

NAJČEŠĆI KOMORBIDITETI U OBOLELIH OD HRONIČNE OPSTRUKTIVNE BOLESTI PLUĆA

AUTORI

Biljana Krdžić 1, Jelena Milovanović 2, Maja Šipić 1, Zlatica Petković 1, Biserka Nedeljković 1

1 Katedra za Internu medicinu Medicinski fakultet Priština

2 Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Priština

KORISPONDENT

BILJANA KRDŽIĆ

Medicinski fakultet Priština,
Kosovska Mitrovica, Srbija

✉ dokbiljana@gmail.com

SAŽETAK

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) je bolest sa periodima remisije i egzacerbacije i posledičnim oštećenjem plućne funkcije. Procena je da godišnje umire oko tri miliona ljudi, a predviđa se da do 2030 godine broj umrlih ide i do 6 miliona na godišnjem nivou. Prema izveštajima Svetske zdravstvene organizacije i Globalne inicijative za hronične opstruktivne bolesti pluća (GOLD) predviđa se i da će u sledećoj deceniji HOBP biti treća bolest u svetu po smrtnosti [1, 2]. Karakteriše se ograničenim protokom vazduha u disajnim putevima koje nije u potpunosti reverzibilno na terapiju. S obzirom da se u HOBP - u dešava i sistemska inflamacija, mehanizmi ovih dešavanja imaju posledice i van pluća. Komorbiditeti su česti u obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća i znatno utiču na prognozu bolesti. Najčešći komorbiditeti su kardiovaskularne bolesti, metabolički sindrom, dijabetes, anemija, osteoporoza, anksioznost i depresija, plućna embolija.

Ključne reči: HOBP, komorbiditet, opstrukcija.

UVOD

Hronična opstruktivna bolest pluća se karakteriše ograničenjem protoka vazduha, ali i podatak o prisustvu kašlja sa iskašljavanjem, najmanje tri meseca u toku dve uzastopne godine, i dalje se koristi kao klinički i epidemiološki podatak u postavljanju dijagnoze [3, 4].

Iako je pušenje cigareta najbolje proučen faktor rizika, i aerozagađenje, zadnjih godina postoje i studije koje dokazuju da i nepušači mogu da razviju opstrukciju sa ograničenjem protoka vazduha. Genetski faktori, kao što je deficit alfa-1-antitripsina, zatim gen koji kodira matriksnu metaloproteinazu (MMP12), dovode se u vezu sa opadanjem plućne funkcije [3, 5, 6]. Inflamacija u plućima kod obolelih od HOBP-a je najverovatnije reakcija respiratornog trakta na hronične iritanse poput duvanskog dima. Oksidativni stres i višak proteinaza takođe modifikuju inflamaciju u plućima. Specifični obrazac inflamacije se karakteriše i povećanjem broja CD8+ (citotoksičnih) limfocita. Veliki broj medijatora zapaljenja privlači inflamatorne ćelije i iz cirkulacije, čime se pojačava zapaljenski proces i indukuju strukturne promene. Broj inflamatornih ćelija se povećava i u perifernoj krvi. U perifernoj cirkulaciji je povećana koncentracija interleukina 8 i 6 (IL-8, IL-6) i faktora tumorske nekroze (TNF-alfa) i C-reaktivnog proteina (CRP) [7, 8, 9, 10].

Hronično ograničenje protoka vazduha, koje je karakteristično za HOBP, posledica je kombinacije oboljevanja malih disajnih puteva (opstruktivni bronholit), parenhimska destrukcija (emfizem), koji su varijabilni kod obolelih.

Dijagnoza HOBP-a se mora razmatrati kod svakog pacijenta, koji ima kašalj, dispneu i anamnestičke podatke o faktorima rizika. Neophodno je uraditi bazičnu spirometriju i bronhodilatatorne testove. Klasifikovanje hronične opstruktivne bolesti pluća prema vrednostima forsiranog ekspirijumskog volumena (FEV1) u odnosu na predviđene norme, deli se u četiri grupe

Tabela 1. Klasifikacija HOBP-a

GOLD 1	FEV1 ≥ 80 %	blaga opstrukcija
GOLD 2	50 ≤ FEV1 < 80 %	umerena opstrukcija
GOLD 3	30 ≤ FEV1 < 50 %	teška opstrukcija
GOLD 4	FEV1 < 30 %	veoma teška opstrukcija

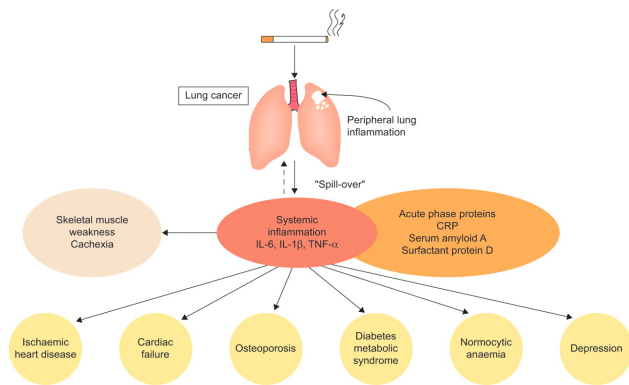
Komorbiditeti se mogu javiti kod obolelih koji imaju blagi, umereni ili teži stepen opstrukcije.

Komorbiditet definišemo kao prisustvo druge bolesti, koja može biti izazvana već postojećim oboljenjem ili nezavisno od već postojećeg. Smatra se da je razlog nastanka komorbiditeta u HOBP-u posledica više faktora rizika, pušenje i dejstvo štetnih gasova i na druge sisteme, egzacerbacije bolesti, genetska predispozicija, fizička neaktivnost, starija životna dob. Takođe postoji i mogućnost interakcije pojedinih lekova koji se koriste u terapiji.

Komorbiditeti koji se javljaju u obolelih od HOBP-a, mogu biti povezani sa ovom bolešću zbog prisustva zajedničkih faktora rizika ili zato što jedna bolest utiče na ispoljavanje drugog oboljenja. Komorbiditeti su često zasupljeni u obolelih od hronične opstruktivne bolesti

pluća, što utiče na kvalitet života, hospitalizacije i povećanje stope mortaliteta [1,2,11].

Poslednje poglavlje u GOLD preporukama za 2017 godinu su komorbiditeti. Navode se sledeći: kardiovaskularne bolesti, srčana slabost, ishemijska bolest srca, aritmije, bolesti perifernih krvnih sudova, hipertenzija, osteoporozna, anksioznost i depresija, karcinom pluća, metabolički sindrom i diabetes, gastroezofagusni refluks, bronhiektazije i opstruktivni spij apnea sindrom (OSAS).



Grafikon 1. Prikaz hronične opstruktivne bolesti i komorbiditeta

Prema Peter Barnesu, *Systematic manifestation and comorbiditas of COPD. European Respiratory Journal 2009.*

HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA I KARDIOVASKULARNE BOLESTI

U obolelih od HOBP-a najčešći komorbiditeti su kardiovaskularne bolesti, tu se pre svega misli na hipertenziju, ishemijsku bolest srca, kongestivnu srčanu slabost, i ishemijske bolesti mozga. To su komorbiditeti, za razliku od hroničnog plućnog srca koje je direktna posledica bolesti u kasnijim stadijumima.

Studije Atherosclerosis in communities (ARIC) i Cardiovascular Health Study (CHS), prevalenca kardiovaskularnih bolesti kreće se između 20 - 22 % [12].

Novija istraživanja ukazuju i na izmenjenu aktivnost, odnosno povećan nivo kompleksa trombin - anti-trombin, pa je u pacijenata sa HOBP -om utvrđena veća otpornost na razgradnju fibrinskih ćelija, u odnosu na pacijente bez HOBP-a. Na težinu bronhijalne opstrukcije ima uticaja i neelastičnost krvnih sudova, odnosno ateroskleroza i može biti faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih oboljenja u HOBP- u. Hipertenzija je najčešći komorbiditet od kardiovaskularnih bolesti u ovih pacijenata. Faktori rizika za ovaj komorbiditet su višestruki. Pored sistemske inflamacije, imamo i starije životno doba, druge pridružene bolesti poput diabetesa, tako da brže nastaje vaskularno oboljenje i proces ateroskleroze, potpomognuto neelastičnim krvnim sudovima, što predisponira za arterijsku hipertenziju [13, 14, 15].

Atrijalna fibrilacije i sinusne tahikardije su česti u ovih bolesnika. Poremećena plućna funkcija, promene u oksigenaciji krvi i hemodinamske promene mogu biti razlog nastanka atrijalne fibrilacije. Dispneja je simptom, koji može biti prisutan u obe bolesti. Takođe visoka prevalenca leve komorske disfunkcije govori u prilog tome da sistemska inflamacija ubrzava progresiju

koronarne ateroskleroze što rezultira ishemijskom kardiomiopatijom [16].

Ishemijska bolest srca, odnosno incidence oboljevanja od ove bolesti je takodje povećana. Proces ateroskleroze, hipoksija, endotelna disfunkcija, pušenje kao zajednički faktor rizika dovode do nastanka i ishemijske bolesti. Ateromatozni plakovi i prisustvo inflamacije u obe bolesti, produkuje citokine kao interferon gama, tumor necrosis factor (TNF), IL6, CRP i fibrinogen [8, 17, 18].

HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA, DIABETES MELITUS I METABOLIČKI SINDROM

Diabetes mellitus možemo definisati i kao insuficijenciju sekrecije ili smanjen efekat insulina. Prevalenca dijabetesa kod obolelih od HOBP-a varira u različitim studijama od 10,3 do 18,7%) u različitim zemljama [4, 19].

Gojaznost i pušenje imaju sinergično dejstvo na subkliničku inflamaciju i povećanje koncentracije proinflatornih markera u cirkulaciji kao što su (IL 6, TNF2, CRP) Gojaznost i pušenje imaju delovanje na inflamaciju, a imamo prisutan i oksidativni stres. Ovi upalni faktori mogu biti prediktori u razvoju diabetes mellitusa i poremećaja glikoregulacije [2, 4, 20, 21].

Prisustvo diabetes mellitusa kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća pospešuje uslove za nastanak infekcije i nastaju komplikovana klinička stanja što dodatno pogoršava funkcionalnost disajnih organa i može uticati na pojavu metabolički nestabilnog stanja. Gojaznost je u ovih pacijenata najčešće centralnog tipa, tako da ugrožava i plućnu funkciju jer remeti mehaniku disanja. Treba napomenuti da je jedan od ključnih elemenata metaboličkog sindroma centralna (abdominalna) gojaznost, mada i pacijenti sa normalnom telesnom masom mogu imati insulinsku rezistenciju. Pored gojaznosti i nepravilna distribucija telesne mase dovodi do porasta prevalencije metaboličkog sindroma.

Primena kortikosteroida u egzacerbacijama HOBP-a takođe može uticati na pojavu diabetesa i insulinske rezistencije [22, 23, 24]. Osobe obolele od HOBP-a, zbog smetnji sa disanjem su slabije fizički pokretne što predstavlja jedan od uzroka nastanka metaboličkog sindroma.

HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA I KARCINOM PLUĆA

Prisutnost karcinoma pluća u pacijenata sa HOBP-om kreće se između 40 % i 70 %, u zavisnosti od studije. Najnovije analize genoma kod osoba koje imaju karcinom pluća i HOBP, pokazuju promene na hromozomima (15q25, 4g31 i na 6p21). Incidenca oboljevanja od karcinoma pluća je skoro četiri puta veća u obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća u odnosu na opštu populaciju. Poznato je da je pušenje zajednički etiološki faktor. Pored toga imamo i prisustvo inflamacije, povećanu apoptozu ćelija, degeneraciju matriksa i inaktivaciju tumor- supresorskih gena.

Stalna inflamacija i prisustvo citokina dovodi do oksidativnog oštećenja i mutagenoze, takođe imamo i smanjenu plućnu funkciju i sniženi forsirani ekspiratorni

volumen (FEV1). Zastupljenost tipova karcinoma je različita u zavisnosti od stadijuma bolesti. U ranim stadijumima po GOLD kalsifikaciju GOLD I najzastupljeniji je adenokarcinom, dok je u kasnim stadijumima HOBP - značajnija pojava planocelularnog karcinoma [1,2,3,25, 26, 27, 28].

Lečenje karcinoma pluća u ovih bolesnika isto je kao i kod bolesnika bez HOBP-a. Lečenje se sprovodi prema datim protokolima.

HRONIČNA OPSTRUKTIVNA BOLEST PLUĆA I OSTALI KOMORBIDITETI

Plućna hipertenzija u toku HOBP-a, može da se razvije zbog hipoksične vazokonstrikcije u malim plućnim arterijama i vremenom rezultirajućim strukturnim promenama, koje uključuju hiperplaziju intime i kasnije hipertrofiju glatkih mišića. Plućna hipertenzija je najčešće lakog do srednje teškog stepena, i procena težine hipertenzije može se odrediti i indirektno neinvazivnim metodama ili pak kateterizacijom desnog srca kada je potrebna procena pritiska radi uvođenja specifične terapije [29, 30, 31, 32, 33].

Promene koje se dešavaju na tzv. desnom srcu uključuju koncentričnu hipertrofiju miokarda desne komore i povišen end-dijastolni pritisak desne komore, kao manifestaciju povišenog pritiska u plućnoj arteriji i poremećajem relaksacije i na kraju sistolnom disfunkcijom.

Osteoporoza je bolest koju karakteriše redukcija koštanog tkiva, povećanje fragilnosti kostiju i posledično većeg rizika od fraktura. Etiologija ove bolesti u HOBP-u je kompleksna i često nije dijagnostikovana. U nastajanju ove bolesti učestvuju faktori koji su povezani sa HOBP-om, ali i samo lečenje ove bolesti može uticati na pojavu osteoporoze [2, 9, 34, 35]. Teži stepen opstrukcije i niže vrednosti FEV1 su u korelaciji sa osteoporozom i nižim indeksom telesne mase. Faktori koji doprinose ovome su i starije životno doba, osobe ženskog pola, terapija kortikosteroidima i drugi endokrini poremećaji.

Prisustvo depresije i anksioznosti u ovih bolesnika je visoka i kreće se do čak 40% [2, 35, 36, 37]. Simptomi depresije prisutni su kod nekih pacijenata već pri postavljanju dijagnoze. Poremećaj sna, zamor, poreme-

ćaji kongnitivnih sposobnosti, gubitak apetita su neki od simptoma koje možemo susresti i kod drugih bolesti. Teže oblike poremećaja susrećemo kod pacijenata sa težim oštećenjem plućne funkcije, naročito u onih koji su na dugotrajnoj terapiji kiseonikom [34, 38].

ZAKLJUČAK

Prisustvo komorbiditeta je često u obolelih od hronične opstruktivne bolesti pluća, što znatno utiče na pogoršanja i učestale hospitalizacije, kao i na povećanje stope mortaliteta. Lečenje ovih bolesti je kompleksno ali efikasno ukoliko se blagovremeno dijagnostikuju, i zato je neophodno u ovih pacijenata pored spirometrije obavezno uraditi i elektro i ehokardiografski pregled, vrednosti glikemije, CRP-a kao osnovne dijagnostičke procedure.

Dijagnoza i težina HOBP-a može biti maskirana istovremenim postojanjem drugog oboljenja, kao i što prisustvo HOBP-a može uticati na ne prepoznavanje eventualno prisutnog komorbiditeta. Prepoznavanje udruženih bolesti treba da predstavlja sastavni deo dijagnostičke procedure. Razvoj farmakoterapije i primena adekvatnih lekova mogu značajno poboljšati prognozu i kvalitet života pacijenata sa HOBP-om i prisutnim komorbiditetom.

LITERATURA

1. World Health Organization: World Health Statistic. 2008. <http://who.int/whosis/whostat/EnWHS08> (accessed Novembar 16, 2016).
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)2017. <http://goldcopd.org/>, accessed January 18, 2017).
3. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje hronične opstruktivne bolesti pluća. Ministarstvo Zdravlja Republike Srbije, 2013.
4. Crisafulli E, Costi S, Luppi, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation, *Thorax* 2008;63:487-492.
5. Moitra S, Puri R, Paul D, Huang Y-CT. Global perspectives of emerging occupational and environmental lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:114-120.
6. European Lung Function, COPD Burden in Europe. <http://www.european-lung-foundation.org>. Accessed 28.oct.2008.
7. Clerenbach CF, Senn O, Sievi Na et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *European Respiratory Journal* 2013,42(5):1194-1204.
8. L.Moro, C. Pedone, S. Scarlata, V. Malafarina, F.Fimognari and R.Antonelli-Incalzi. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology* 2008;(59(3): 357/364.

9. Barnes P, Celli B. Systemic manifestation and comorbidities of COPD. *European respiratory journal* 2010; 33:1165/1185.
10. MacCallum PK. Markers of hemostasis and systematic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc. Am Thorac. Soc* 2005;2(1):34/43.
11. Lopez AD, Shibya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006,27(2) :397-412.
12. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F (2008) Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal* 32: 962-969.
13. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, et al. Cardiovascular events in patients with COPD: TORCH study results. *Thorax* 2010; 65: 719/725.
14. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities, *Lancet Respir M* .2013, ed 1:73/83.
15. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*, 2008,31:204/12.
16. Clarenbach CF, Thurnheer R, Kohler M. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease: current evidence and perspectives. *Expert Rev Respir Med* 2012;6(1):37/43.
17. MacNee W, Maclay J, McAllister D. Cardiovascular injury and repair in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5: 824/833.
18. 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;178:1211/1218.
19. Alberti KG, Yimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world wide definition: a consensus statement from IDF, *Diabetic Medicine* 2006; 23:469/480.
20. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. 2010, *Respiration* 80:112/19.
21. Krdžić B, Milovanović J, Šipić M, Nedeljković B, Petković Z, Pajović S. Hronična opstruktivna bolest pluća i komorbiditet diabetes mellitus, XVII Kongres Udruženja Internista Srbije sa međ. učeš. Zbornik sažetaka, Zlatibor 2017.
22. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, Jones PW. Hyperglycemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. 2006, *Thorax* 61:284-289.
23. Kupeli E, Ulubay G, Ulasli SS, et al. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study. *Endocrine* 2010; 38:76/82.
24. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010;123:1001/1006.
25. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Pare PD, Sin DD. Relation between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta analysis. 2005, *Thorax* 60:570-575.
26. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. 2003, *Arch Intern Med* 163:1475/80.
27. Rabe KF, Wedzicha JA, Wouters EFM, et al. COPD and Comorbidity. *European Respiratory Society* 2013.
28. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005- 2011.
29. Cuttica MJ, Kalhan R, Shlobin OA, et al. Categorization and impact of pulmonary hypertension in patients with advanced COPD. *Respir Med* 2010; 104:1877-1882.
30. Hoepfer MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of nonpulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (1 Suppl):S85-S96.
31. Stone AC, Machan JT, Mazer J, et al. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2011; 189:207-212.
32. Stone AC, Machan JT, Mazer J, et al. Echocardiographic evidence of pulmonary hypertension is associated with increased 1-year mortality in patients admitted with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 2011; 189:207-212.
33. Fisher MR, Criner GJ, Fishman AP, et al. Estimating pulmonary artery pressures by echocardiography in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2007; 30:914-921.
34. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM. Associated loss of fat free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. 2004, *Am J Respir Crit Care Med* 170:1286-1293.
35. Bošnjak-Petrović V. Sistemske manifestacije hronične opstruktivne bolesti pluća. Keser D, Ljuca F i sar. *Plućne bolesti*, 2013, Tuzla. str 10-114.
36. Spitznagel C, Glaser S, Grabe HJ et al. Mental health problems, obstructive lung disease and lung function, findings from the general population. *J Psychosom Res* 2011, 71;39: 174-179.
37. Regvat J, Zmitek A, Vegnuti M, et al. Anxiety and depression during hospital treatment of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Int Med Res* 2011;39: 1028-1038.
38. Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al. Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008.134:438-568.

ENGLISH

THE MOST FREQUENT COMORBIDITIES AT PATIENTS WITH THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
Biljana Krdžić 1 , Jelena Milovanović 2 , Maja Šipić1 , Zlatica Petković 1 , Biserka Nedeljković 1

1 Internal Medicine Department, Medical Faculty of Priština

2 Pediatric Department, Medical Faculty of Priština

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a disease with periods of remission and exacerbation and consequential defect of the pulmonary function. It is estimated that around 3 million people die from it annually and predicted that until 2030 the number of deaths will be up to 6 million per year. According to the reports of the World Health Organization and Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) it is predicted that COPD in the next decade will be the third leading cause of death in the world.[1, 2] It is characterized by limited air flow in the breathing pathways which is not completely reversible to therapy. Since there are systemic inflammations at COPD, the mechanisms of the processes have consequences outside the lungs also. Comorbidities are frequent at patients with the Chronic obstructive lung disease and they affect the disease prognosis substantially. The most common comorbidities are cardiovascular diseases, metabolic syndrome, diabetes, anemia, osteoporosis, anxiety and depression, pulmonary embolism.

Key words: COPD, comorbidity, obstruction.
