

UDK 616.24-036.1

ISSN 0350-2899, 37(2012) br.1 p.42-45

Udruženost HOBP-a sa drugim oboljenjima - pregled literature

Association of COPD with other diseases - Review of literature

Biljana Lazović

Kliničko-bolnički centar Zemun, Klinika za internu medicinu, Odeljenje pulmologije

Sažetak: Hronična obstruktivna bolest pluća (HOBP) je hronična upala disajnih puteva i plućnog parenhima, koja dovodi do suženja disajnih puteva, najčešće je bronhoopstrukcija progresivna i nije u potpunosti reverzibilna na terapiju. HOBP nije samo oboljenje pluća već i drugih sistema organa. Dijagnoza i težina HOBP-a često je maskirana istovremenim postojanjem drugih oboljenja. Pušenje kao glavni faktor rizika nastanka HOBP-a najproučavaniji je model nastanka komorbiditeta u HOBP-u. Ovim radom prikazani su osnovni patofiziološki mehanizmi nastanka i posledica sistemskog zapaljenja u HOBP-u. Razumevanje samog mehanizma zapaljenja otvara mogućnosti za veći terapijski potencijal koji bi trebao dovesti do efikasnijeg lečenja pacijenata sa HOBP-om.

Ključne reči: HOBP, komorbiditet, inflamacija

Summary: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a chronic inflammation of the airways and lung parenchyma, which leads to narrowing of the airways. Bronchial constriction is usually progressive and not fully reversible on treatment. COPD can no longer be considered a disease only of the lungs but also of other organ systems. Diagnosis and severity of COPD is often masked by the simultaneous presence of other diseases. Since smoking remains the major risk factor for the development of COPD, the study of the effects of smoking represents the best model for unravelling the underlying mechanisms of COPD. This paper presents the basic pathophysiological mechanisms of the consequences of systemic inflammation in COPD. Understanding the mechanism of inflammation opens the possibility for greater therapeutic potential that should lead to more effective treatment of patients with COPD

Key words: COPD, comorbidity, inflammation

UVOD

Hronična obstruktivna bolest pluća (HOBP) je hronično zapaljenje disajnih puteva i plućnog parenhima. Zapaljenje dovodi do suženja (opstrukcije) disajnih puteva i ograničenja protoka vazduha koje je najčešće progresivno i nije u potpunosti reverzibilno na terapiju.

HOBP je četvrti vodeći uzrok smrtnosti u populaciji, a pretpostavke su da će u 2020. godini biti na trećem mestu [1]. Oboleli od HOBP uglavnom umiru od pridruženih oboljenja kao što su kardiovaskularne bolesti (25%), kancer (najčešće rak pluća 20-33%) i ostala oboljenja (30%). Pojedini autori su su čak predložili da se uvede termin "sindrom hronične sistemske inflamacije" uz HOBP, kako bi se naglasila kompleksnost problema [2].

HOBP je kod velikog broja obolelih povezan sa nekoliko sistemskih manifestacija koje same po sebi mogu dovesti do smanjenja funkcionalne sposobnosti obolelog, pogoršanja dispnee, smanjenja kvaliteta života i naposljetku povećanja mortaliteta. Najčešće i najprepoznatljivije manifestacije obuhvataju istovremeno prisustvo kardiovaskular-

nog oboljenja, neuhranjenosti, osteoporoze, anemije, gastroezofagealnog refluksa, depresije i anksioznosti [1, 2].

Mortalitet od respiratornih bolesti, uglavnom zbog ozbiljnog pogoršanja HOBP-a je oko 4-35% [3]. Ove velike razlike u mortalitetu od HOBP-u delom se mogu pripisati neujednačenim kriterijumima definicije i dijagnoze HOBP-a u različitim populacijama, te se može smatrati da epidemiološki podaci značajno potcenjuju ukupan značaj HOBP-a. Čak ni razvijene zemlje iz kojih dolazi većina podataka o morbiditetu i mortalitetu od HOBP, nemaju preciznu epidemiološku sliku [4].

Uzimajući u obzir da je simptomatski način lečenja jedini u HOBP-u, opsežniji pristup pridruženim bolestima može dovesti do mogućnosti da se izmeni prirodni put nastanka i ustanove novi ciljevi lečenja HOBP-a. To se naročito odnosi na stanja koja se lakše mogu prevenirati i koja su terapijski reverzibilnija od HOBP-a, a to su pre svega kardiovaskularna i metabolička oboljenja (hipertenzija, diabetes melitus, dislipidemije) [4, 5].

KOMORBIDITET

Komorbiditet se definiše kao:

- 1) prisustvo druge bolesti bilo da je ona izazvana već postojećim oboljenjem ili nezavisno,
- 2) neko drugo oboljenje koje nije deo prirodnog toka same bolesti (npr respiratorna infekcija koja uzrokuje pogoršanje HOBP) [2, 4].

O HOBP-u se ne može govoriti samo kao o oboljenju pluća, jer prouzrokuje čitav niz sistemskih efekata, prevashodno zbog sistemske inflamacije. Tačan mehanizam nastanka sistemske inflamacije za sada još nije utvrđen. Postoji nekoliko potencijalnih mehanizama koji objašnjavaju samu prirodu nastanka sistemskih efekata u HOBP-a. Jedno od objašnjenja polazi od činjenice da glavni faktor rizika za nastanak HOBP-a dospeva u telo inhalacijom, pa inflamatorni proces započinje i održava se u plućima, a sa progresijom bolesti širi se i na druge organe [6]. Teorija o doprinosu sistemske cirkulacije u aktivaciji inflamatornih ćelija prilikom pulmonalne cirkulacije je oborena i temelji se na dokazima da koncentracije inflamatornih markera u indukovanom sputumu (lokalna inflamacija) i plazmi (sistemska inflamacija) kod obolelih sa umerenim stepenom HOBP nisu u uzajamnom odnosu [7, 8].

S obzirom da je pušenje najznačajniji faktor rizika za HOBP, najviše je proučavan. Pušenje ne dovodi samo do respiratornih smetnji i funkcionalnog oštećenja pluća, već doprinosi i njegovim sistemskim (hroničnim) efektima, kao što su kaheksija, hipertenzija, diabetes melitus, depresija, srčana slabost, koronarni sindrom, plućne infekcije, kancer, sistemski oksidativni stres, promene u vazomotornoj i endotelnoj funkciji, faktorima koagulacije [9].

Drugi važan rizik za kardiovaskularna i druga hronična oboljenja je gojaznost. Gojazne osobe, koje su pušači, same po sebi imaju skraćeni životni vek. Pušenje i gojaznost deluju sinergistički, a ako su povezani sa insulinskom rezistencijom, oksidativnim stresom i povećanim vrednostima različitih (adipo)citokina i medijatora zapaljenja, svi ovi faktori vode do endotelne disfunkcije i kardiovaskularnih oboljenja [10, 11].

Epidemiološke studije ukazuju da je niža vrednost forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV1) veoma važan pokazatelj morbiditeta i mortaliteta, naročito kardiovaskularnog mortaliteta [12].

Neelastičnost krvnih sudova (ateroskleroza) utiče na težinu bronhijalne obstrukcije i može biti faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja u HOBP-u [13]. Radna hipoteza koja razmatra visoku prevalenciju leve komorske sistolne disfunkcije tvrdi da sistemska inflamacija ubrzava progresiju koronarne

ateroskleroze, što rezultira u ishemijsku kardiomiopatiju. Ovakvo razmatranje je slično sa kliničkim zapažanjem o visokoj incidenciji abnormalne pokretljivosti zida leve komore kod pacijenata sa HOBP-om i komorskom disfunkcijom [14, 15].

U nekoliko studija je opisana povezanost faktora zapaljenja, prevashodno fibrinogena i FEV1, koji su u inverznom odnosu. Pušači sa visokim vrednostima fibrinogena u plazmi imaju 7% nižu prediktivnu vrednost FEV1 u odnosu na pušače sa niskim fibrinogenom, dok je kod nepušača taj odnos 6% [16].

Metabolički sindrom je stanje kliničkih i laboratorijskih nalaza, koje se sastoji od intolerancije glukoze, centralne gojaznosti, dislipidemije (povećanje triglicerida, smanjenje HDL, povećanje malih gustih LDL), hipertenzije, povećanje trombotičnih i antifibrinolitičkih faktora i predilekcije za aterosklerotično vaskularno oboljenje. Oboleli od HOBP često imaju jednu ili više komponenti metaboličkog sindroma [4].

Tip 2 dijabetesa povezan je sa hipertenzijom u 70% pacijenata, a sa kardiovaskularnim oboljenjima i gojaznošću u 80% slučajeva. Nezavisno od drugih oboljenja, dijabetes je povezan sa smanjenom plućnom funkcijom što zajedno sa gojaznošću može pogoršati simptome HOBP [11].

Oboleli od HOBP imaju povećani rizik za razvoj osteoporoze, čak i u odsustvu upotrebe kortikosteroida. Vertebralne frakture su prisutne kod 50% muškaraca koji nisu na terapiji kortikosteroidima [17].

Patogeneza HOBP i komorbidnih stanja: Najznačajniji patofiziološki mehanizmi u nastanku HOBP-a su hronična upala, oksidativni stres i neravnoteža proteaza i antiproteaza.

Hronična upala zahvata disajne puteve, plućni parenhim i krvne sudove pluća. Među zapaljenskim ćelijama dominiraju makrofazi, neutrofil i limfociti. Dim cigareta pokreće zapaljenski odgovor aktivacijom alveolarnih makrofaga koji oslobađaju mnogobrojne medijatore upale: leukotrijen B4 (LTB4), interleukine 8 (IL-8) i faktor nekroze tumora alfa (TNF- α). LTB4 i IL-8 poseduju snažan selektivni hemotaksični efekat za neutrofile koji naseljavaju sve strukture disajnih puteva i predstavljaju najvažnije efektorne ćelije u nastanku HOBP-u. Iz granula neutrofila oslobađaju se proteaze i reaktivne molekule kiseonika koje direktno oštećuju tkivo pluća. Nedavne studije kroz in vivo eksperimente sa T ćelijama obolelih od HOBP-a, pokazale su da izlaganje dimu cigareta dovodi do povećane sekrecije proteolitičkih enzima iz ćelija nespecifičnog (urođenog) imunskog sistema inicirajući oslobađanje fragmenata plućnog elastina,

što ukazuje da je kod osetljivih osoba, već pokrenut imuni odgovor T i B ćelija protiv elastina. Elastin se takođe nalazi i u drugim tkivima, naročito u arterijama, arteriolama i koži. Rezultati ove studije otvaraju novo poglavlje o anti-elastin autoimunosti u tkivima bogatim elastinom i delom objašnjavaju sistemske efekte kod HOBP-a [18, 19].

Tkivna hipoksija je drugi mehanizam koji doprinosi sistemske inflamaciji. U nedavnim kliničkim studijama pokazano je da su nivo TNF- α i broj njegovih receptora znatno povišeni kod obolelih od HOBP i da značajno korelišu sa težinom arterijske hipoksemije. Rezultati ove studije sugerišu da se može izmeniti ceo pogled na dugoročnu oksigenoterapiju- pacijenti koji primaju kiseonik u kućnim uslovima žive duže [10, 20]. Fizička aktivnost naročito dovodi do povećanja vrednosti TNF- α . On aktivira transkripciju nuklearnog faktora NF- κ B koji je prirodno neaktivan, a koji može biti aktiviran uz pomoć inflamatornih citokina kao što je TNF- α (direktno stimuliše gubitak proteina, apoptozu mišićnih ćelija i oksidativni stres prouzrokovani promenom u TNF- α /NF- κ B signalu. Inflamacija i oksidativni stres imaju sinergistično dejstvo na gubitak mišićne mase [4, 6].

U uslovima nutritivne neuravnoteženosti potreba za energijom u miru je normalno smanjena. Kod pojedinih obolelih od HOBP-a potrošnja energije u miru je povećana. Ukoliko je uzimanje hrane zadovoljavajuće, povećana potrošnja kiseonika od strane respiratornih mišića je nekompletno objašnjeno, a kao verovatnije smatra se da je gubitak skeletnih mišića nastaje u sklopu hroničnog inflamatornog odgovora [21]. Gubitak mišićne mase nije karakterističan samo za HOBP i sreće se u svim stanjima kaheksije sa pojačanom mišićnom razgradnjom i slabim odgovorom na nutritivne intervencije. Slične promene nastaju kod kongestivne srčane insuficijencije, bubrežne insuficijencije, AIDS-a i u različitim malignim stanjima.

Visoke vrednosti serumskog TNF- α i IL-6 nadene su kod pacijentkinja sa postmenopausalnom osteoporozom, dok je osteopenija kod obolelih od HOBP-a povezana sa povećanim vrednostima IL-6. Povišene vrednosti ovih parametara stimulišu diferencijaciju makrofaga u osteoklaste putem receptora mezenhimnih ćelija koji aktiviraju nuklearni faktor NF- κ B [17, 21].

Neke od sistemskih efekata HOBP-a se mogu javiti znatno ranije nego sam inflamatorni proces u plućima. Inhibicijom vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF) smanjuje se rast (angiogeneza) vaskularnih glatkih mišićnih ćelija što dovodi do apoptoze plućnih ćelija i nastanka emfizema, kao i oštećenja plućnog parenhima u ranoj fazi [14, 15].

Naposletku, koštana srž je neosporno mesto produkcije sistemske inflamacije, iako su saznanja o njenoj ulozi kod pacijenata sa HOBP-om oskudna. Pušenje dovodi do leukocitoze sa povećanim brojem štapićastih ćelija, većim sadržajem mijeloperoksidaze i povećane ekspresije L selektina. Ovi sekvistirani polimorfni nuklearni leukociti se mogu naći u malim krvnim sudovima pluća podržavajući koncept da koštana srž može direktno doprineti inflamaciji izazvanoj pušenjem [2, 3].

ZAKLJUČAK

Uprkos tome što klinička praksa, literatura i različiti vodiči prepoznaju i ukazuju na učestalost i važnost komorbiditeta, naročito kod starijih pacijenata, činjenica da se hronične bolesti retko pojavljuju samostalno je zanemarena. Evidentno je da su vodiči kliničke prakse uglavnom dizajnirani po specijalnostima, što lekarima daje malo uputstva o lečenju bolesnika sa hroničnim oboljenjima.

S obzirom da udružene bolesti mogu znatno uticati na dijagnozu i sam pristup lečenju HOBP-u, neophodno je da se pored spirometrijskog nalaza učini i ehokardiografski pregled i provere vrednosti natriuretskog peptida, glikemije, CRP-a, proceni stepen uhranjenost. Navedena stanja mogu se prevenirati prekidom pušenja, ishranom i kontrolisanjem telesne težine, vežbanjem i fizikalnom rehabilitacijom.

Farmakološki pristup je kompleksniji, jer se lekovi prave za jedno oboljenje ili organ. Na primer, kontrola glikemije se postiže insulinom ili oralnim antidijabeticima, a time se ne kontroliše samo dijabetes već i sistemski efekti koje proizvodi. Antihipertenzivima se ne kontroliše samo krvni pritisak, već se preveniraju koronarna i cerebrovaskularna oboljenja. Nedavno je ustanovljeno da ovi agensi imaju neočekivane beneficije u HOBP-u. Statini koji se primarno koriste za snižavanje koncentracija LDL-holesterola u metaboličkom sindromu imaju potencijalni antiinflamatorni efekat koji se može pozitivno odraziti na udružene bolesti kao što su HOBP, kongestivna srčana insuficijencija i druga vaskularna oboljenja [13,14]. Sa druge strane, beta blokatori, koji su neophodni u lečenju kongestivne srčane insuficijencije kontraindikovani su kod pacijenata obolelih od HOBP koji imaju asmatičnu komponentu. Sistemski kortikosteroidi koji su neophodni u lečenju egzacerbacija HOBP-a, mogu negativno uticati na regulaciju glikemije, osteoporozi i hipertenziju [17].

LITERATURA

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27(2): 397–412.
2. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22: 809–814.
3. Corsonello A, Antonelli Incalzi R, Pistelli R, Pedone C, Bustacchini S, Lattanzio F Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(1) :S21-28
4. Agusti A, Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(6): 478–481. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005–1012.
5. Agusti A, Thomas A. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(6): 478–481.
6. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(1): 50–60.
7. MacCallum PK. Markers of hemostasis and systemic inflammation in heart disease and atherosclerosis in smokers. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(1): 34–43.
8. Vernooy JH, Kucukaycan M, Jacobs JA, et al. Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166 (9): 1218–1224.
9. Agusti AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 367–370.
10. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681–686.
11. Ford ES, Mannino DM. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 2966–2970.
12. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 171–180.
13. Morimoto K, Janssen WJ, Fessler MB, et al. Lovastatin enhances clearance of apoptotic cells (efferocytosis) with implications for chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol* 2006; 176: 7657–7665
14. Lee JH, Lee DS, Kim EK, et al. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 987–993.
15. 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.
16. Valvi D, Mannino DM, Müllerova H, Tal-Singer R. Fibrinogen, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and outcomes in two United States cohorts. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:173-82.
17. Walters JA, Walters EH, Wood-Baker R. Oral corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3: CD005374
18. MacNee W, Wiggs B, Belzberg AS, Hogg JC. The effect of cigarette smoking on neutrophil kinetics in human lungs. *N Engl J Med* 1989; 321: 924–928
19. Kasahara Y, Tuder R, Cool C, Lynch D, Flores S, Voelkel N. Endothelial cell death and decreased expression of VEGF and KDR/FLK-1 in smoking-induced emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A583.
20. Couillard A, Maltais F, Saey D, et al. Exercise-induced quadriceps oxidative stress and peripheral muscle dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1664–1669.
21. Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000; 133: 622–634.

Adresa autora

Biljana Lazović
Milutina Milankovića 122
11070 Beograd
tel:062 212 040

e-mail: lazovic.biljana@gmail.com

Rad primljen:	23. 08. 2011.
Rad prihvaćen:	02. 04. 2012.
Elektronska verzija objavljena:	10. 06. 2012.