

Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και στεφανιαία νόσος

Α.Κ. Παπαζαφειροπούλου
Α. Κουτσοβασίλης
Σ.Ι. Παππάς

Περίληψη

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) έχουν λάβει διαστάσεις παγκόσμιας επιδημίας με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι δύο αυτές νόσοι συχνά συνυπάρχουν ανεξάρτητα από την παρουσία κοινών αιτιολογικών παραγόντων, όπως είναι το κάπνισμα, και μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Η ΣΝ συσχετίζεται με τη σοβαρότητα και την πρόγνωση της ΧΑΠ και το αντίστροφο. Παρ' όλα αυτά, οι υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και για τις δύο νόσους εστιάζονται μόνο σε καθεμία χωριστά. Οι ασθενείς με ΧΑΠ θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ολιστικά, κατά τρόπον που να λαμβάνει υπόψη τη συνύπαρξη και των συνοδών καρδιακών νοσημάτων, και ιδιαίτερα της ΣΝ. Η ολιστική προσέγγιση των ασθενών με ΧΑΠ ενδέχεται να τροποποιήσει τη φυσική πορεία της ΧΑΠ και να προσφέρει ανακούφιση από τα συμπτώματά της.

Εισαγωγή

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί μια χρόνια νόσο που χαρακτηρίζεται από προοδευτικό περιορισμό της ροής του αέρα στους αεραγωγούς¹. Η ΧΑΠ, σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό της από την GOLD (Global Initiative on Obstructive Lung Disease), χαρακτηρίζεται από εμμένουσα απόφραξη των αεραγωγών που είναι συνήθως προοδευτική και σχετίζεται με μια υπερβολική χρόνια φλεγμονώδη απάντηση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια¹. Σε κάθε ασθενή οι παροξύνσεις της νόσου και οι συννοσηρότητες συμβάλλουν στη διαμόρφωση της βαρύτητας της νόσου¹. Στη χώρα μας υπολογίζεται ότι περίπου 500.000 άτομα πάσχουν από ΧΑΠ, με τους μισούς να μην το γνωρίζουν². Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η ΧΑΠ προκαλεί τον θάνατο σε τουλάχιστον 2,9 εκατομμύρια άτομα ετησίως και το 1990 αποτελούσε την έκτη αιτία θανάτου, την τέταρτη το 2000 και προβλέπεται να αποτελέσει την τρίτη αιτία θανάτου το 2020³. Εκτιμάται πως έως το 2030, η ΧΑΠ θα ευθύνεται για 7,8% του συνόλου των θανάτων και για 27% των θανάτων που σχετίζονται με το κάπνισμα. Τα παραπάνω ποσοστά την καθιστούν τρίτη αιτία θανάτου μετά τον καρκίνο (33%) και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (29%)⁴.

Η στεφανιαία νόσος (ΣΝ) είναι το αποτέλεσμα της αθηρωμάτωσης των στεφανιαίων αρτηριών που τροφοδοτούν το μυοκάρδιο με οξυγόνο και θρεπτικές ουσίες. Παρά το γεγονός ότι από το

**Γ' Παθολογικό Τμήμα &
Διαβητολογικό Κέντρο**
Γ. Ν. Νίκαιας
«Άγιος Παντελεήμων»
Πειραιάς

1970 η θνησιμότητα από ΣΝ στη Δυτική Ευρώπη έχει μειωθεί, παραμένει ακόμα υψηλή στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη. Επίσης, ενώ η επιβίωση μετά από οξεία στεφανιαία συμβάματα βελτιώνεται, η συχνότητα εμφάνισης ΣΝ συνεχώς αυξάνεται, ιδιαίτερα στις γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Επομένως, τόσο η ΧΑΠ όσο και η ΣΝ είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες σε παγκόσμιο επίπεδο και ο επιπολασμός τους αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω με τη γήρανση του πληθυσμού. Η επίδραση της ΧΑΠ και της ΣΝ στη δημόσια υγεία είναι ιδιαίτερα μεγάλη και, δεδομένου του υψηλού επιπολασμού των δύο νόσων και των κοινών αιτιολογικών παραγόντων τους, με κυριότερο το κάπνισμα, η πιθανότητα συνύπαρξής τους στον ίδιο ασθενή είναι πολύ υψηλή⁵⁻⁷.

Η σχέση μεταξύ της ΧΑΠ και της ΣΝ είναι πολύ πιο σύνθετη από τη συνύπαρξη δύο νόσων στο ίδιο άτομο. Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν δύο με τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνησιμότητα, η οποία αντιπροσωπεύει σε ποσοστό το 50% περίπου των θανάτων στον πληθυσμό αυτό⁵⁻⁷. Πράγματι, αν και δεν αναγνωρίζεται ακόμα ως παράγοντας κινδύνου, η κακή πνευμονική λειτουργία φαίνεται να αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα καρδιακής θνησιμότητας, όπως τα υψηλά επίπεδα LDL-χοληστερόλης του ορού⁸.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τη συνύπαρξη των δύο νόσων, καθώς και των κοινών παθογενετικών μηχανισμών τους.

Συχνότητα ΣΝ σε ασθενείς με ΧΑΠ

Μέχρι πρόσφατα, η εκτίμηση του επιπολασμού της ΣΝ σε ασθενείς με ΧΑΠ βασιζόταν κυρίως σε αναδρομικές μελέτες. Μόνο τα τελευταία χρόνια πραγματοποιήθηκαν προοπτικές μελέτες προκειμένου να απαντήσουν στο παραπάνω ερώτημα. Οι Soriano και συν. πραγματοποίησαν μια ανάλυση δεδομένων από 6 εκατομμύρια ασθενείς στο Ηνωμένο Βασίλειο, σχετικά με την παρουσία καρδιαγγειακών νοσημάτων σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΑΠ⁹. Ο συνολικός αριθμός περιπτώσεων ΧΑΠ ανερχόταν σε 2.699. Όσον αφορά τα υπόλοιπα νοσήματα, καταγράφηκε σε ποσοστό μεγαλύτερο του 1% η παρουσία εμφράγματος του μυοκαρδίου, καταρράκτη, οστεοπόρωσης, πνευμονίας και αναπνευστικών λοιμώξεων⁹. Οι περιπτώσεις στηθάγχης αφορούσαν το 4% των ασθενών. Σε μια άλλη μεγάλη αναδρομική μελέτη, με 11.493 ασθενείς που εμφάνιζαν ΧΑΠ, η παρουσία στη-

θάγχης και οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου αναφέρθηκε σε ποσοστό της τάξης του 6,6% και 1,6% των ασθενών, αντίστοιχα¹⁰. Οι Sin και Man, σε δεδομένα από άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών που συμμετείχαν στη μελέτη Third National Health and Nutrition Examination Survey, εξέτασαν αν οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν υψηλά επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP) και εάν αυτά συσχετιζόνταν με την παρουσία καρδιακής νόσου¹¹. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με μέτριου ή σοβαρού βαθμού ΧΑΠ παρουσίαζαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικών αλλοιώσεων στο ηλεκτροκαρδιογράφημα και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι κοινός παθογενετικός μηχανισμός μεταξύ ΧΑΠ και ΣΝ είναι η παρουσία συστηματικής φλεγμονής¹¹. Τέλος, σε μια μελέτη σχεδιασμένη να εκτιμήσει την παρουσία συνοδών νοσημάτων μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ, οι Feary και συν., χρησιμοποιώντας μια μεγάλη βάση δεδομένων από ασθενείς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στο Ηνωμένο Βασίλειο, εξέτασαν τους ιατρικούς φακέλους από 1.204.110 ασθενείς, ηλικίας μεγαλύτερης των 35 ετών, εκ των οποίων ποσοστό της τάξης του 2,5 % είχε ιστορικό ΧΑΠ¹². Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ (n=29.870) ήταν πέντε φορές περισσότερο πιθανό να έχουν συνοδό καρδιαγγειακή νόσο σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς ΧΑΠ (n=1.174.240)¹². Επιπλέον, μετά από προσαρμογή για «συγχυτικούς παράγοντες» όπως είναι το φύλο, το ιστορικό καπνίσματος και η ηλικία, τα αποτελέσματα της παραπάνω μελέτης έδειξαν ότι η συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν ΧΑΠ. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και άλλης μελέτης που έδειξε ότι η συσχέτιση μεταξύ ΧΑΠ και ΣΝ είναι ανεξάρτητη από τα ευρήματα του σπυρομετρικού ελέγχου των ασθενών¹³.

Επιπολασμός της ΧΑΠ σε ασθενείς με ΣΝ

Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού της ΧΑΠ ποικίλουν ανάλογα με τον υπό μελέτη πληθυσμό και τα διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται και σε μεγάλο βαθμό σχετίζονται με την ηλικιακή σύνθεση του υπό μελέτη πληθυσμού και τους παράγοντες κινδύνου με κυριότερο το κάπνισμα^{1,14,15}. Μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες σχετικά με τον επιπολασμό της ΧΑΠ αφορούσαν ασθενείς που νοσηλεύονταν για οξύ στεφανιαίο σύνδρομο^{15,16} ή συμμετείχαν σε μεγάλες κλινικές δοκιμές¹⁷.

Μία από τις πρώτες μελέτες στις οποίες ερευνήθηκε προοπτικά ο επιπολασμός της ΧΑΠ σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο ήταν η μελέτη των Soriano και συν., στην οποία βρέθηκε ότι 34% των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο (ένας στους τρεις νοσηλευόμενους ασθενείς και ένας στους πέντε ασθενείς στον γενικό πληθυσμό) παρουσίαζε κάποιου βαθμού περιορισμό της ροής του αέρα στους αεραγωγούς συμβατό με διάγνωση της ΧΑΠ¹⁸. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι περισσότερες από τις υπάρχουσες μελέτες σχετικά με τον επιπολασμό της ΧΑΠ σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου έχουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η μελέτη PREMIER registry έδειξε διπλάσιο επιπολασμό της ΧΑΠ σε ασθενείς με έμφραγμα του μυοκαρδίου (15,6%) σε σύγκριση με τη μελέτη SPRINT (7%)^{19, 20}. Οι Bursi και συν., σε μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς που εμφάνισαν πρώτο επεισόδιο εμφράγματος του μυοκαρδίου, και από την οποία εξαιρέθηκαν ασθενείς με άσθμα, έδειξαν επιπολασμό της ΧΑΠ της τάξης του 12%²¹.

Σε όλες τις μελέτες τα άτομα με συνύπαρξη ΧΑΠ και ΣΝ ήταν συνήθως μεγαλύτερα σε ηλικία και είχαν περισσότερες πιθανότητες να είναι καπνιστές ή πρώην καπνιστές σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν μόνο ΣΝ^{16, 17, 21}. Επίσης, οι ασθενείς με ΧΑΠ και ΣΝ είχαν περισσότερες πιθανότητες να πάσχουν από συνοδά νοσήματα, όπως χρόνια νεφρική νόσο, αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και είχαν υψηλότερο δείκτη μάζας σώματος^{16,17,21}. Επίσης, είχαν περισσότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν άτυπα στηθαγικά άλγη, αίσθημα παλμών και δύσπνοια από ό,τι τυπικό στηθαγικό πόνο¹⁵, τα οποία συνήθως, με κυριότερο τη δύσπνοια, αποδίδονταν σε παρόξυνση της

ΧΑΠ. Όσον αφορά τις διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, οι ασθενείς με ΧΑΠ και ΣΝ ήταν συχνότερα γυναίκες,²² αν και το εύρημα αυτό δεν είναι σε συμφωνία με τα αποτελέσματα μελέτης για τη σημασία της ΧΑΠ στην πρόγνωση της εμφάνισης συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου²³.

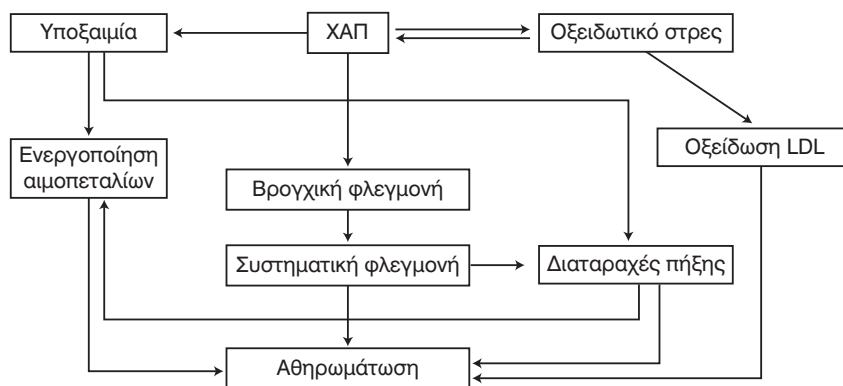
Κοινοί παθογενετικοί μηχανισμοί των δύο νόσων

Αθηρωματικοί μηχανισμοί στη ΧΑΠ

Οι μηχανισμοί που ευθύνονται για τη συσχέτιση μεταξύ ΧΑΠ και αθηρωμάτωσης παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστοι. Ωστόσο, μέχρι σήμερα έχουν αναγνωρισθεί τέσσερις κύριοι παθογενετικοί παράγοντες: η χρόνια συστηματική φλεγμονή, οι διαταραχές της πήκτικότητας, η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και το οξειδωτικό στρες (Σχ. 1).

Α. Χρόνια συστηματική φλεγμονή

Η χρόνια συστηματική φλεγμονή έχει από καιρό αναγνωρισθεί ως ένας από τους κύριους παράγοντες που συμμετέχουν στην παθογένεση της αθηρωμάτωσης, δηλαδή στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας και στη ρήξη της²⁴. Η παραπάνω υπόθεση στηρίζεται στο γεγονός ότι ορισμένοι δείκτες φλεγμονής, όπως είναι η CRP και το ινωδογόνο, συμμετέχουν στον σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Η CRP, μάλιστα, επάγει την παραγωγή κυτταροκινών που προάγουν τη φλεγμονή και του ιστικού παράγοντα από τα μονοκύτταρα, και ευοδώνει την πρόσληψη της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας σε λιποπρωτεΐνες (low-density lipoprotein, LDL) από τα μακροφάγα με αποτέλεσμα



Σχήμα 1. ΧΑΠ και αθηρωμάτωση.

τον σχηματισμό των αφρωδών κυττάρων που με τη σειρά τους επάγουν την έκφραση μορίων προσκόλλησης από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων²⁴.

Τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα επιθηλιακά κύτταρα και τα λεμφοκύτταρα των βρογχιολίων, παρουσία φλεγμονής, παράγουν ιντερλευκίνη (Interleukin, IL)-6 και IL-1β. Οι IL-6 και IL-1β με τη σειρά τους περνούν στη συστηματική κυκλοφορία και διεγείρουν τα ηπατοκύτταρα για να συνθέσουν CRP και ινωδογόνο. Τα παραπάνω έχουν ως αποτέλεσμα οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα του παράγοντα νέκρωσης των όγκων (Tumor necrosis factor) TNF-α, της IL 6, της IL 8, της CRP και του ινωδογόνου να είναι υψηλότερες στα άτομα με ΧΑΠ έναντι των υγιών μαρτύρων²⁵. Είναι ενδιαφέρον ότι η μέτριας έντασης άσκηση, σε αντίθεση με ό,τι παρατηρείται στα υγιή άτομα και στους διαβητικούς ασθενείς, προκάλεσε σημαντική αύξηση των επιπέδων του TNF-α στο πλάσμα ασθενών με ΧΑΠ^{26,27}. Επίσης, έχει παρατηρηθεί ότι τα επίπεδα του TNF-α είναι αυξημένα σε υποσιτιζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η συστηματική υποξία επάγει τη σύνθεση του TNF-α²⁸. Ο TNF-α μπορεί να προκαλέσει την έκφραση του ιστικού παράγοντα στα μονοκύτταρα και, ενδεχομένως, στο ενδοθήλιο των αγγείων, προκαλώντας με τον τρόπο αυτό την κινητοποίηση του καταρράκτη της πήξης²⁹.

Έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της CRP στο πλάσμα αυξάνουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της βρογχικής απόφραξης, που σημαίνει ότι στη ΧΑΠ η παρουσία συστηματικής φλεγμονής είναι ανάλογη του βαθμού απόφραξης¹⁰. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΧΑΠ και υψηλά επίπεδα CRP στο πλάσμα παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για αθηροθρομβωτικά συμβάματα (θανατηφόρα και μη ΣΝ και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) και υψηλή θνησιμότητα από κάθε αιτία, μετά από προσαρμογή για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και την πνευμονική λειτουργία³⁰. Όλα τα παραπάνω δεδομένα δείχνουν τον ρόλο της συστηματικής φλεγμονής στην ανάπτυξη των αθηροθρομβωτικών διαταραχών στη ΧΑΠ, καθώς και ότι ενδεχομένως η CRP θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Είναι γνωστό ότι η πνευμονική υπέρταση είναι ιδιαίτερα συχνή στους ασθενείς με ΧΑΠ και αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη³¹. Σε μια μελέτη, η CRP και η υποξαιμία ήταν οι μόνοι παράγοντες που συσχετιζόνταν με την παρουσία πνευμονικής υπέρτασης, γεγονός που δείχνει ότι η συστηματική

φλεγμονή ενέχεται στην παθογένεια της ΧΑΠ που σχετίζεται με την πνευμονική υπέρταση³².

B. Διαταραχές της πηκτικότητας

Μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχουν δείξει ότι, ανεξάρτητα από το κάπνισμα, τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με τα υγιή άτομα^{33,34}. Η αυξημένη προπηκτική δραστηριότητα που παρατηρείται στη ΧΑΠ ενδεχομένως να οφείλεται στην παρουσία της φλεγμονής. Είναι γνωστό ότι η φλεγμονή, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, επάγει την ενεργοποίηση της πήξης μέσω της έκφρασης του γονιδίου του ιστικού παράγοντα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα²⁹. Η υποξαιμία, επίσης, επάγει την ενεργοποίηση του παράγοντα X³⁵. Τόσο ο ιστικός παράγοντας όσο και ο παράγοντας X συμμετέχουν στην παθογένεια της αθηροθρόμβωσης³⁶. Πρέπει να σημειωθεί ότι και στον γενικό πληθυσμό τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου σχετίζονται, όπως και στους ασθενείς με ΧΑΠ, με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών συμβαμάτων³⁷. Είναι χαρακτηριστικό ότι οι πνευμονικές βλάβες, δηλαδή η *in situ* θρόμβωση και η αθηροσκλήρωση, συμβαίνουν στους ασθενείς με ΧΑΠ ανεξάρτητα από την παρουσία πνευμονικής υπέρτασης ενώ η βαρύτητά τους δεν συνδέεται με τη βαρύτητα της βρογχικής απόφραξης³⁸.

Είναι σημαντικό, επίσης, το γεγονός ότι τα επίπεδα του ινωδογόνου παρουσιάζουν περαιτέρω αύξηση κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της ΧΑΠ³⁴. Η οξεία απελευθέρωση του ινωδογόνου αλλά και άλλων παραγόντων που συμμετέχουν στην πήξη μπορεί να ευθύνεται για την αύξηση του ποσοστού των εμφραγμάτων του μυοκαρδίου σε ασθενείς με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος³⁹.

Γ. Ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων

Η συμμετοχή των αιμοπεταλίων στην αθηροθρόμβωση αποδεικνύεται από την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης και των υπόλοιπων αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων στην πρόληψη, κυρίως, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων στον γενικό πληθυσμό⁴⁰. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν την παρουσία αυξημένης συσσώρευσης αιμοπεταλίων σε υποξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ⁴¹. Πιο πρόσφατα, η συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων μελετήθηκε *in vivo* με μέτρηση της 11-δεϋδρο-θρομβοξάνης B2 και των μεταβολίτων της στα ούρα⁴². Η 11-δεϋδρο-θρομβοξάνη B2 είναι ένα εικοσανοειδές που πα-

ράγεται από τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια με τη συμμετοχή του ενζύμου κυκλοοξυγενάση-1, η δράση του οποίου αναστέλλεται από την ασπιρίνη. Η 11-δεϋδρο-θρομβοξάνη B2 ενισχύει τη συσώρευση των αιμοπεταλίων και διεγείρει τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών και τον πολλαπλασιασμό τους⁴³. Η 11-δεϋδρο-θρομβοξάνη B2, επίσης, προκαλεί σύσπαση στις λείες μυϊκές ίνες των βρογχιολίων και ενέχεται στην παθογένεια του άσθματος⁴⁴. Η μέτρηση των μεταβολιτών της 11-δεϋδρο-θρομβοξάνης B2 στα ούρα αντανακλά τον ρυθμό βιοσύνθεσης και συνεπώς αποτελεί ένα μέτρο της λειτουργίας των αιμοπεταλίων⁴². Υψηλές τιμές απέκκρισης των μεταβολιτών της 11-δεϋδρο-θρομβοξάνης B2 στα ούρα έχουν βρεθεί σε ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιαγγειακού θανάτου⁴⁵. Είναι σημαντικό το γεγονός ότι οι τιμές των μεταβολιτών της 11-δεϋδρο-θρομβοξάνης B2 στα ούρα είναι υψηλότερες σε ασθενείς με ΧΑΠ έναντι υγιών μαρτύρων, κατά τρόπο ανεξάρτητο από τις καπνιστικές συνήθειες και αντιστρόφως ανάλογο με τον κορεσμό του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα, ενώ μειώνονται σημαντικά με την εξωγενή χορήγηση οξυγόνου⁴⁶. Τα παραπάνω ευρήματα υποδεικνύουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ υποξαιμίας και ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων μέσω μεταβολικών αλλαγών στη μεμβράνη των αιμοπεταλίων, που οδηγούν σε αυξημένη ενεργοποίηση της κυκλοοξυγενάσης-1 και τον σχηματισμό θρομβοξάνης⁴⁷. Επιπλέον, η διέγερση των αιμοπεταλίων μπορεί να προκληθεί μέσω της ενεργοποίησης της πήξης με την παραγωγή θρομβίνης, που με τη σειρά της είναι γνωστό ότι επάγει τη βιοσύνθεση της θρομβοξάνης των αιμοπεταλίων⁴².

4. Οξειδωτικό στρες

Είναι γνωστό ότι η εμφάνιση της ΧΑΠ σχετίζεται με το οξειδωτικό στρες⁴⁸. Το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) στον εκπνεόμενο αέρα αποτελεί δείκτη του οξειδωτικού στρες στους πνεύμονες και έχει βρεθεί να είναι αυξημένο σε ασθενείς με ΧΑΠ ανεξάρτητα από τις καπνιστικές τους συνήθειες⁴⁹, καθώς και σε καπνιστές χωρίς ΧΑΠ⁵⁰. Επίσης, το οξειδωτικό στρες επάγει την υπεροξείδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και ουσίες, όπως το θειοβαρβιτουρικό οξύ — που αποτελεί δείκτη της υπεροξείδωσης των λιπιδίων —, βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον εκπνεόμενο αέρα ασθενών με ΧΑΠ⁵¹.

Οι F2-ισοπροστανές αποτελούν προϊόντα της υπεροξείδωσης του αραχιδονικού οξέος⁵² και οι συγκεντρώσεις τους στα ούρα αποτελούν αξιόπιστο δείκτη του οξειδωτικού στρες και, κυρίως, της οξείδωσης της LDL-χοληστερόλης⁵³. Έχει βρεθεί ότι ανεξάρτητα από το ιστορικό καπνίσματος, η απέκκριση των F2-ισοπροστανίων στα ούρα είναι αυξημένη στους ασθενείς με ΧΑΠ και αυξάνεται περαιτέρω κατά τη διάρκεια των κρίσεων της ΧΑΠ⁵⁴. Το παραπάνω αποτελεί έμμεση απόδειξη του ρόλου του οξειδωτικού στρες στην παθογένεια της ΧΑΠ.

Ε. Κάπνισμα

Η ΧΑΠ και η ΣΝ έχουν ως κοινό παράγοντα κινδύνου το κάπνισμα. Με εκτιμήσεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας υπολογίζεται ότι το 2000, 4,83 εκατομμύρια πρόωροι θάνατοι παγκοσμίως οφείλονταν στο κάπνισμα, καθώς τα τρία κυριότερα αίτια θανάτου που σχετίζονταν με το κάπνισμα ήταν η καρδιαγγειακή νόσος (1,69 εκατομμύρια θάνατοι), η ΧΑΠ (0,97 εκατομμύρια θάνατοι) και ο καρκίνος του πνεύμονα (0,85 εκατομμύρια θάνατοι)⁵⁵. Το κάπνισμα δεν προκαλεί μόνο φλεγμονή των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος, αλλά και συστηματική φλεγμονή, συστηματικό οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Το κάπνισμα αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου τόσο για τη ΧΑΠ όσο και για τη ΣΝ και τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης έδειξαν ότι τα τελευταία χρόνια τα άτομα στα οποία γίνεται διάγνωση της ΧΑΠ είναι καπνιστές¹¹.

Διαταραχές των λιπιδίων, μεταβολικές νόσοι και ΧΑΠ

Η σχέση μεταξύ του σακχαρώδους διαβήτη και της ΧΑΠ είναι ασαφής. Υπάρχουν στοιχεία από μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο πνεύμονας είναι ένα όργανο-στόχος στον σακχαρώδη διαβήτη, καθώς στα πλαίσια της διαβητικής μικροαγγειοπάθειας παρατηρείται μειωμένη διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων⁵⁶ και της αναπνευστικής λειτουργίας⁵⁷. Αντίστροφα, η ΧΑΠ ενδέχεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, χωρίς όμως αυτό να έχει ακόμα τεκμηριωθεί πλήρως⁵⁸. Ωστόσο, σε μια μελέτη, η παρουσία απόφραξης στους αεραγωγούς δεν συσχετίστηκε με την εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη⁵⁹. Κατά συνέπεια, τα υπάρχοντα δεδομένα υποστηρίζουν τη συσχέτιση μόνο του μεταβολικού συνδρόμου και της αντίστασης στην ινσουλίνη με τον πε-

ριορισμό της ροής στους αεραγωγούς, αλλά όχι με την παρουσία της ΧΑΠ⁶⁰.

Ατμοσφαιρική ρύπανση στην παθολογία ΧΑΠ και στεφανιαίας νόσου

Είναι γνωστό ότι η συγκέντρωση των ατμοσφαιρικών ρύπων στον αέρα συνδέεται θετικά με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα^{61,62}. Έχει βρεθεί ότι η έκθεση στους ατμοσφαιρικούς ρύπους προκαλεί μείωση της λειτουργίας των πνευμόνων, μεγαλύτερη χρήση φαρμάκων για το άσθμα, αυξημένα ποσοστά απουσιών από το σχολείο, αύξηση του αριθμού των επισκέψεων στα τμήματα των επειγόντων περιστατικών, καθώς και των εισαγωγών σε νοσοκομεία. Σύμφωνα με τα ευρήματα μελετών, οι συνέπειες από την αύξηση της συγκέντρωσης των ατμοσφαιρικών ρύπων περιλαμβάνουν την αυξημένη θνητότητα από αναπνευστικές και καρδιαγγειακές παθήσεις, καθώς και την αύξηση των νοσηλίων λόγω καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας⁶³⁻⁶⁶. Η παρουσία της φλεγμονής θεωρείται ο κοινός παθογενετικός μηχανισμός που συνδέει τη συγκέντρωση των ατμοσφαιρικών ρύπων με τις αναπνευστικές και καρδιαγγειακές παθήσεις⁶⁷.

Συμπέρασμα

Τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι η ΧΑΠ συσχετίζεται με τη ΣΝ με κοινό παθογενετικό μηχανισμό τη χρόνια συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Άλλοι μηχανισμοί, όπως η διαταραχή της πήξης και η ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, συμμετέχουν στην παθολογία της αθηρωμάτωσης στους ασθενείς με ΧΑΠ. Ωστόσο, αναμένονται τα αποτελέσματα περαιτέρω μελετών για να τεκμηριωθεί η σχέση ΧΑΠ και ΣΝ προκειμένου να υπάρξει ολιστική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών. Βέβαια, δεν θα πρέπει να ξεχνάμε τα απλά προληπτικά μέτρα τόσο για τη ΧΑΠ όσο και για τη ΣΝ, με κυριότερο αυτών τη διακοπή του καπνίσματος.

Abstract

Papazafiroπούλου ΑΚ, Koutsovasilis Α, Pappas ΣΙ. Chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease. Hellenic Diabetol Chron 2014; 1: 44-51.

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and coronary artery disease (CAD) are global epidemics

that incur significant morbidity and mortality. These diseases are frequently found in combination, and they can also be found independent of the common causal factors, primarily smoking. Both conditions are systemic disorders with overlapping mechanisms and pathophysiologic processes. CAD has a strong effect on the severity and prognosis of COPD and vice versa, including acute exacerbations. Even the most recent practical clinical recommendations driven by Clinical Practice Guidelines still focus on one disease at a time, and do not provide advice for the management of patients with associated chronic conditions. COPD should be approached in a more comprehensive manner, including the treatment of cardiac comorbidities, particularly CAD. To focus treatment on these comorbidities might modify the natural course of the disease in patients with COPD who may not find relief from treatment of COPD alone.

Βιβλιογραφία

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2013. [Accessed 20 Jan 2014.] Available from URL:<http://www.goldcopd.org>
2. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, et al. COPD group of the Hellenic Thoracic Society. Prevalence of COPD in Greece. Chest 2004; 125: 892-900.
3. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, et al. Potential misclassification of causes of death from COPD. Eur-Respir J 2006; 28: 781-5.
4. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3: e442.
5. Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. Am J Epidemiol 1991; 133: 795-800.
6. Jousilahti P, Vartiainen E, Tuomilehto J, et al. Symptoms of chronic bronchitis and the risk of coronary disease. Lancet 1996; 348: 567-72.
7. Engstrom G, Wollmer P, Hedblad B, et al. Occurrence and prognostic significance of ventricular arrhythmia is related to pulmonary function: a study from "men born in 1914," Malmö, Sweden. Circulation 2001; 103: 3086-91.
8. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. BMJ 1996; 313: 711-15, discussion 5-6.
9. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest 2005; 128: 2099-107.
10. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. Ann Epidemiol 2006; 16: 63-70.
11. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovas-

- cular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514-19.
12. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65: 956-62.
 13. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010; 11: 122.
 14. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
 15. Hadi HA, Zubaid M, Al Mahmeed W, et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 8167 Middle Eastern patients with acute coronary syndrome. *ClinCardiol* 2010; 33: 228-35.
 16. Wakabayashi K, Gonzalez MA, Delhaye C, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on acute-phase outcome of myocardial infarction. *Am J Cardio* 2010; 106: 305-9.
 17. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 292-8.
 18. Soriano JB, Rigo F, Guerrero D, et al. High prevalence of undiagnosed airflow limitation in patients with cardiovascular disease. *Chest* 2010; 137: 333-40.
 19. Salisbury AC, Reid KJ, Spertus JA. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am J Cardiol* 2007; 99: 636-41.
 20. Behar S, Panosh A, Reicher-Reiss H, et al. Prevalence and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease among 5,839 consecutive patients with acute myocardial infarction. *SPRINT Study Group Am J Med* 1992; 93: 637-41.
 21. Bursi F, Vassallo R, Weston SA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease after myocardial infarction in the community. *Am Heart J* 2010; 160: 95-101.
 22. El-Menyar A, Zubaid M, Rashed W, et al. Comparison of men and women with acute coronary syndrome in six Middle Eastern countries. *Am J Cardiol* 2009; 104: 1018-22.
 23. Kjoller E, Kober L, Iversen K, et al. Importance of chronic obstructive pulmonary disease for prognosis and diagnosis of congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 71-7.
 24. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-8.
 25. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.
 26. Rabinovich RA, Figueras M, Ardite E, et al. Increased tumour necrosis factor-alpha plasma levels during moderate-intensity exercise in COPD patients. *Eur Respir J* 2003; 21: 789-94.
 27. Zoppini G, Targher G, Zamboni C, et al. Effects of moderate-intensity exercise training on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in older patients with type 2 diabetes. *NutrMetabCardiovasc Dis* 2006; 16: 543-9.
 28. Takabatake N, Nakamura H, Abe S, et al. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir-Crit Care Med* 2000; 161: 1179-84.
 29. Esmon CT. Does inflammation contribute to thrombotic events? *Haemostasis* 2000; 30(Suppl 2): 34-40.
 30. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 849-53.
 31. Weitzenblum E, Hirth C, Ducolone A, et al. Prognostic value of pulmonary artery pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1981; 36: 752-8.
 32. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, et al. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 130: 326-33.
 33. Alessandri C, Basili S, Violi F, et al. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chronic Obstructive Bronchitis and Haemostasis Group. ThrombHaemost* 1994; 72: 343-6.
 34. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease is accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *ThrombHaemost* 2000; 84: 210-15.
 35. Ogawa S, Shreeniwas R, Brett J, et al. The effect of hypoxia on capillary endothelial cell function: modulation of barrier and coagulant function. *Br J Haematol* 1990; 75: 517-24.
 36. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation* 2001; 103: 1718-20.
 37. Danesh J, Collins R, Appleby P, et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477-82.
 38. Russo A, De Luca M, Vigna C, et al. Central pulmonary artery lesions in chronic obstructive pulmonary disease: A transesophageal echocardiography study. *Circulation* 1999; 100: 1808-15.
 39. Meier CR, Jick SS, Derby LE, et al. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 1467-71.
 40. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 234S-264S.
 41. Cordova C, Musca A, Violi F, et al. Platelet hyperfunction in patients with chronic airways obstruction. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 9-12.
 42. Patrono C, Patrignani P, Rocca B, et al. Characterization of biochemical and functional effects of antiplatelet

- drugs as a key to their clinical development. *Thromb-Haemost* 1995; 74: 396-400.
43. *Rolin S, Masereel B, Dogne JM.* Prostanoids as pharmacological targets in COPD and asthma. *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 89-100.
 44. *Tamaoki J, Kondo M, Nakata J, et al.* Effect of a thromboxane A(2) antagonist on sputum production and its physicochemical properties in patients with mild to moderate asthma. *Chest* 2000; 118: 73-9.
 45. *Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JJ, et al.* Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.
 46. *Dav G, Basili S, Vieri M, et al.* Enhanced thromboxane biosynthesis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The Chronic Obstructive Bronchitis and Haemostasis Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1794-9.
 47. *Ponick K, Sternitzky R, Mest HJ.* Stimulation of aggregation and thromboxane A2 formation of human platelets by hypoxia. *Prostaglandins Leukot Med* 1987; 29: 49-59.
 48. *Boots AW, Haenen GR, Bast A.* Oxidant metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; Suppl 46: 14s-27s.
 49. *Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, et al.* Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 813-16.
 50. *Nowak D, Kalucka S, Bialasiewicz P, et al.* Exhalation of H₂O₂ and thiobarbituric acid reactive substances (TBARs) by healthy subjects. *Free Radic Biol Med* 2001, 30: 178-86.
 51. *Nowak D, Kasielski M, Antczak A, et al.* Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking. *Respir Med* 1999, 93: 389-96.
 52. *Delanty N, Reilly M, Pratico D, et al.* 8-Epi PGF₂ alpha: specific analysis of an isoicosanoid as an index of oxidant stress in vivo. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 15-19.
 53. *Devaraj S, Hirany SV, Burk RF, et al.* Divergence between LDL oxidative susceptibility and urinary F(2)-isoprostanes as measures of oxidative stress in type 2 diabetes. *Clin Chem* 2001; 47: 1974-9.
 54. *Pratic D, Basili S, Vieri M, et al.* Chronic obstructive pulmonary disease is associated with an increase in urinary levels of isoprostane F₂alpha-III, an index of oxidant stress. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1709-14.
 55. *Ezzati M, Lopez AD.* Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003; 362: 847-52.
 56. *Hsia CC, Raskin P.* The diabetic lung: relevance of alveolar microangiopathy for the use of inhaled insulin. *Am J Med* 2005; 118: 205-11.
 57. *Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD.* Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2004; 47: 195-203.
 58. *Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, et al.* Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004; 27: 2478-84.
 59. *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: 2966-70.
 60. *Fimognari FL, Piccirillo G, Lama J, et al.* Associated daily biosynthesis of cortisol and thromboxane A₂: a preliminary report. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 115-21.
 61. *Correia AW, Pope CA III, Dockery DW, et al.* Effect of Air Pollution Control on Life Expectancy in the United States: An Analysis of 545 U.S. Counties for the Period from 2000 to 2007. *Epidemiology* 2013; 24: 23-31.
 62. *Lepeule J, Laden F, Dockery D, et al.* Chronic Exposure to Fine Particles and Mortality: An Extended Follow-up of the Harvard Six Cities Study from 1974 to 2009. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 965-70.
 63. *Tsai SS, Goggins WB, Chiu HF, et al.* Evidence for an Association Between Air Pollution and Daily Stroke Admissions in Kaohsiung, Taiwan. *Stroke* 2003; 34: 2612-6.
 64. *Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA.* Air Pollution and Hospital Admissions for Ischemic and Hemorrhagic Stroke Among Medicare Beneficiaries. *Stroke* 2005; 36: 2549-53.
 65. *Metzger KB, Tolbert PE, Klein M, et al.* Ambient Air Pollution and Cardiovascular Emergency Department Visits in Atlanta, Georgia, 1993-2000. *Epidemiology* 2004; 15: 46-56.
 66. *Wellenius GA, Schwartz J, Mittleman MA.* Particulate Air Pollution and Hospital Admissions for Congestive Heart Failure in Seven United States Cities. *Am J Cardiol.* 2006; 97 (3): 404-408.
 67. *Ghio AJ, Kim C, Devlin RB.* Concentrated Ambient Air Particles Induce Mild Pulmonary Inflammation in Healthy Human Volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 981-8.

Λέξεις-κλειδιά:

Καρδιαγγειακή νόσος
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
Φλεγμονή

Key-words:

Cardiovascular disease
Chronic obstructive pulmonary disease
Inflammation