edema perimalleolare e degli arti inferiori, epatomegalia in pazienti con BPCO dovrebbe suggerirci un impegno destro.⁵³

L'elettrocardiogramma ha un alto valore prognostico negativo se normale per la diagnosi di scompenso cardiaco.⁵⁴

La radiografia del torace non permette di diagnosticare l'una o l'altra patologia perché spesso i segni possono sovrapporsi o mimetizzarsi.⁵⁵

Il dosaggio del BNP o del pro-BNP può invece esser molto utile nella diagnosi. Diversi studi si sono dedicati alla ricerca di un cut-off per la diagnosi di HF, è sicuramente un valore di BNP <100 pg/ml esclude la

presenza di insufficienza cardiaca. Valori compresi tra 100 e 500 pg/ml possono derivare da una situazione di cuore polmonare cronico (stiramento ventricolare destro), disfunzione diastolica moderata, o entrambi. In questi casi sarebbe utile un ecocardiogramma.^{32,53} Macchia et al., hanno dimostrato come valori di BNP >160 pg/ml in pazienti con BPCO aumenti di circa 10 volte il rischio di trovare una disfunzione diastolica all'ecocardiogramma.⁵⁶ Il 95-100% dei pazienti riceve una diagnosi corretta se al valore di BNP viene aggiunta la clinica.⁵⁷ L'ecocardiogramma rappresenta poi un'arma in più il cui limite è rappresentato solo dai pazienti obesi, che hanno una finestra acustica scadente ed in cui quindi la diagnosi può essere difficoltosa. In questi casi può essere utile una RMN cardiaca, ovviamente in casi selezionati.

I test di funzionalità respiratoria nei pazienti con BPCO e HF mostrano una sovrapposizione di due quadri, il quadro ostruttivo tipico della patologia polmonare ed un quadro restrittivo dovuto alla patologia cardiaca.⁵⁸ Tuttavia, dopo il trattamento dello scompenso, la funzione polmonare può migliorare, e quindi è consigliato ripetere una spirometria dopo la terapia per confermare la diagnosi.

Anche il test cardiopolmonare è significativamente compromesso in questi pazienti.

L'approccio terapeutico di questi pazienti è spesso difficoltoso. Essi dovrebbero essere trattati secondo le linee guida esistenti per lo scompenso cardiaco in quanto non ci sono evidenze che i pazienti con insufficienza cardiaca e BPCO debbano essere trattati in maniera diversa.²⁰

Anche se i beta-bloccanti migliorano notevolmente i sintomi e la sopravvivenza dei pazienti con insufficienza cardiaca, essi non vengono

utilizzati nei pazienti con BPCO per la riduzione della efficacia della terapia con beta2-agonisti e per il peggioramento del broncospasmo. Nonostante ci siano molti dati disponibili e le stesse linee guida indichino l'uso dei beta-bloccanti β 1selettivi, soltanto il 35% dei pazienti con BPCO e scompenso cardiaco riceve tale terapia.⁵⁹ Tra questi vengono annoveriamo metoprololo, bisoprololo e nebivololo,⁶⁰ anche se i dati più consistenti li abbiamo sul bisoprololo. Il loro utilizzo dovrebbe essere valutato nei pazienti con scompenso cardiaco e BPCO stabile in base al grado di severità di quest'ultima. Dovrebbero essere evitati, in accordo con le linee guida GOLD, nella BPCO di grado severo, a causa dell'alto grado di ostruzione bronchiale dovuta allo spasmo bronchiale. Yoshihisa et al.³⁸ hanno dimostrato chiaramente l'effetto benefico dell'utilizzo dei beta bloccanti nei pazienti con BPCO lieve e moderata sulla mortalità a tre anni per tutte le cause. Tuttavia, la prescrizione di questa classe di farmaci risulta del 58% nei pazienti con BPCO contro il 79% nei pazienti senza BPCO. Anche altri studi hanno mostrato come l'utilizzo dei farmaci beta bloccanti selettivi nei pazienti con BPCO e HF non aumenti l'incidenza di effetti avversi sulla funzione respiratoria. Come aspetto ancor più rilevante, la loro assunzione non interferisce con la stimolazione della muscolatura bronchiale da parte dei farmaci Beta2-agonisti routinariamente utilizzati per via inalatoria. Sicuramente la dose dovrebbe essere ridotta, per non contrastare con l'effetto broncodilatatore dei farmaci beta2-agonisti e per evitare quindi un peggioramento del broncospasmo, ma numerose sono le evidenze che ne confortano l'utilizzo anche in questi pazienti. Essi dovrebbero essere iniziati a bassa dose, poi titolata in base agli effetti, e una riacutizzazione di BPCO non ne esclude l'ulteriore utilizzo.

Di contro, anche i farmaci beta2-agonisti inalatori dovrebbero essere utilizzati con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca, in quanto alcuni studi evidenziano come il loro utilizzo aumenti l'ospedalizzazione e la mortalità in questi pazienti.⁶¹ I β 2 agonisti per via orale dovrebbero essere evitati, e molto limitato dovrebbe esserne l'uso per via inalatoria nei pazienti con HF. Quei pazienti che hanno necessità di essere trattati con broncodilatatori a lunga durata d'azione dovrebbero iniziare il trattamento con antimuscarinici a lunga durata d'azione piuttosto che con β 2 agonisti.⁶⁰

Anche l'utilizzo dei corticosteroidi può aumentare il rischio di ritenzione salina nei pazienti con scompenso cardiaco. Esistono studi che evidenziano come i pazienti con BPCO in terapia con alte dosi di corticosteroidi abbiano un maggior rischio di episodi di insufficienza cardiaca acuta rispetto a quelli che ne assumono a basse dosi.⁶² Per via inalatoria essi hanno un minor rischio di effetti collaterali e sono maggiormente tollerati e meglio gestiti.

Il trattamento con statine, ACE inibitori e ARB (antagonisti del recettore per l'angiotensina) riducono la mortalità nei pazienti con BPCO. Infatti, nei pazienti che hanno una controindicazione assoluta all'utilizzo dei beta bloccanti, l'associazione tra ACE inibitori e ARB può essere considerata una opzione terapeutica aumentando la sopravvivenza di tali pazienti. Inoltre, l'associazione di statina e ACEinibitori aumenta la sopravvivenza nei pazienti ospedalizzati per riacutizzazione di BPCO.⁶³

L'uso dei diuretici è importante per ridurre i sintomi dello scompenso cardiaco, ma alte dosi di diuretici dell'ansa possono indurre alcalosi metabolica con ipoventilazione compensatoria e in definitiva peggioramento dell'ipercapnia. Inoltre, alte dosi di diuretici nei pazienti

con HF possono portare a disfunzione renale e una maggiore morbilità e mortalità.⁶⁴

Infine, la ventilazione non invasiva (NIV), in aggiunta alla terapia convenzionale, migliora l'outcome dei pazienti con insufficienza respiratoria acuta dovuta ad ipercapnia da riacutizzazione di BPCO o edema polmonare durante scompenso cardiaco acuto. Nei pazienti con cuore polmonare cronico, la Bi-PAP (Biphasic Positive Airway Pressure) può migliorare la funzione ventricolare destra e ridurre i valori di BNP plasmatici.⁶⁵

In definitiva, i farmaci beta bloccanti dovrebbero essere utilizzati nei pazienti stabili con BPCO e HF. Statine, ACE inibitori e ARB possono ridurre mortalità e morbilità nei pazienti con BPCO. I beta2-agonisti vanno utilizzati con cautela nei pazienti con HF per gli importanti effetti collaterali cardiovascolari. NIV, oltre alla terapia convenzionale, migliora l'outcome dei pazienti con insufficienza respiratoria acuta dovuta a riacutizzazione di BPCO o nell'edema polmonare acuto da insufficienza cardiaca.

SCOPO DELLO STUDIO

E' ampiamente dimostrato che insufficienza cardiaca e BPCO, presenti singolarmente, siano associate, nel paziente anziano, ad una forte riduzione della sopravvivenza.^{66,67} Sono invece fortemente carenti i dati che riguardano i tassi di mortalità nei pazienti affetti contemporaneamente da CHF e BPCO; in tale contesto si pone questo studio, che ha lo scopo di dare una misura all'influenza che una comorbidità come la BPCO esercita sulla storia clinica dell'insufficienza cardiaca, verificando come la sua presenza in pazienti anziani non ospedalizzati con CHF ne influenzi la sopravvivenza a lungo termine.

METODI

In maniera retrospettiva abbiamo analizzato i dati raccolti nella popolazione arruolata nell' "Osservatorio Geriatrico Regione Campania"⁶⁸, uno studio trasversale iniziato nel 1991, il cui scopo è stato quello di valutare, in un campione randomizzato di pazienti ultra-65enni affetti da CHF, il ruolo predittivo di alcune caratteristiche cliniche, demografiche e socio-economiche, sulla mortalità a lungo termine e negli ultimi due anni abbiamo eseguito uno studio prospettico di questa popolazione. Il campione consisteva in 1780 ultra-65enni, selezionati in maniera randomizzata, residenti nelle cinque province campane e stratificati secondo una procedura a tre step basata su età, sesso e dimensioni del centro abitato di provenienza.

Di 1780, 448 (25.2%) rifiutarono la partecipazione allo studio: il campione consisteva quindi di 1332 pazienti. La valutazione dei tassi di mortalità, per mezzo dei certificati di morte, è stata compiuta a distanza di 12 anni, al termine del 2003 su 1297 pazienti (il 97.4%), dal momento che i dati relativi al rimanente 2.6% (35 pazienti) non sono stati rintracciabili. Inoltre, in 9 pazienti (0.06%), i dati relativi al supporto sociale non sono stati sufficienti; il campione definitivo, dunque, è rappresentato da 1288 pazienti, 554 maschi e 734 femmine, con 681 (il 52.9%) deceduti, 324 maschi (il 58.5%) e 357 femmine (il 48.6%).

I pazienti sono stati contattati a casa o nell'istituzione di riferimento, e visitati da medici che hanno anche proposto loro un questionario che include test cognitivi e comportamentali; sono stati raccolti, inoltre, dati socio-economici e demografici.

Sono state considerate le seguenti variabili:

- Diagnosi di CHF

La diagnosi di CHF veniva considerata possibile quando il soggetto riportava una diagnosi di CHF fatta da un medico, e/o aveva ricevuto un trattamento farmacologico specifico con diuretici, digitalici o vasodilatatori. La diagnosi veniva poi confermata dalla valutazione clinica e dalla revisione della documentazione clinica, allo scopo di identificare cardiomegalia o segni di edema polmonare al radiogramma toracico, oppure evidenza di dilatazione del ventricolo sinistro o di anomalie di cinesi parietale segmentarie o globali. All'esame clinico sono stati ricercati i seguenti segni e sintomi: dispnea, ortopnea, tachicardia, fibrillazione atriale, distensione venosa giugulare, reflusso addomino-giugulare, ronchi e rantoli polmonari, terzo tono e presenza di edema. Tali segni e sintomi non sono stati categorizzati per gravità, come maggiori o minori, e tutti i casi risultati positivi sono stati inquadrati secondo la classificazione NYHA; non sono stati inoltre registrati casi di CHF "de novo" dopo il 1991.⁶⁹

- Diagnosi di BPCO

La diagnosi di BPCO è stata considerata possibile quando il soggetto riportava una diagnosi fatta da un medico, e/o aveva ricevuto un trattamento farmacologico con beta2-agonisti o steroidi. La diagnosi veniva successivamente confermata per mezzo dell'esame obiettivo e dalla revisione degli esami spirometrici; i soggetti venivano considerati affetti se presentavano valori di FEV1/FVC inferiori a 0.70 e valori di FEV1 compresi tra l'80 ed il 50% dei valori previsti.⁷⁰

- Controllo dei valori di Pressione arteriosa

La pressione arteriosa è stata misurata secondo i criteri del National Joint Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. In breve, su pazienti seduti da circa un'ora, sono state effettuate 3 misurazioni della pressione arteriosa, ad intervalli di 2 minuti, utilizzando uno sfigmomanometro standard a mercurio. Per la lettura della pressione arteriosa diastolica è stata utilizzata la scomparsa dei toni (V tono di Korotkoff). Sono state prese in considerazione le pressioni: sistolica, diastolica e differenziale.⁷¹

- Misurazioni antropometriche

Ai pazienti, in piedi, senza calzature e privi di indumenti pesanti, sono state rilevate le misurazioni di peso ed altezza, per poi calcolare il BMI (kg/m^2). La Circonferenza Addominale (WC) è stata misurata a livello del punto intermedio della linea tracciata tra il margine inferiore dell'ultima costa e la cresta iliaca, in espirazione. Le variabili antropometriche sono state categorizzate secondo specifici parametri cut-off; le categorie di WC sono: meno di 87 cm, da 87 a 98 cm e più di 98 cm per il sesso femminile, e meno di 95 cm, da 95 a 103 cm e più di 103 cm per il sesso maschile. Per quanto riguarda il BMI, invece, le categorie sono: meno di $25.6 \text{ kg}/\text{m}^2$, da 25.6 a $29.8 \text{ kg}/\text{m}^2$, e più di $29.8 \text{ kg}/\text{m}^2$ per i soggetti di sesso femminile, e meno di $25.5 \text{ kg}/\text{m}^2$, da 25.5 a $28.6 \text{ kg}/\text{m}^2$, e più di $28.6 \text{ kg}/\text{m}^2$ per i soggetti di sesso maschile.⁶⁹

- Condizioni croniche, funzioni cognitive, depressione

La presenza di condizioni croniche è stata valutata per mezzo di anamnesi e storia clinica del singolo paziente, e successivamente

confermata per mezzo di un esame obiettivo. È stata utilizzata la CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) come indice di comorbilità per valutarne la severità clinica.²⁵ In questa scala i punteggi sono ricavabili direttamente dalla cartella clinica e dall'anamnesi del paziente. La CIRS valuta il peso delle severità delle patologie coesistenti nei principali organi, così come le turbe psichiatriche e del comportamento. Sono quindi comprese le patologie cardiache, vascolari, respiratorie, oftalmologiche, otorinolaringoiatriche, del tratto digestivo superiore, del tratto digestivo inferiore, epatiche, renali, del resto dell'apparato genito-urinario, dell'apparato muscolo-scheletrico, patologie endocrinologiche, malattie del sistema nervoso centrale e periferico e patologie psichiatriche. Per ciascuna delle malattie esiste una misurazione a 5 livelli di gravità. Inoltre, per la valutazione dello status mentale e cognitivo, si è scelto di utilizzare la versione italiana del MMSE (Mini Mental State Examination), validata da Measso²⁰; un punteggio inferiore a 24 è indice di una iniziale compromissione dello stato mentale. Infine, per valutare i sintomi depressivi, la cui presenza, peraltro, si è rivelata un forte fattore predittivo di mortalità nei soggetti anziani affetti da CHF, è stata utilizzata la Geriatric Depression Scale (GDS)⁷². Sono, inoltre, stati raccolti i dati relativi all'assunzione di farmaci, tra cui la classe farmacologica e la posologia prescritta.

-Disabilità

La valutazione del grado di disabilità è stata condotta per mezzo della scala BADL (Basic Activities of Daily Living)⁷³, che comprende le seguenti voci: farsi un bagno o una doccia, vestirsi, mangiare, entrare ed uscire dal letto, portarsi dal letto alla sedia ed usare la toilette. Ogni voce viene valutata secondo uno score di quattro livelli, a seconda della

compromissione della funzionalità: “non necessita di aiuto per compiere l’attività”, “si aiuta con dispositivi per portare a termine l’attività”, “ha bisogno dell’assistenza di un’altra persona per compiere l’attività”, “non è in grado di compiere l’attività”. Soggetti non in grado di compiere un’attività senza aiuto sono stati considerati disabili.

- Supporto Sociale

Il supporto sociale valuta le reti sociali, le relazioni sociali ed il supporto economico. Le reti sociali includono i contatti giornalieri, nella loro consistenza, intensità, reciprocità, durata, solidità e frequenza; sono state inoltre valutate l’esistenza, la quantità ed il tipo di relazioni sociali intraprese dal soggetto⁷⁴. Il punteggio complessivo attribuibile a tali voci è compreso tra 0 e 17, in cui il massimo corrisponde al minimo livello di attività sociale; questo punteggio è stato poi raggruppato in terzili: da 0 a 5 per il massimo livello di supporto sociale (score di 1), da 6 a 12 per il livello medio (score di 2), e da 13 a 17 per il livello minimo di supporto sociale (score di 3).

- Analisi statistica dei dati

Abbiamo analizzato i dati raccolti per mezzo del package statistico SPSS 13.0; le caratteristiche di base del campione sono state espresse come media più o meno deviazione standard. I pazienti sono stati stratificati per: presenza /assenza di CHF, presenza/assenza di BPCO e presenza/assenza di entrambe le patologie, CHF e BPCO. Le variabili categoriche costituite dal sesso femminile, dallo status di fumatore, da quello di ex fumatore, da un punteggio al MMSE inferiore a 24 e dalla perdita di più di una attività della scala BADL, sono state analizzate con il test del χ^2 . Le variabili continue età, BMI, frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, diastolica e

differenziale, CIRS, GDS, numero di farmaci assunti e supporto sociale, sono invece state valutate mediante il test ANOVA ad una via. Inoltre, per valutare il ruolo di BPCO e CHF singolarmente e dell'associazione CHF+BPCO sulla mortalità a lungo termine, in maniera indipendente rispetto al ruolo esercitato sulle patologie da tutte le variabili sopra elencate, abbiamo effettuato un'analisi multivariata. Per ogni variabile, poi, sono stati calcolati Hazard Ratio (HR), ed Intervallo di Confidenza (CI) del 95%, quindi, dal momento che l'interazione tra CHF e BPCO (HR=3.41, 95% CI=1.92-6.12), quella tra CHF e CHF+BPCO (HR=3.57, 95% CI=1.93-6.42, $p < 0.001$) e quella tra BPCO e CHF+BPCO (HR=1.47, 95%CI=1.18-1.85, $p < 0.001$), sono risultate significative, abbiamo condotto analisi multivariate separate sul ruolo di CHF, BPCO e CHF+BPCO. Infine, sono state create delle curve di sopravvivenza per mezzo dell'analisi della regressione di Cox, includendo nell'analisi la mortalità complessiva, la mortalità dei pazienti con CHF o BPCO, e la mortalità dei pazienti che presentavano l'associazione CHF+BPCO. Abbiamo considerato significativa una $p < 0.05$.

RISULTATI

I soggetti affetti da CHF avevano un'età più avanzata rispetto a coloro che non ne erano affetti; inoltre, in tali pazienti, a variabili come frequenza cardiaca, indice di comorbidità di Charlson²⁵ e numero di farmaci assunti corrispondevano valori maggiori. I pazienti con CHF erano più frequentemente nelle classi NYHA III e IV, avevano un punteggio MMSE <24, una perdita di attività nella scala BADL >1, ed un basso score di supporto sociale (*Tabella 3*).

Anche i soggetti con BPCO risultavano più anziani rispetto ai non affetti; come atteso, in tali pazienti prevalevano variabili quali sesso maschile e status di fumatore o ex fumatore. La frequenza cardiaca ed il numero di farmaci assunti corrispondevano a valori maggiori nei soggetti con BPCO; inoltre, in tali pazienti, la prevalenza di appartenenza alle classi NYHA III e IV, l'indice di comorbidità di Charlson, lo score GDS e la prevalenza di perdita di attività BADL >1 sono risultati maggiori (*tabella 1*).

Per quanto riguarda i pazienti con associazione di CHF e BPCO, questi sono risultati essere più anziani, e tra loro vi è una maggiore prevalenza di ex fumatori. In questi soggetti frequenza cardiaca e pressione arteriosa differenziale sono più elevate, ed abbiamo maggiore prevalenza di appartenenza alle classi NYHA III e IV, score MMSE <24, perdita di attività BADL >1, elevato score GDS e basso supporto sociale.

E' interessante notare come, facendo un paragone tra i soggetti affetti da CHF o BPCO isolate e quelli con associazione CHF+BPCO, tutte queste caratteristiche cliniche sono risultate maggiormente compromesse in questi ultimi (*Tabella 3*).

La figura 2 mostra la mortalità, a 12 anni di follow-up, di tutti i soggetti, dei soggetti con e senza CHF, dei soggetti con e senza BPCO, e dei soggetti con e senza l'associazione CHF+BPCO. La mortalità complessiva è del 46.7%. In presenza di CHF sale al 68.6%, ed in assenza di CHF è del 31.4% ($p<0.001$), mentre risulta del 56.9% in presenza e del 43.1% in assenza di BPCO ($p<0.001$).

Notiamo che la mortalità risulta del 13.8% nei pazienti non affetti né da insufficienza cardiaca né da BPCO, mentre arriva al 86.2% in presenza di entrambe le patologie ($p<0.001$), valore statisticamente significativo di per sé e significativamente più elevato rispetto alla presenza singola di uno dei due quadri patologici.

Sia il CHF (HR=1.67, 95% CI 1.15-3.27, $p<0.031$), che la BPCO (HR=1.27, 95% CI=1.08-1.85, $p<0.042$), sono risultate associate a maggiori tassi di mortalità a lungo termine in un modello multivariato corretto per sesso, età e numerose altre variabili, (tabella 2), ma, con l'analisi multivariata effettuata per stabilire il ruolo effettivo che la coesistenza di CHF e BPCO esercita sul rischio di mortalità a lungo termine, l'HR ha subito un drammatico incremento a 3.73 (95% CI=1.19-6.93, $p<0.001$) (Tabella 4).

La figura 3 rappresenta le curve di sopravvivenza create per mezzo dell'analisi della regressione di Cox, con le mortalità di tutti i soggetti, dei soggetti con CHF o BPCO, e dei soggetti con CHF e BPCO; è interessante notare come la curva di sopravvivenza relativa ai pazienti CHF+BPCO risulti notevolmente più ripida rispetto a quella dei soggetti affetti da una delle due condizioni singolarmente.

DISCUSSIONE

CHF e mortalità nell'anziano

L'insufficienza cardiaca costituisce un complesso quadro patologico, caratterizzato da una prevalenza elevata e progressivamente crescente, un'elevata morbilità e mortalità nonostante il trattamento terapeutico, una marcata limitazione funzionale, un gravoso carico assistenziale in termini di diagnostica e ricoveri, un elevato peso economico ed un enorme costo sociale in termini di perdita di qualità di vita. Sulla base dei dati epidemiologici, ed in accordo con le previsioni demografiche che hanno chiaramente evidenziato un futuro incremento della popolazione anziana, è facile presumere che il peso clinico dell'insufficienza cardiaca sia destinato, nei prossimi anni, ad incrementare in maniera esponenziale. Basti pensare che, solo negli Stati Uniti, l'insufficienza cardiaca cronica presenta una prevalenza dell'1.5% nella popolazione generale (5 milioni di pazienti), con un tasso di incidenza annuale di 400.000 nuovi casi, e 40.000 decessi annui, con costi assistenziali di decine di miliardi di dollari, ed è sulla base di questi numeri che ormai si parla di "epidemia".

L'invecchiamento della popolazione dei paesi occidentali si accompagna a un incremento considerevole del numero di pazienti anziani affetti da CHF, e ciò è in parte legato all'aumento dell'aspettativa di vita di pazienti che in passato avevano un'alta probabilità di scomparire prematuramente, grazie ai progressi che riguardano particolarmente la gestione della malattia coronarica e la prevenzione dei fattori di rischio come l'ipertensione arteriosa o l'ipercolesterolemia. In effetti, la mortalità precoce legata alle sindromi coronariche acute è significativamente diminuita, ma il rischio di sviluppare un'insufficienza cardiaca 10-15 anni più tardi è relativamente maggiore. Allo stesso modo, anche la gestione

terapeutica dell'ipertensione arteriosa, che spesso risulta male impostata e soffre in molti casi di scarsa compliance da parte dei pazienti, è associata a un rischio maggiore di CHF tardiva.

Per tutti questi motivi la CHF è candidata a divenire, nei prossimi decenni, uno dei grandi problemi di sanità pubblica associati al fenomeno dell'invecchiamento nei paesi occidentali, se si considera la prolungata sopravvivenza, la riduzione della mortalità in fase acuta di molte affezioni cardiovascolari e, soprattutto, il progressivo invecchiamento della popolazione.

La mortalità media dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, anche di quelli con disfunzione diastolica, è di circa il 50% a 5 anni e dell'80% a 10 anni e le comorbidità rappresentano una delle cause di maggiore ricovero.

Inoltre, gli anziani affetti da CHF hanno le percentuali di riospedalizzazione più elevate tra tutte le categorie di pazienti adulti. Questo ci riporta al netto aumento della prevalenza della CHF, al quale abbiamo assistito negli ultimi decenni, dal momento che si tratta di una sindrome clinica tipica dell'età avanzata, con un'età media dei pazienti affetti di 74 anni, e rappresenta una delle maggiori cause di disabilità. Si stima che la CHF, nelle sue manifestazioni sintomatiche ed asintomatiche, interessi attualmente il 5% circa della popolazione generale, ma, mentre l'incidenza rimane costante o aumenta anche lievemente, la prevalenza cresce drasticamente per via dell'invecchiamento della popolazione, aumentando con l'aumentare dell'età (ricordiamo che interessa circa il 20% delle persone di età >80 anni).

Un aspetto fondamentale riguarda i quadri di CHF nel paziente anziano a funzione sistolica ventricolare sinistra conservata. Come per i casi di CHF a funzione sistolica ridotta, quello con funzione sistolica

conservata presenta un'incidenza ed una prevalenza che aumenta in maniera esponenziale con l'aumentare dell'età. L'importanza dell'insufficienza cardiaca di tipo prevalentemente diastolico è dimostrata anche dai dati delle ospedalizzazioni: i pazienti affetti rappresentano circa il 40% di quelli ricoverati. Nel paziente geriatrico, la disfunzione diastolica presenta rilevanza clinica non solo in quelle condizioni in cui la severità delle alterazioni della compliance ventricolare si tramuta in veri e propri quadri clinici di scompenso conclamato, ma anche in quella fase in cui si assiste soltanto ad un iniziale declino delle proprietà diastoliche ventricolari non associato a manifestazioni. In questi casi, infatti, la presenza di fattori cosiddetti precipitanti (fibrillazione atriale, parossismi ipertensivi, ischemia miocardica transitoria, infezioni, anemia, iper/ipotiroidismo, turbe elettrolitiche, turbe dell'equilibrio acido-base, ecc.) è in grado di evocare, nel soggetto anziano, un repentino deterioramento della funzione cardiaca e dell'equilibrio emodinamico, che può condurre allo sviluppo di segni e sintomi di scompenso acuto, anche in assenza di evidenze di disfunzione ventricolare sistolica. Inoltre, come già messo in evidenza dai dati epidemiologici, nonostante sia opinione corrente che i pazienti con scompenso diastolico abbiano una prognosi migliore di quelli con scompenso sistolico, i dati sono essenzialmente sovrapponibili per tutti i pazienti con CHF, indipendentemente dalla funzione sistolica ventricolare sinistra.

La frequenza annuale di riospedalizzazioni del 40-50% è ricorrente nella maggior parte degli studi e circa la metà di questi ricoveri è la conseguenza diretta di una riacutizzazione dello scompenso. E' importante valutare, quindi, la frequenza dei ricoveri non conseguenti a riacutizzazioni di CHF, che riflette l'elevata frequenza della comorbilità in questi pazienti.

L'insufficienza cardiaca cronica, dunque, può essere considerata tra le grandi “sindromi geriatriche” per la complessità dei quadri clinici che la caratterizzano e per la frequente concomitanza di comorbilità associate: presenta una elevata prevalenza nella popolazione anziana, soprattutto nei soggetti ultra-ottantenni, e contribuisce ad almeno il 20% dei ricoveri di pazienti con più di 65 anni. Rappresenta, dunque, un vero e proprio problema nei paesi ad alto tasso di sviluppo. In effetti, nonostante gli avanzamenti terapeutici, morbilità e mortalità della CHF rimangono elevate.⁶

Nel nostro campione la prevalenza di CHF isolata è solo del 3.5%, in linea con i dati riportati da Braunstein et al.⁷⁵ I pazienti con solo CHF sono più anziani rispetto ai soggetti non affetti da CHF, e, come atteso, presentano una più elevata frequenza cardiaca e una maggiore prevalenza di appartenenza alle classi NYHA III e IV. Inoltre, anche se non affetti da BPCO, questi pazienti hanno un più elevato indice di comorbilità, assumono un maggior numero di farmaci e sono maggiormente compromessi dal punto di vista cognitivo, con una più alta prevalenza di disabilità e di sintomi depressivi. I tassi di mortalità di questi soggetti sono risultati più che doppi rispetto ai pazienti non affetti da CHF (68.6% contro 31.4%), con un alto potere predittivo della presenza di CHF sulla mortalità (HR 1.67).

BPCO e mortalità nell'anziano

La BPCO sta divenendo una delle principali cause globali di morbilità e mortalità, e si accompagna ad un carico sociale ed economico in costante aumento^{20,21}.

Secondo i dati epidemiologici delle linee-guida GOLD, la BPCO costituisce la quarta più importante causa di morte a livello mondiale, e si

associa ad un forte impatto socio-economico, considerando anche il peso in termini di ospedalizzazione delle riacutizzazioni e dell'insufficienza respiratoria. Si tratta di una patologia in continua espansione, sia nei paesi industrializzati che nei paesi in via di sviluppo, con una prevalenza di circa il 5% nella popolazione generale, ma concentrata nell'adulto ed anziano, prevalentemente di sesso maschile, in cui raggiunge, al di sopra dei 60 anni, il 20%. In effetti, la sua precisa descrizione in termini epidemiologici risulta tutt'altro che semplice, dal momento che esiste una grande variabilità per quanto riguarda l'iter diagnostico, le metodiche di indagine e l'approccio analitico tra Paesi e ricercatori²⁰. Una delle indagini più complete, basata sulla popolazione internazionale, che aveva come scopo quello di valutare in diversi paesi la prevalenza della BPCO e dei suoi fattori di rischio a seconda di età, sesso e status di fumatore, ha riportato una prevalenza di BPCO negli ultra-settantenni di oltre il 20%⁷⁶.

Nel nostro campione abbiamo rilevato una prevalenza di BPCO del 31.1%, con una maggiore prevalenza di soggetti maschi rispetto alla categoria dei non affetti da BPCO. Come atteso, i fumatori ed ex fumatori sono risultati più numerosi tra i soggetti affetti da BPCO. In più, nei pazienti affetti è stata rilevata una più elevata frequenza cardiaca ed una più elevata percentuale di soggetti in classe NYHA III e IV. Quest'ultima osservazione ci riporta alla considerazione del fatto che la diagnosi della simultanea presenza di CHF e BPCO è spesso difficoltosa, a causa di segni e sintomi molto simili.

Inoltre, nel nostro campione i soggetti con BPCO hanno un alto indice di comorbidità, sono frequentemente in polifarmacoterapia e presentano maggiori tassi di disabilità rispetto ai soggetti non affetti da BPCO.

In conclusione, è riportato che la mortalità correlata a BPCO presenta un incremento con l'avanzare dell'età, e dunque, all'aumentare

dell'aspettativa di vita; nel nostro campione abbiamo rilevato una mortalità di circa il 60% nei soggetti affetti da BPCO, e l'analisi della regressione di Cox ha dimostrato che la sua presenza si associa ad un rischio di morte significativamente elevato.

CHF in presenza di BPCO e mortalità nell'anziano

La broncopneumopatia cronica-ostruttiva e l'insufficienza cardiaca si caratterizzano entrambe per un'elevata e crescente prevalenza nella popolazione italiana e per il loro significativo impatto sulla qualità della vita del paziente e dei suoi familiari, costretti al ricorso continuo alle cure del medico curante, dello specialista e, assai comunemente, all'ospedalizzazione. Non indifferente, in tal senso, è anche l'impatto che entrambi i quadri patologici, spesso erroneamente considerati come due entità distinte e separate, sulla mortalità.

In realtà, nonostante vi sia carenza di dati definitivi riguardo l'associazione di CHF e BPCO, la coesistenza di questi due quadri patologici cronici risulta molto frequente ed è destinata ad incrementare soprattutto in ragione della sempre più elevata aspettativa di vita ed al miglioramento dei mezzi sia diagnostici che terapeutici.

La coesistenza delle due patologie influenza in senso peggiorativo la prognosi globale del paziente, soprattutto per il ritardo diagnostico che spesso si osserva in questi pazienti.

Negli anni passati, vari studi hanno analizzato l'impatto di CHF e BPCO sull'outcome clinico dei pazienti affetti, soprattutto perché le principali strategie terapeutiche di una delle due condizioni potrebbero, in alcuni casi, causare un peggioramento dell'altra, e viceversa⁷⁷.

Nel nostro campione, i soggetti affetti da CHF e BPCO rappresentano il 7.4% e, paragonati ai pazienti con una soltanto delle due patologie, hanno

una età media maggiore, sono prevalentemente donne, mostrano un più elevato indice di comorbidità ed assumono un numero maggiore di farmaci.

In effetti, i nostri dati sulla prevalenza differiscono sensibilmente da quelli riportati in altri studi^{77,78,66,67}, e questo può essere attribuibile al fatto che in molti casi la diagnosi di BPCO non viene posta, con un problema di sottostima nella popolazione generale, soprattutto in caso di sintomatologia lieve o sfumata (Stadi GOLD I e II). La coesistenza di CHF e BPCO nello stesso soggetto, infatti, solleva frequentemente problemi di natura diagnostica, probabilmente perché le due condizioni condividono determinati meccanismi fisiopatologici di base^{77,78} e fattori di rischio come il fumo di tabacco, il quale rappresenta il principale fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione di BPCO, ed è associato ad un aumento del 50% del rischio di sviluppo di CHF^{42,79}.

Non dimentichiamo, poi, che, con la progressione di BPCO, le modificazioni prima funzionali e poi strutturali che interessano il letto vascolare polmonare che portano ad un aumento delle resistenze, hanno come conseguenza l'ipertensione polmonare e l'insufficienza ventricolare destra, con ripercussioni sulla funzionalità ventricolare sinistra innescando un circolo vizioso tra i due sistemi^{80,81}.

Nel nostro campione, tra i soggetti con associazione CHF+BPCO abbiamo rilevato una maggiore prevalenza di ex fumatori, oltre ai fumatori, rispetto ai pazienti con una delle due condizioni isolate. In questi soggetti, inoltre, i valori di pressione arteriosa differenziale e frequenza cardiaca registrati sono significativamente più elevati rispetto alle altre categorie, mentre non sono state rilevate differenze significative per quanto riguarda i valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica. Ciò potrebbe riflettere una ridotta compliance periferica, dovuta probabilmente sia ad una maggiore rigidità arteriosa che ad una ridotta compliance toracica.^{82,83}

Abbiamo inoltre osservato, nei soggetti con associazione CHF+BPCO, una maggiore prevalenza di appartenenza alle classi NYHA III e IV (38%); questo supporta le osservazioni a favore del fatto che la progressione dell'una influenza storia clinica ed outcome dell'altra, e viceversa.

È infine noto che la presenza isolata di CHF o BPCO nei pazienti anziani si associa ad alti tassi di disabilità e bassa sopravvivenza^{66,67}. La concomitanza di BPCO ha in effetti un importante impatto sulla mortalità e sui tassi di ospedalizzazione, nonché sulla qualità della vita.

I pazienti con insufficienza cardiaca presentano spesso un difetto ventilatorio restrittivo, con parallela riduzione della capacità vitale e del flusso espiratorio forzato (FEV1) e con riduzione dei volumi alveolari e della capacità di diffusione polmonare. Nell'insufficienza cardiaca, le anomalie polmonari diventano più evidenti durante l'esercizio, quando la ventilazione diventa eccessiva a qualsiasi carico lavorativo, soprattutto a causa di un anomalo aumento della frequenza respiratoria. Inoltre, vi è una maggiore limitazione del flusso espiratorio con conseguente aumento della capacità funzionale residua indotta dall'esercizio ed incompleta ed irregolare riduzione della pressione di fine espirazione. In entrambi i pazienti abbiamo, quindi, come sintomo la dispnea, ma i meccanismi fisiopatologici respiratori sottostanti sono differenti. Oltre a un peggioramento dei sintomi di insufficienza cardiaca e dello scambio di gas, una BPCO concomitante può peggiorare la funzione del ventricolo destro, che rappresenta una variabile indipendente della prognosi nello scompenso cardiaco.

Infine, BPCO e insufficienza cardiaca sono, come già accennato, entrambi associati all'attivazione di meccanismi infiammatori; un'inflammatione sistemica persistente, che agisca sia a livello

dell'endotelio vascolare che delle vie aeree potrebbe avere un ruolo fondamentale nella patogenesi della malattia coronarica, dell'insufficienza cardiaca cronica e della BPCO.⁸² Inoltre, la peggiore prognosi riportata nei pazienti con insufficienza cardiaca e BPCO potrebbe trovare spiegazione non solo nelle interazioni tra le due condizioni cliniche e nel ritardo o mancanza assoluta della duplice diagnosi, ma anche nelle perplessità relative al trattamento di questa categoria di pazienti con i farmaci beta-bloccanti, che rappresentano uno dei capisaldi del trattamento della CHF, in cui l'utilizzo è limitato in questi pazienti nonostante soltanto la BPCO con broncospasmo significativo o asma ne costituisca una vera controindicazione all'utilizzo.

D'altro canto, i pazienti con BPCO sono spesso trattati con b2-agonisti, pur avendo questi agenti effetti cardiaci avversi, con ripercussioni su numero di ospedalizzazioni e mortalità.⁶¹

Dunque la coesistenza di BPCO può determinare un binomio infausto per il paziente con scompenso nei quali l'impiego di farmaci beta bloccanti selettivi rimane tuttora largamente limitato.⁸⁴

I dati raccolti dimostrano chiaramente un brusco incremento in termini di perdita di ADL, ma soprattutto in termini di mortalità a 12 anni di follow-up nei soggetti con associazione CHF+BPCO rispetto a quelli con sola CHF o BPCO, dal momento che sia CHF (HR=1,67), che BPCO (HR=1.27), come già precisato, sono risultate predittive di mortalità a lungo termine in un modello multivariato (tabella 2).

Abbiamo anche osservato in questi soggetti un interessante incremento della mortalità a 90 mesi di follow-up, spiegabile con la morte dei soggetti più anziani e/o con maggiore compromissione clinica.

Un'altra possibile spiegazione potrebbe risiedere nel fatto che la progressione della malattia cardiovascolare che sta alla base della CHF può

essere accelerate dalla BPCO, e viceversa; in effetti, la malattia coronarica è attualmente vista come uno dei possibili fattori che potenziano morbilità e mortalità della BPCO, specialmente nei soggetti anziani, secondo l'ipotesi dell'infiammazione sistemica cronica di basso grado che collegherebbe malattia coronarica, BPCO ed invecchiamento⁸³. Nel nostro campione, la prevalenza di malattia coronarica nei pazienti con CHF+BPCO è del 48.4% (n=46), ed il tasso di mortalità a 90 mesi di questi soggetti è risultato vicino al 90% (86.9%, n=40), suggerendo il ruolo cruciale dell'influenza della patologia cardiovascolare di base sulla mortalità.

Nel nostro campione la mortalità a 12 anni di follow-up dei soggetti anziani con CHF è di circa il 70%, e quella dei soggetti con BPCO di circa il 60%; tuttavia, in presenza di entrambe le condizioni, la mortalità si avvicina al 90%. Inoltre è essenziale notare che nei soggetti anziani con CHF+BPCO, il *rischio* di mortalità risulta quasi triplicato, rispetto a quello dei soggetti con sola CHF o sola BPCO. L'impatto drammatico che ha sulla sopravvivenza a lungo termine nella popolazione anziana la coesistenza delle due patologie deve aprire la strada ad ulteriori studi per approfondirne l'importante valore prognostico che essa ha nel naturale decorso delle due patologie prese singolarmente.

CONCLUSIONI

In questo studio è stato evidenziato come i pazienti affetti da insufficienza cardiaca cronica e contemporaneamente da BPCO presentino una mortalità a 12 anni significativamente maggiore rispetto ai soggetti con le due patologie isolate, in linea con i dati presenti in letteratura. La contemporanea presenza di queste due patologie, quindi, potrebbe rappresentare un nuovo fattore prognostico nell'identificazione dei pazienti con CHF ad alto rischio, specialmente in caso di insufficienza cardiaca cronica derivante da malattia coronarica. L'obiettivo dei medici che gestiscono tali pazienti dovrebbe essere quello di identificare precocemente le due patologie ed ottimizzarne la terapia per ridurre la mortalità e la morbilità. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per migliorare la conoscenza dei meccanismi fisiopatologici alla base della coesistenza delle due patologie per migliorare i dati di sopravvivenza di questi pazienti.

FIGURE E TABELLE

Tabella 3 caratteristiche basali di 1288 pazienti stratificati per presenza e assenza di Insufficienza cardiaca cronica (CHF) senza Insufficienza respiratoria cronica (COPD), COPD senza CHF e presenza di entrambe le patologie (CHF+COPD).

Variables	All (n=1288)	CHF (no COPD)			COPD (no CHF)			COPD + CHF		
		No n=1243 96.5%	Yes n=45 3.5%	P	No n=888 68.9%	Yes n=400 31.1%	P	No n=1193 92.6%	Yes n=95 7.4%	P
Age (years)	74.2 ±6.3	74.0±6.3	75.8±6.9	0.002	73.7 ±6.3	74.9 ±6.3	<0.001	74.0±6.3	76.7±6.8	<0.001
Sex (female. %)	57.0	56.3	60.8	0.343	64.2	45.2	<0.001	57.3	52.9	0.424
BMI (kg/m ²)	26.5±4.9	26.4±4.7	27.2±6.3	0.137	26.4±4.6	26.6±5.2	0.55	26.5±4.7	26.7±6.7	0.722
Current Smoking (%)	16.9	17.7	11.6	0.099	13.6	22.3	<0.001	17.3	11.5	0.143
Former smoking (%)	19.8	19.6	24.0	0.265	16.0	26.0	<0.001	19.0	31.0	<0.01
Heart rate (bpm)	75.3 ±10.2	75.0±9.6	78.9±12.6	<0.001	74.8 ±10.2	76.2 ±10.1	<0.001	75.1±10.0	80.7±12.3*	<0.001*
Systolic BP (mmHg)	145.65±19.3	145.4±19.1	148.2±20.8	0.118	145.9±19.3	145.1±19.2	0.49	145.5±19.1	146.7±21.6	0.585
Diastolic BP (mmHg)	82.3±9.4	82.2±9.2	82.8±10.6	0.470	82.1±9.3	82.6±9.5	0.33	82.2±9.3	80.5±10.4	0.271
Pulse BP (mmHg)	63.3 ±16.1	63.2±16.0	65.3±17.7	0.145	63.8 ±16.3	62.4 ±15.4	0.572	63.3±16.1	67.2±15.2	<0.05*
NYHA III- IV class (%)	5.5	2.3	10.5	<0.001	2.1	30.4	<0.001	3.0	38.2	<0.001*
Charlson comorbidity Index	1.6±1.6	1.3±1.3	4.1±2.0	<0.001	1.0 ±1.3	2.6 ±1.7	<0.001	1.4±1.4	4.6±2.0	<0.001*
Drugs number (n.)	2.2 ±2.0	2.0±1.9	4.7±2.1	<0.001	1.9 ±1.8	2.8 ±2.2	<0.01	2.1±1.9	5.1±2.2	<0.001*
MMSE <24 (%)	24.5	28.74	44.1	<0.05	28.7	36.3	0.053	31.7	62.5	<0.001*
GDS (score)	11.4 ±6.6	10.8±6.4	16.3±6.1	<0.001	10.7 ±6.6	12.5	<0.001	11.0±6.4	16.9±6.3	<0.001
BADL (≥ 1%)	6.8	5.1	18.5	<0.001	5.7	8.6	<0.001	9.0	24.4	<0.001*
Social support (score)	13.1 ±2.7	13.1±2.6	14.5±2.5	<0.001	13.5±2.8	12.9 ±2.6	0.54	13.0±2.6	14.9±2.6	<0.001

Legenda: BP=Pressione arteriosa; CAD=patologia coronarica; MMSE=Mini Mental State Examination (range 0-30); GDS=Geriatric Depression Scale (range 0-15); BADL=Basic Activity Daily Living. Social support (score 0-17 with the highest score indicating the lowest social support). * p versus CHF or COPD prese singolarmente.

Tabella 4 Cox regression analysis on 12-years mortality.

Variables	CHF (no COPD)			COPD (no CHF)			COPD + CHF		
	HR	CI 95%	P	HR	CI 95%	P	HR	CI 95%	P
Age	1.15	1.12-1.18	<0.001	1.15	1.11-1.18	0.000	1.15	1.11-1.18	0.000
Sex female	0.40	0.27-0.58	<0.001	0.40	0.27-0.59	0.000	0.40	0.27-0.58	0.000
BMI	0.98	0.95-1.01	0.279	0.98	0.95-1.01	0.259	0.98	0.95-1.01	0.304
Former Smoking	1.13	0.72-1.76	0.575	1.12	0.72-1.74	0.608	1.12	0.72-1.75	0.598
Current smoking	1.09	0.70-1.72	0.683	1.08	0.69-1.70	0.716	1.09	0.70-1.72	0.682
Heart rate (bpm)	0.99	0.98-1.01	0.810	0.99	0.98-1.01	0.872	0.99	0.98-1.01	0.825
Pulse BP(mmHg)	1.00	0.99-1.01	0.331	1.00	0.99-1.01	0.365	1.00	0.99-1.01	0.303
NYHA	2.34	1.16-4.71	0.016	2.61	1.32-5.13	0.005	3.49	1.84-6.61	0.000
Charlson comorbidity Index	1.10	1.01-1.14	<0.05	1.01	0.87-1.17	0.846	1.15	1.07-1.20	<0.05
Drugs number (n.)	1.13	1.05-1.23	0.001	1.15	1.06-1.24	0.001	1.20	1.06-1.38	0.001
MMSE <24 (%)	1.63	(1.21-2.19)	0.001	1.64	1.23-2.19	0.001	1.72	1.29-2.29	0.038
GDS (score)	1.00	0.97-1.02	0.779	1.00	0.97-1.02	0.786	1.00	0.97-1.02	0.759
BADL (≥ 1%)	2.03	1.00-4.12	<0.05	2.02	1.01-4.15	<0.05	2.24	1.04-4.45	0.032
Social support (score)	1.63	1.28-2.09	0.000	1.62	1.27-2.08	0.000	1.78.	1.29-2.18	0.000
CHF	1.67	1.15-3.27	0.031	-	-	-	-	-	-
COPD	-	-	-	1.27	1.08-1.85	0.042	-	-	-
CHF + COPD	-	-	-				3.73	1.19-6.93	<0.001

Legenda: HR=Hazard ratio; CI=Confidence interval; CHF=Chronic Hear Failure; Chronic Obstructive Pulmonary Disease=COPD; BP=Blood Pressure; MMSE=Mini Mental State Examination; GDS=Geriatric Depression Scale; BADL=Basic Activity Daily Living.

Figura 1 Fisiopatologia cardio-polmonare nei pazienti affetti da BPCO ed insufficienza cardiaca (Hawkins NM., Virani S., Ceconi C, Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *European Heart Journal* (2013) 34, 2795–2803).

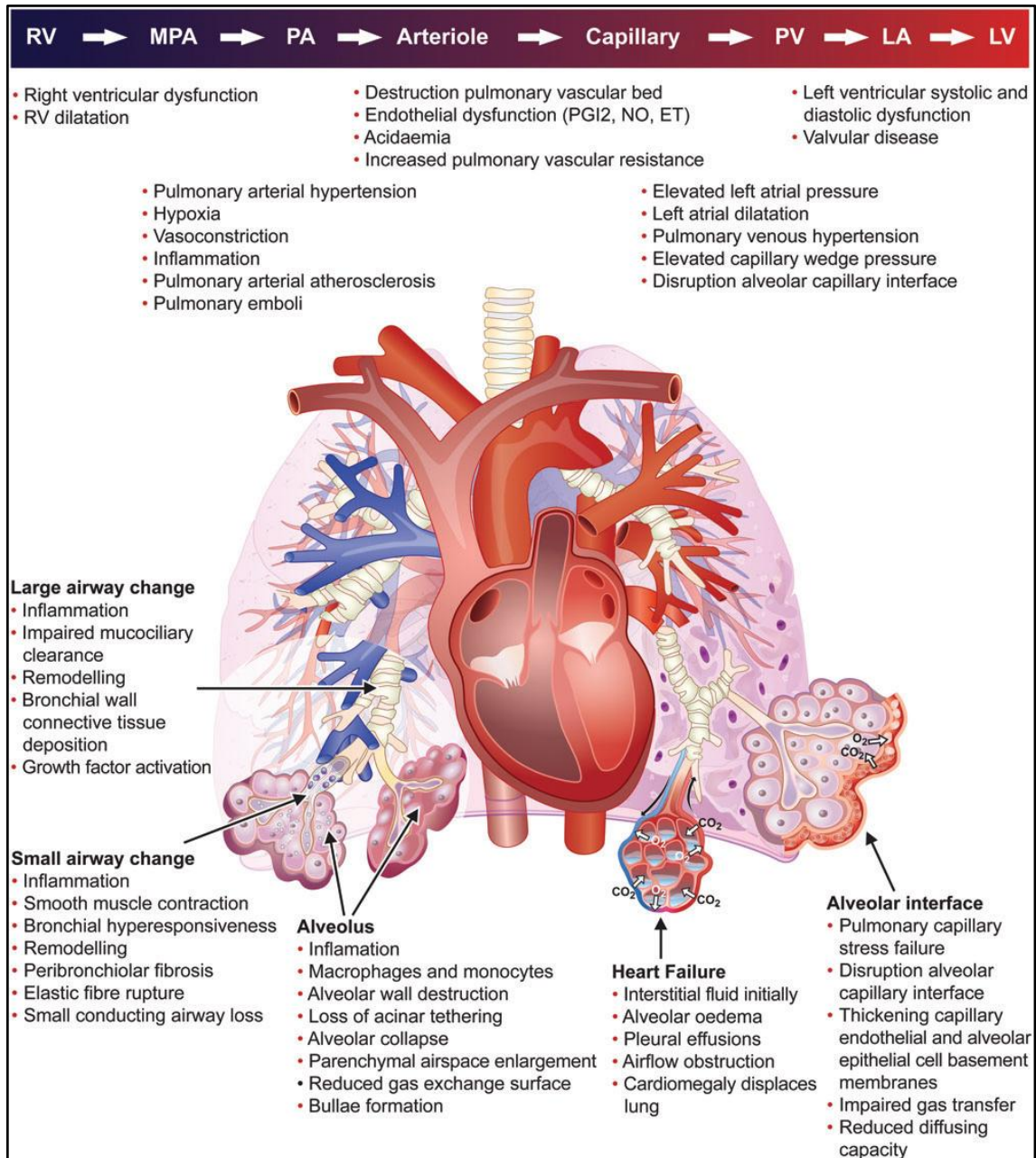


Figura 2 Inflammatory pathways involved in the cardiopulmonary continuum. Patients with chronic obstructive pulmonary disease have peripheral lung inflammation. These patients have also increased circulating cytokines, including interleukin (IL)- 1b, IL-6, IL-18, and TNFa, as well as acute phase proteins, such as C-reactive protein and serum amyloid A (SAA). This low grade chronic inflammation may represent the link with the increased propensity to cardiovascular, metabolic, bone, neurological diseases as well as the peripheral muscle abnormalities typical of the syndrome (From Boschetto et al., 2012).

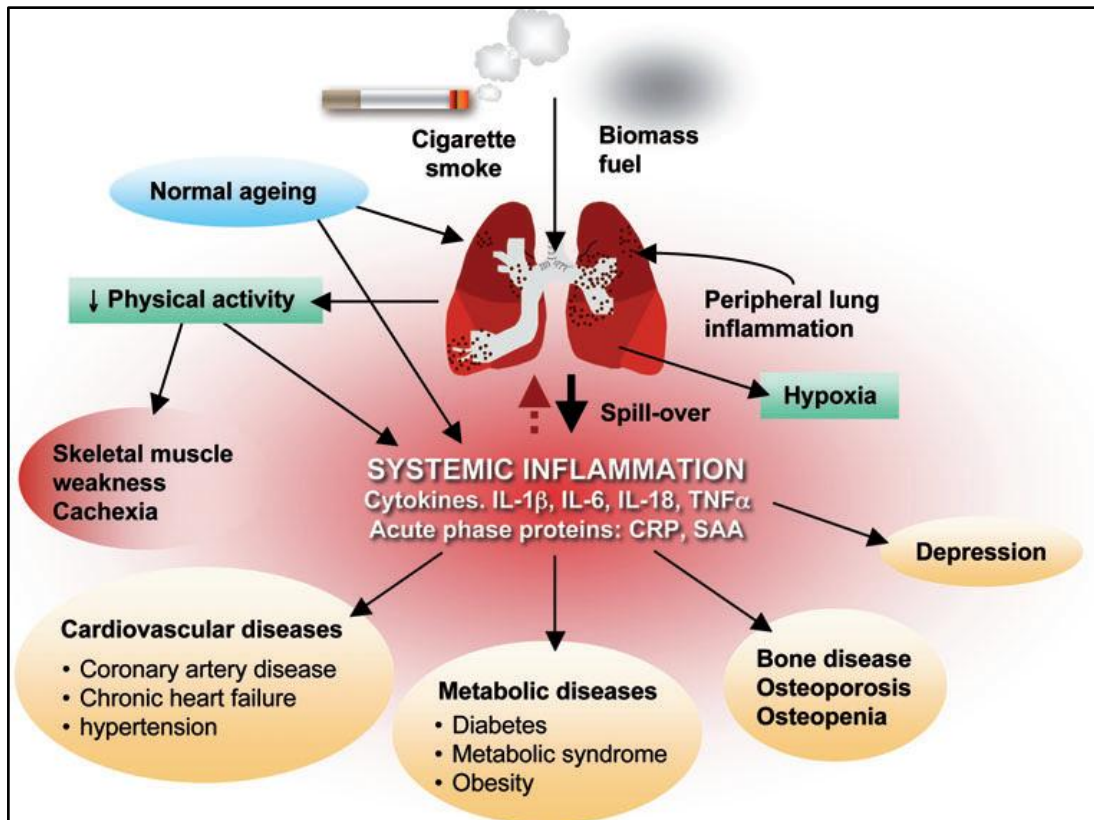


Figura 3: Prevalenza della mortalità a lungo termine (12 anni di follow-up) in tutti i pazienti, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (CHF) senza insufficienza respiratoria cronica (COPD), con COPD senza CHF, e con sia CHF che COPD.

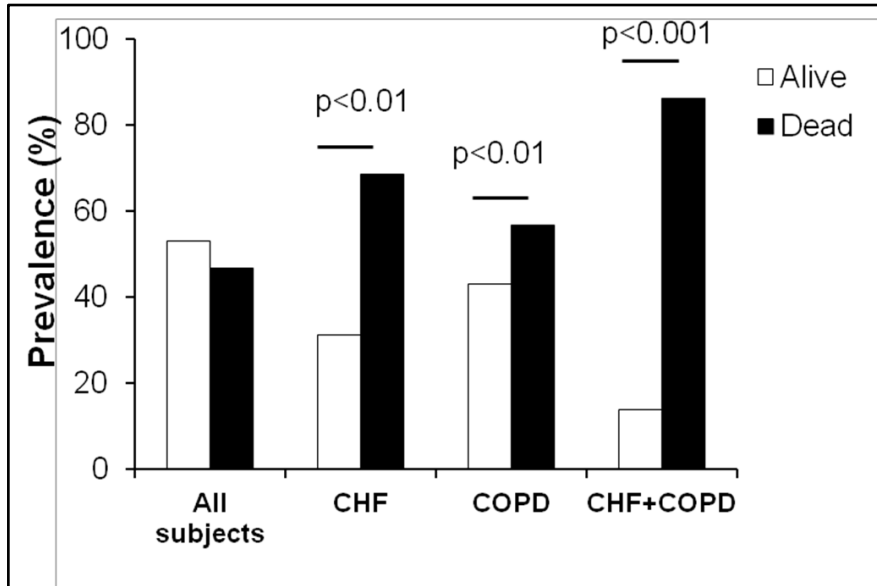
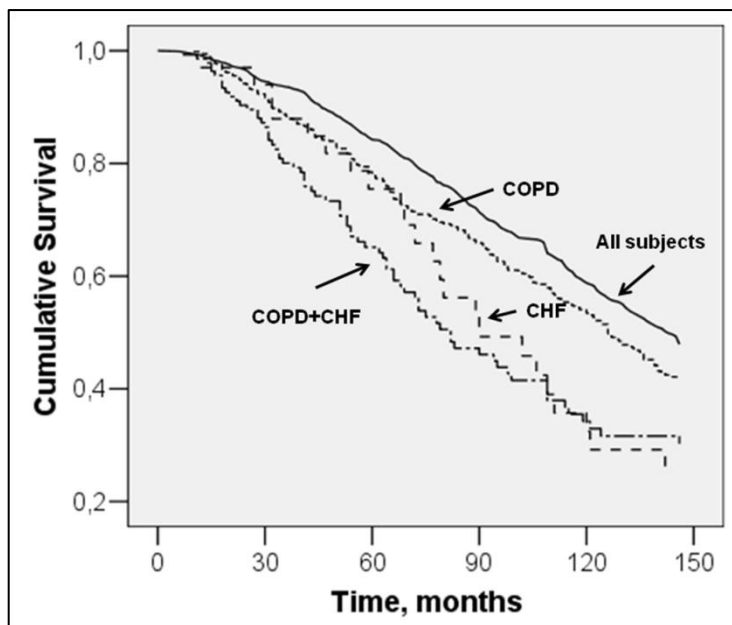


Figura 4 Curve di sopravvivenza in tutti i pazienti, nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (CHF) senza insufficienza respiratoria cronica (COPD), con COPD senza CHF, e con sia CHF che COPD.



BIBLIOGRAFIA

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* (2012) 33, 1787–1847.
2. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239
3. Abete P, Testa G, Della-Morte D, et al. Treatment for chronic heart failure in the elderly: current practice and problems. *Heart Fail Rev*. 2013;18(4):529-551
4. Ghali JK, Massie BM, Mann DL, Rich MW. Heart failure guidelines, performance measures, and the practice of medicine: mind the gap. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 14;56(25):2077-80. Review.
5. Testa G, Della-Morte D, Cacciatore F, Gargiulo G, D'Ambrosio D, Galizia G, Langellotto A, Abete P. Precipitating factors in younger and older adults with decompensated chronic heart failure: are they different? *JAGS* 2013 Oct;61(10):1827-8
6. Vader JM1, Rich MW2. Team-Based Care for Managing Noncardiac Conditions in Patients with Heart Failure. *Heart Fail Clin*. 2015 Jul;11(3):419-29.
7. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollob M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins H, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA

expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm* 2011;8:1308–1339

8. McMurray JJ, Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2010;362:228–238.
9. Shah AM, Mann DL. In search of new therapeutic targets and strategies for heart failure: recent advances in basic science. *Lancet* 2011;378:704–712
10. Masson S, Latini R, Anand IS, Barlera S, Angelici L, Vago T, Tognoni G, Cohn JN. Prognostic value of changes in N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial). *J Am Coll Cardiol* 2008;52:997–1003.
11. Wong M, Staszewsky L, Latini R, Barlera S, Volpi A, Chiang YT, Benza RL, Gottlieb SO, Kleemann TD, Rosconi F, Vandervoort PM, Cohn JN. Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:970–975.
12. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995;273:1450–1456.
13. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vitovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Janosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total

- mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295–1302
14. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Staiger C, Holcslaw TL, Amann-Zalan I, DeMets DL. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194–2199.
 15. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker SD, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
 16. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
 17. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11–21.
 18. Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN. Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart

- failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1414–1421
19. Swedberg K, Komajda M, Bohm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376:875–885
 20. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:347–365
 21. US Burden of Disease Collaborators. The state of US health, 1990–2010: burden of diseases, injuries, and risk factors. *JAMA* 2013; 310: 591–608.
 22. Battaglia S, Basile M, Scichilone N, Bellia V. Prevalence of Comorbidities and Severity of COPD. *COPD*. 2015 Aug;12(4):390-4.
 23. Galizia G, Testa G et al. Role of clinical frailty on long-term mortality of elderly subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Aging Clin Exp Res*. 2011 Apr;23(2):118-25.
 24. Sansores RH, Ramirez-Venegas A, Hernandez-Zenteno R, Mayar-Maya ME, Perez-Bautista OG, Velazquez UM. Prevalence and diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease among smokers at risk. A comparative study of case-finding vs screening strategies. *Respir Med*. 2013;107:580–586.
 25. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, Della-Morte D, Mazzella F, Russo S, Ferrara N, Rengo F, Abete P. Charlson Comorbidity Index does not

- predict long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Age Ageing*. 2009;38:734-40.
26. Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: Part i: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114:2850–2870.
 27. Ukena C, Mahfoud F, Kindermann M, Kindermann I, Bals R, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Bohm M. The cardiopulmonary continuum systemic inflammation as ‘common soil’ of heart and lung disease. *Int J Cardiol* 2010;145:172–176.
 28. Ni H, Nauman D, Hershberger RE. Managed care and outcomes of hospitalization among elderly patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1998;158(11):1231–1236.
 29. Lainscak M, Hodosek LM, Düngen HD, et al. The burden of chronic obstructive pulmonary disease in patients hospitalized with heart failure. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(9–10):309–313.
 30. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006; 16(1):63–70.
 31. De Blois J, Simard S, Atar D, Agewall S; Norwegian Heart Failure Registry. COPD predicts mortality in HF: the Norwegian Heart Failure Registry. *J Card Fail*. 2010;16(3):225–229.
 32. van der Molen T. Co-morbidities of COPD in primary care: frequency, relation to COPD, and treatment consequences. *Prim Care Respir J*. 2010;19(4):326–334.

- 33.Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Gillis CR, Hawthorne VM. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. *BMJ*. 1996; 313(7059):711–715.
- 34.Rutten FH1, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail*. 2006 Nov;8(7):706-11. Epub 2006 Mar 13.
- 35.. Biagi P, Gussoni G, Iori I, Nardi R, Mathieu G, Mazzone A, Panuccio D, Scanelli G, Cicatello C, Rinollo C, Muriago M, Galasso D, Bonizzoni E, Vescovo G; CONFINE Study Group. Clinical profile and predictors of in-hospital outcome in patients with heart failure: the FADOI "CONFINE" Study. *Int J Cardiol*. 2011 Oct 6;152(1):88-94
36. Damarla M, Celli BR, Mullerova HX, Pinto-Plata VM. Discrepancy in the use of confirmatory tests in patients hospitalized with the diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease or congestive heart failure. *Respir Care*. 2006;51:1120-1124.
- 37.Cacciatore G., Di Lenarda A., area scompensato ANMCO. IN-CHF: il registro italiano dello scompensato cardiac. Dieci anni di esperienza. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 2006;7:689-694.
- 38.Yoshihisa A, Takiguchi M, Shimizu T, Nakamura Y, Yamauchi H, Iwaya S, Owada T, Miyata M, Abe S, Sato T, Suzuki S, Oikawa M, Kobayashi A, Yamaki T, Sugimoto K, et al. Cardiovascular function and prognosis of patients with heart failure coexistent with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiol* 2014;64:256–64.
- 39.Macchia A, Rodriguez Moncalvo JJ, Kleinert M, Comignani PD, Gimeno G, Arakaki D, Laffaye N, Fuselli JJ, Massolin HP, Gambarte

- J, Romero M, Tognoni G. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J* 2012;39:51–8.
40. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–31.
41. Louie EK, Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:84–90.
42. 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.
43. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(1):35–40.
44. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1211–1218.
45. Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*. 2008;63(4):306–311.
46. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. The overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(3):325–331.

47. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, Sawyer DB, Levy D, Wilson PW, D'Agostino RB, Framingham Heart Study. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1486–91.
48. Gosker HR, Lencer NH, Franssen FM, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Striking similarities in systemic factors contributing to decreased exercise capacity in patients with severe chronic heart failure or COPD. *Chest*. 2003;123(5): 1416–1424.
49. Jackman RW, Kandarian SC. The molecular basis of skeletal muscle atrophy. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;287(4):C834–C843.
50. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Muller KC, Kretschmar G, Meyer T, Holz O, Magnussen H. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009;136:1039–1046.
51. Poulain M, Doucet M, Major GC, Drapeau V, Series F, Boulet LP, Tremblay A, Maltais F. The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ* 2006;174:1293–1299.
52. Zeng Q, Jiang S. Update in diagnosis and therapy of coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Thorac Dis*. 2012;4(3):310–315.
53. Chhabra SK, Gupta M. Coexistent chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: mechanisms, diagnostic and therapeutic dilemmas. *Indian J Chest Dis Allied Sci*. 2010;52(4):225–238.

54. Davie AP, McMurray JJ. Value of ECGs in identifying heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *BMJ*. 1996;313(7052):300–301.
55. Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(2): 130–139.
56. Macchia A, Rodríguez Moncalvo JJ, et al. Unrecognised ventricular dysfunction in COPD. *Eur Respir J*. 2012;39(1):51–58.
57. McCullough PA, Hollander JE, Nowak RM, et al. Uncovering heart failure in patients with a history of pulmonary disease: rationale for the early use of B-type natriuretic peptide in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 2003;10(3):198–204.
58. Villar Alvarez F, Méndez Bailón M, de Miguel Díez J. Chronic obstructive pulmonary disease and heart failure. *Arch Bronconeumol*. 2009;45(8):387–393.
59. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax*. 2012;67(11):977–984.
60. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, et al. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. The quandary of beta-blockers and beta-agonists. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(21):2127–2138.
61. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest*. 2003;123(6):1964–1969.

62. Rialp Cervera G, Del Castillo Blanco A, Pérez Aizcorreta O, Parra Morais L; por el GT-IRA de la SEMICYUC. Noninvasive mechanical ventilation in chronic obstructive pulmonary disease and in acute cardiogenic pulmonary edema. *Med Intensiva. Epub November 15, 2012. Spanish.*
63. Mancini GB. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol. 2006;47(12):2554–2560.*
64. Eshaghian M. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol. 2006;97(12):1759–1764.*
65. Thorens JB, Ritz M, Reynard C, et al. Haemodynamic and endocrinological effects of noninvasive mechanical ventilation in respiratory failure. *Eur Respir J. 1997;10(11):2553–2559.*
66. Scott DA, Woods B, Thompson JC, Clark JF, Hawkins N, Chambers M, Celli BR, Calverley P. Mortality and drug therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *BMC Pulm Med. 2015 Nov 11;15:145. doi: 10.1186/s12890-015-0138-4.*
67. Martínez-Sellés M, Doughty RN, Poppe K, Whalley GA, Earle N, Tribouilloy C, McMurray JJ, Swedberg K, Køber L, Berry C, Squire I; Meta-Analysis Global Group In Chronic Heart Failure (MAGGIC). Gender and survival in patients with heart failure: interactions with diabetes and aetiology. Results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur J Heart Fail. 2012 May;14(5):473-9. doi: 10.1093/eurjhf/hfs026. Epub 2012 Mar 8.*
68. Cacciatore F, Gallo C, Ferrara N, et al. Morbidity patterns in aged population in southern Italy. A survey sampling. *Arch Gerontol Geriatr 2008;263:201-213.*

69. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, *et al.* Waist circumference but not body mass index predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1433-40.
70. Galizia G, Cacciatore F, Testa G, Della-Morte D, Mazzella F, Langellotto A, Raucci C, Gargiulo G, Ferrara N, Rengo F, Abete P. Role of clinical frailty on long-term mortality of elderly subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Aging Clin Exp Res.* 2011;23:118-125.
71. Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, *et al.* The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population. Osservatorio Geriatrico Campano Group. *J Hypertens* 1997;15:135-42.
72. Testa G, Cacciatore F, Galizia G, *et al.* Depressive symptoms predict mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2011;41:1310-7.
73. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of BADL; a standardized measure of biological and psychological functions. *JAMA* 1963;185:94-9.
74. Mazzella F, Cacciatore F, Galizia G, *et al.* Social support and long-term mortality in the elderly: Role of Comorbidity. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51:323-8.
75. Joel B. Braunstein, MD *et al.* Non-cardiac comorbidity increases preventable hospitalization and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *JACC* 2003 Oct 1;42(7):1226-33.
76. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM *et al.* International variation in the prevalence of COPD

- (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741–50.
- 77.Mentz RJ , Fiuzat M , Wojdyla DM , et al .Clinical characteristics and outcomes of hospitalized heart failure patients with systolic dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: findings from OPTIMIZE-HF . *Eur J Heart Fail*.2012 ; 14 (4) : 395 - 403 .
- 78.Ishizu T. Chronic obstructive pulmonary disease: Pathophysiological impact on heart failure in real clinical situation. *Journal of Cardiology* 64 (2014) 250–252
- 79.Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952–1959.
- 80.Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, Hunt SA. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717–31.
- 81.Louie EK, Rich S, Levitsky S, Brundage BH. Doppler echocardiographic demonstration of the differential effects of right ventricular pressure and volume overload on left ventricular geometry and filling. *J Am Coll Cardiol* 1992;19: 84–90.
- 82.Martinez CH, Mannino DM, Jaimes FA, Curtis JL, Han MK, Hansel NN, Diaz AA.Undiagnosed Obstructive Lung Disease in the U.S.: Associated Factors and Long-term Mortality. *Ann Am Thorac Soc*. 2015 Nov 2.
- 83.Roversi S, Roversi P, Spadafora G, Rossi R, Fabbri LM Coronary artery disease concomitant with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2014 Jan;44(1):93-102. doi: 10.1111/eci.12181. Epub 2013 Oct 26.

84.Short PM et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ*. 2011 May 10;342:d2549.