



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης

Διδακτορική Διατριβή

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΑΝΗΣ ΣΤΙΣ
ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ»**

υπό

ΜΑΡΙΑΣ Χ. ΚΕΧΑΓΙΑ

Ιατρού Βιοπαθολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2018

© 2018 ΜΑΡΙΑ ΚΕΧΑΓΙΑ

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (6^η/21-11-2018 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** **Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** **Ζωή Δανιήλ**
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** **Ευθυμία Πετεινάκη**
Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας- Κλινικής Μικροβιολογίας,
Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** **Αναστάσιος Γερμενής**
Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** **Επαμεινώνδας Ζακυνθινός**
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** **Σωτήριος Ζαρογιάννης**
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** **Ιωάννης Τριανταφύλλου**
Επίκουρος Καθηγητής Εφαρμοσμένων Πιθανοτήτων και Στατιστικής,
Τμήμα Πληροφορικής με εφαρμογές στη Βιοϊατρική Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής, αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην επιτυχή έκβαση αυτής της απαιτητικής και γόνιμης επιστημονικής διαδρομής.

Κατ' αρχάς επιθυμώ να εκφράσω τη βαθιά μου ευγνωμοσύνη προς τον Καθηγητή Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κ Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη για την ευκαιρία που μου έδωσε, αναθέτοντάς μου και επιβλέποντας την παρούσα διατριβή. Του οφείλω ιδιαίτερες ευχαριστίες για τον πολύτιμο χρόνο που μου αφιέρωσε, τη διαρκή ενθάρρυνση και την πολύτιμη καθοδήγηση που μου παρείχε καθ' όλα τα στάδια εκτέλεσης της διατριβής. Χωρίς την προσωπική του συμβολή και την υποστήριξη σε δύσκολες για εμένα στιγμές, η ολοκλήρωση του παρόντος πονήματος δε θα ήταν εφικτή.

Θερμές ευχαριστίες εκφράζω στα έτερα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, Αναπλ. Καθηγήτρια κ. Ζωή Δανιήλ και Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας- Κλινικής Μικροβιολογίας κ. Ευθυμία Πετεινάκη, οι οποίες με τίμησαν με τη συμμετοχή τους, για την άριστη συνεργασία την οποία είχα μαζί τους. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την Πνευμονολόγο κ Θεοδώρα Κερενίδη, Cleveland Clinic Abu Dhabi, United Arab Emirates για την ουσιαστική καθοδήγησή της στην αρχή του ερευνητικού έργου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζω στον Δρ. Ιωάννη Παπασωτηρίου, Κλινικό Βιοχημικό και Διευθυντή του Βιοχημικού Τμήματος του Νοσοκομείου Παιδών Αθηνών «Η Αγία Σοφία», ο

οποίος συνέβαλε ουσιαστικά στη σύλληψη και υλοποίηση της παρούσας διατριβής. Με την εξαιρετική του εμπειρία στήριξε με ενθουσιασμό την προσπάθειά μου. Τον ευχαριστώ θερμά για την καθοριστική του συμμετοχή σ' αυτή την επιστημονική διαδρομή και την πολύτιμη καθοδήγησή του.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω στην κ. Μαρία Κανελλοπούλου, τ. Διευθύντρια του Βιοπαθολογικού εργαστηρίου του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «Σισμανόγλειο- Αμαλία Φλέμιγκ» η οποία με ώθησε και με ενθάρρυνε να επιδιώξω την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής, πορεία την οποία ίσως δεν θα είχα ακολουθήσει χωρίς την παρότρυνσή της. Με συγκινητικό ενδιαφέρον αγκάλιασε την προσπάθειά μου, κατευθύνοντάς με ουσιαστικά, και παρέχοντάς μου διαρκή πρακτική και ηθική υποστήριξη.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζονται στους διευθυντές της Β Πνευμονολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «Σισμανόγλειο- Αμαλία Φλέμιγκ», κ. Βασιλική Φιλαδιτάκη και κ. Ναπολέοντα Καραγιαννίδη, οι οποίοι υποστήριξαν την προσπάθειά μου και δέχτηκαν τη συνεργασία του τμήματος στα πλαίσια της εκπόνησης της παρούσας διατριβής, με αποτέλεσμα ο πληθυσμός των ασθενών να προέρχεται αποκλειστικά από νοσηλευόμενους στην κλινική. Οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλο το προσωπικό της κλινικής για την θετική αντιμετώπιση και ιδιαίτερος στις τότε ειδικευόμενες κ Γκρινιούκ Χριστίνα και κ. Ανδριανή Πιαντέ για τη συνεργασία τους.

Εκφράζω επίσης θερμές ευχαριστίες στη κ. Καλλιόπη Μιχαλακάκου, Βιοχημικό του Νοσοκομείου Παίδων Αθηνών «Η Αγία Σοφία» για την άριστη συνεργασία μας κατά τη

διάρκεια των προσδιορισμών των επιπέδων της ενδοκάνης, η μεγάλη εμπειρία της οποίας ήταν καθοριστική για την άρτια εκτέλεσή τους.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω το προσωπικό του Βιοπαθολογικού εργαστηρίου, του Αιματολογικού εργαστηρίου, του τμήματος Αιμοδοσίας και του Βιοχημικού εργαστηρίου του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «Σισμανόγλειο- Αμαλία Φλέμιγκ» για την παραχώρηση των υποδομών τους. Ιδιαίτερος θα ήθελα να ευχαριστήσω τους διευθυντές των ανωτέρω τμημάτων, Μαρία Μαρτσούκου, Νικολέτα Σκαρμούτσου, Ρέα Χατζηκυριάκου, Ελένη Αλαφάκη, Αφροδίτη Χαιροπούλου, Σοφία Μπαλιάγα και Νικόλαο Τράκα.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζονται επίσης στην κ. Λίνα Μακρή, Βιοχημικό και υπεύθυνη ποιότητας της « In Vitro Labs», τόσο για την ευγενική παραχώρηση των υποδομών του εργαστηρίου για τις μετρήσεις του vWF:Ag, όσο και για την υποστήριξη της προσπάθειάς μου. Ένα θερμό ευχαριστώ απευθύνεται στον διευθυντή της Νεφρολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο Ε.Ε.Σ.», κ. Γεώργιο Ντάτση, καθώς και στον Επίκουρο καθηγητή του τμήματος Πληροφορικής με εφαρμογές στη Βιοϊατρική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Ιωάννη Τριανταφύλλου, για τη βοήθεια που μου προσέφεραν.

Δε θα μπορούσα να παραλείψω να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στους ίδιους τους συμμετέχοντες, ασθενείς και μάρτυρες και τις οικογένειές τους, χωρίς τον αξιοθαύμαστο εθελοντισμό των οποίων η μελέτη αυτή δε θα ήταν εφικτό να πραγματοποιηθεί, καθώς και στο Κέντρο Ανοιχτής Προστασίας Ηλικιωμένων Βριλησίων, το οποίο πρόθυμα συνεργάστηκε μαζί μου κατά την αναζήτηση εθελοντών μαρτύρων.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω από καρδιάς τα μέλη της οικογένειάς μου, για τη συμπαράσταση που μου έδειξαν κατά τη διάρκεια αυτής της απαιτητικής πορείας, ο καθένας με τον τρόπο του. Ιδιαίτέρως ευχαριστώ τους γονείς μου, στους οποίους οφείλω τα «πάντα».

Μαρία Κεχαγιά

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

ΣΠΟΥΔΕΣ

- Ιούνιος 2014- : Υποψήφια Διδάκτωρ του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- Απρίλιος 2010: Μεταπτυχιακός Τίτλος Ειδίκευσης στην «Εφηρμοσμένη Δημόσια Υγεία». Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα.
- Ιούνιος 2004: Πτυχίο Ιατρικής από το Medical School of University of Pécs, Ουγγαρία (Λίαν Καλώς).
- Ιούνιος 1996: Απολυτήριο Λυκείου.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2014- : Κατοχή θέσης Ιατρού Βιοπαθολόγου στην εταιρεία In Vitro Labs.
- 2009-2014: Ειδικότητα Ιατρικής Βιοπαθολογίας – Μικροβιολογίας στο Γ.Ν.Α. «Σισμανόγλειο- Αμαλία Φλέμιγκ»
- 2006-2008: Κατοχή θέσης ιατρού στην εταιρεία ANSWER A.E.E.
- 2005-2006: Υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου ως αγροτικός ιατρός στο Ειδικό Περιφερειακό Ιατρείο Φυλακών Κασσαβέτειας Νομού Μαγνησίας.
- 2005: Τρίμηνη υποχρεωτική εκπαίδευση στο «Αχιλλοπούλειο» Γενικό Νοσοκομείο Βόλου.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2014-σήμερα: Έρευνα με αντικείμενο « Διερεύνηση του ρόλου της ενδοκάνης στις παροξύνσεις ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια» στα πλαίσια εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής.
- 2008-2010: Έρευνα με αντικείμενο «Διερεύνηση ασθενών με κλινική εικόνα συναισθηματικών διαταραχών για πιθανή ανίχνευση αντιγόνων της *Brucella* spp. σε δείγματα ολικού αίματος, με μοριακές μεθόδους» στα πλαίσια της μεταπτυχιακής ειδίκευσης στην «Εφαρμοσμένη Δημόσια Υγεία».
- 2000-2002: Έρευνα σε πειραματόζωα με αντικείμενο «The effect of neurotensin on the motivation and learning processes of the rat» στο Physiology Department of Medical School of University of Pécs, Ουγγαρία, υπό την επίβλεψη του Καθηγητή Φυσιολογίας Dr. G. Hartmann. Ανακοίνωση με ειδική διάκριση στο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών του Medical School of University of Pécs.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- Kechagia M, Michalakakou K, Griniouk K, Piante A, Karagiannidis N, Filaditaki V, Daniil Z, Papassotiriou I, Gourgoulialis KI. Serum endocan levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a potential role in the evaluation of susceptibility to exacerbation. Clin Chem Lab Med. 2018.(pii: /j/cclm.ahead-of-print/cclm-2018-0331/cclm-2018-0331.xml.).
- Dimitriadi D, Charitidou C, Pittaras T, Karamanis L, Kehagia M. 2016 A Case of Urinary Tract Infection Caused by *Aerococcus Urinae*. J Bacteriol Mycol Open Access. 2016; 2(5): 00041.

- Englezopoulou A, Kechagia M, Chatzikiriakou R, Kanellopoulou M, Valenti M, Masedu F. Pre Analytical Errors as Quality Indicators in Clinical Laboratory. *Austin J Public Health Epidemiol.* 2016; 3(5): 1048.
- Kechagia M, Papassotiriou I, Gourgoulisanis KI. Endocan and the respiratory system: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:3179–87.
- Μαρία Κανελλοπούλου, Μαρία Κεχαγιά. Έλεγχος Ποιότητας Αντιβιογράμματος. *Εφαρμοσμένη Κλινική Μικροβιολογία και Εργαστηριακή Διαγνωστική.* 2013;18: 204-209.
- Kechagia M, Basoulis D, Konstantopoulou S, Dimitriadi D, Gyftopoulou K, Skarmoutsou N, Fakiri EM. Health Benefits of Probiotics: A Review. *ISRN Nutrition.* vol 2013, Article ID 481651.
- Kechagia M, Stamoulos K, Skarmoutsou N, Katsika P, Basoulis D, Martsoukou M, Pavlou K, Fakiri EM. Rare Case of *Strongyloides stercoralis* Hyperinfection in a Greek Patient with Chronic Eosinophilia. *International Journal of Preventive Medicine.* 2012; 3: 370-372.
- Κεχαγιά Μ, Βελέντζα Α. Φυματιώδης Μηνιγγίτιδα. *Εφαρμοσμένη Κλινική Μικροβιολογία και Εργαστηριακή Διαγνωστική.* 2012; 17: 9-17. (Βραβείο της Εταιρείας Κλινικής Μικροβιολογίας και Εργαστηριακής Διαγνωστικής ως καλύτερο δημοσιευμένου άρθρου στο περιοδικό της Εταιρείας για το έτος 2012).
- Kechagia M, Mitka S, Papadogiannakis E, Kontos V, Koutis C. Molecular Detection of *Brucella* spp. DNA in Patients with Manifestations Compatible with Emotional Disorders. *The Open Infectious Diseases Journal.* 2011; 5: 8-12.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΓΓΡΑΦΗ ΒΙΒΛΙΟΥ

- Maria Kechagia, Stavroula Mamoucha, Dimitra Adamou, George Kanterakis, Aikaterini Velentza, Nicoletta Skarmoutsou, Konstantinos Stamoulos and Eleni-Maria Fakiri, 2012. Tuberculous Meningitis. In: Meningitis, INTECH. Available from: <http://www.intechopen.com/books/meningitis/tuberculous-meningitis>

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- Κεχαγιά Μ , Δημητριάδη Δ, Χατζαντωνάκη Π, Πιτταράς Θ, Ασωνίτης Κ, Μακρή Λ, Χαρβάλου Α. Ορολογική Εκτίμηση ανοσίας έναντι ιλαράς, σε εργαστήριο αναφοράς της Ελλάδας. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, 26-28 Απριλίου 2018, Αθήνα.
- Δημητριάδη Δ, Κεχαγιά Μ, Δρόσος Π, Ασωνίτης Κ, Μακρή Λ , Χαρβάλου Α. Συσχέτιση μη ειδικής κοιλίτιδας με μυκητιασική κοιλίτιδα σε εργαστήριο αναφοράς. Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, 26-28 Απριλίου 2018, Αθήνα.
- Καρακαλπάκης Δ, Χούγουλα Δ, Δημητριάδη Δ, Ασωνίτης Κ, Κεχαγιά Μ, Παππά Κ, Χαρβάλου Α. Κατανομή A-like proteins ως λοιμογόνων παραγόντων του β-αιμολυτικού στρεπτοκόκκου της ομάδας Β, σε έγκυες και μη γυναίκες στην Ελλάδα. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, 26-28 Απριλίου 2018, Αθήνα.
- Δημητριάδη Δ, Κεχαγιά Μ, Πιτταράς Θ, Ασωνίτης Κ, Μακρή Λ, Χαρβάλου Α. Ονοχομυκητιάσεις άνω και κάτω άκρων στο τμήμα μυκητιολογίας εργαστηρίου αναφοράς. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοπαθολογίας, 26-28 Απριλίου 2018, Αθήνα.
- Κεχαγιά Μαρία. Βιοχημικοί δείκτες παρακολούθησης της ΧΑΠ. Ημέρες πνευμονολογίας, 20-23 Απριλίου 2017, Βόλος.

- Συνοδινού Ε, Σουφλερός Κ, Αμπελακιώτου Κ, Κεχαγιά Μ, Παραδείσης Γ, Τσούμα Η, Παπαδιώτη Α, Ρενιέρη Ε, Τσιρογιάννη Α. Διερεύνηση του κυτταροπλασματικού φθορισμού σε Hep-2. Συσχέτιση με αντιμιτοχονδριακά και άλλα ειδικά αντισώματα. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ανοσολογίας, 8-10 Δεκεμβρίου 2016, Θεσσαλονίκη.
- Κεχαγιά Μ, Γκριγιούκ Χ, Πιαντέ Α, Κανελλοπούλου Μ, Παπασωτηρίου Ι, Καραγιαννίδης Ν, Φιλαδιτάκη Β, Κερενίδη Θ, Γουργουλιάνης Ι Κ. Ο ρόλος του παράγοντα von Willebrand στην εκτίμηση και παρακολούθηση ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. 25^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 23-26 Ιουνίου 2016, Αθήνα.
- Κεχαγιά Μ, Γκριγιούκ Χ, Μιχαλακάκου Κ, Πιαντέ Α, Παπασωτηρίου Ι, Κανελλοπούλου Μ, Καραγιαννίδης Ν, Φιλαδιτάκη Β, Κερενίδη Θ, Γουργουλιάνης Ι Κ. Η ενδοκάνη ως δείκτης σοβαρότητας της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. 25^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 23-26 Ιουνίου 2016, Αθήνα.
- Αντωνογιαννάκη Ε Μ, Κεχαγιά Μ, Πιαντέ Α, Γκριγιούκ Χ, Γαλανοπούλου Ν, Σκαρμούτσου Ν, Καραγιαννίδης Ν, Φιλαδιτάκη Β. Συσχέτιση μεταξύ παραμέτρων νέας σταδιοποίησης Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και απομόνωσης βακτηριδίων από καλλιέργεια πτυέλων. 24^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 24- 26 Νοεμβρίου 2015, Αθήνα.
- Δημητριάδη Δ, Πιτταράς Θ, Κεχαγιά Μ, Μακρή Λ, Χαρβάλου Α. Συχνότητα απομόνωσης κοινών εντεροπαθογόνων βακτηρίων σε γαστρεντερίτιδες νεογνών-παιδιών της κοινότητας. 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας, 25- 27 Φεβρουαρίου 2015, Αθήνα.

- Δημητριάδη Δ, Κεχαγιά Μ, Διαμαντοπούλου Σ, Ρογκάκου Α, Καρατοσίδη Κ, Δρόσος Γ. Ο παράγοντας V-Leiden ως σημαντικός δείκτης στην Κληρονομική Θρομβοφιλία. 3^ο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Τεχνολόγων Ιατρικών Εργαστηρίων με Διεθνή Συμμετοχή – 1^ο Forum Βιοϊατρικών Εργαστηρικών Επιστημών Ελλάδας, 8-10 Μαρτίου 2012, Αθήνα.
- N. Skarmoutsou, M. Kehagia, D. Dimitriadi, K. Stamoulos, I. Mintziras, M. Martsoukou, E. M. Fakiri, 2011. In vitro activity of doripenem against multidrug-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Klebsiella pneumoniae*. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) - 27th International Congress of Chemotherapy (ICC), May 8 2011.
- Δημητριάδη Δ, Κεχαγιά Μ, Σκαρμούτσου Ν, Σταμούλος Κ, Μίντζηρας Ι, Μιτράι Β , Ζερβογιάννη Α, Μαρτσούκου Μ, Φακίρη Ε. Συσχέτιση μικροβιαμίας με αποικισμό ενδαγγειακών καθετήρων σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο. Μελέτη τριετίας (2008-2010). 37^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, 17-21 Μαΐου 2011, Αθήνα.
- Κεχαγιά, Μ., Σκαρμούτσου, Ν., Δημητριάδη, Δ., Μίντζηρας, Ι., Σταμούλος, Κ., Ζερβογιάννη, Α., Μητροπούλου, Γ., Μαρτσούκου, Μ., Παύλου, Κ., Φακίρη, Ε. In Vitro δραστηριότητα της δοριπενέμης έναντι πολυανθεκτικών κλινικών στελεχών *A. baumannii*, *P. aeruginosa* και *K. pneumoniae*. 5^ο Εθνικό συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας & Νοσοκομειακών Λοιμώξεων. Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία, 10-12 Φεβρουαρίου 2011, Αθήνα. Προφορική ανακοίνωση.

- Αδάμου, Δ., Σκαρμούτσου, Ν., Σταμούλος, Κ., Δημητριάδη, Δ., Κεχαγιά, Μ., Μίντζηρας, Ι., Σαρκατζίδη, Χ., Μαρτσούκου, Μ., Φακίρη, Μ-Ε. Αιμοκαλλιέργειες σε Τριτοβάθμιο Γενικό Νοσοκομείο. Αναδρομική μελέτη τριετίας. 5^ο Εθνικό Συνέδριο Κλινικής Μικροβιολογίας & Νοσοκομειακών Λοιμώξεων, Ελληνική Μικροβιολογική Εταιρεία, 10-12 Φεβρουαρίου 2011, Αθήνα.
- Skarmoutsou, N., Dimitriadi, D., Kehagia, M., Stamoulos, K., Drivala, M., Martsoukou, M., Fakiri, E.M. 2011. In vitro activity of tigecycline against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, vancomycin resistant *Enterococcus faecalis* and extended-spectrum lactamases producing *Klebsiella pneumoniae*. ESCMID European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 7-10 May 2011, Milan, Italy.
- Kechagia Maria, 2002. Effect of neurotensin on the motivation. Házi Tudományos Diákköri Konferencia. Medical School of University of Pécs, March 21-23, Pécs, Hungary.

ΛΟΙΠΕΣ ΔΙΑΛΕΞΕΙΣ/ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΟΜΙΛΙΕΣ

- Σταμούλος, Κ., Κεχαγιά, Μ., Σκαρμούτσου, Ν., Μίντζηρας, Ι., Λαδά, Μ., Μαρτσούκου, Μ., Φακίρη, Ε. 2011. Χρόνια ηωσινοφιλία σε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή. Ομιλία σε Συνεδρίαση της Εταιρείας Κλινικής Μικροβιολογίας & Εργαστηριακής Διαγνωστικής. Αμφιθέατρο Νοσοκομείου Παιδών «Η Αγία Σοφία».
- 29/02/2016. Εκπαιδευτική ομιλία με θέμα « Αξιολόγηση Ευρημάτων Εσωτερικού Ελέγχου Ποιότητας Εξετάσεων Γενικής Αίματος και Αιμόστασης» στα πλαίσια του εκπαιδευτικού προγράμματος του Αιματολογικού Τμήματος του Εργαστηριακού Τομέα της Νοσοκομειακής Μονάδας « Σισμανόγλειο»- ΓΝΑ « Αμαλία Φλέμινγκ».

- 11/02/2015. Εκπαιδευτική ομιλία με θέμα « Θρομβοφιλία» στους ειδικευόμενους ιατρούς του Αιματολογικού Τμήματος και των άλλων τμημάτων στην Βιοπαθολογία στα πλαίσια των εκπαιδευτικών μαθημάτων του Αιματολογικού Τμήματος Εργαστηριακού τομέα της Νοσοκομειακής Μονάδας « Σισμανόγλειο»- ΓΝΑ « Αμαλία Φλέμιγκ» (ακαδημαϊκό έτος 2014-2015).

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- 2012: Απονομή βραβείου της Εταιρείας Κλινικής Μικροβιολογίας και Εργαστηριακής Διαγνωστικής για την ανασκόπηση με τίτλο «Φυματιώδης Μηνιγγίτιδα» ως καλύτερου δημοσιευμένου άρθρου στο περιοδικό της Εταιρείας για το έτος 2012.
- 2009: Υποτροφία για την επίδοση στις σπουδές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Εφαρμοσμένη Δημόσια Υγεία» από την Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα.
- 2002: Kechagia Maria, 2002. Effect of neurotensin on the motivation. Házi Tudományos Diákköri Konferencia. Medical School of University of Pécs, March 21-23, Pécs, Hungary. Ανακοίνωση με ειδική διάκριση στο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών του Medical School of University of Pécs.

**«ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΡΟΛΟΥ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΑΝΗΣ ΣΤΙΣ
ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ»**

ΚΕΧΑΓΙΑ ΜΑΡΙΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (**Επιβλέπων**)

2. **Ζωή Δανιήλ**, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3. **Ευθυμία Πετεινάκη**, Καθηγήτρια Ιατρικής Βιοπαθολογίας- Κλινικής Μικροβιολογίας,

Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ρόλος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παθογένεια της ΧΑΠ διερευνάται με αυξανόμενο ενδιαφέρον, καθώς φαίνεται πως αποτελεί συνδετικό κρίκο μεταξύ της απόφραξης των αεραγωγών και των καρδιαγγειακών συνοσηροτήτων της νόσου, καθιστώντας αναγκαία την αξιοποίηση σχετικών βιολογικών δεικτών στην παρακολούθηση των ασθενών. Η ενδοκάνη είναι ένας υποσχόμενος δείκτης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με επιλεκτική έκφραση στο πνευμονικό ενδοθήλιο, η οποία δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε ο προσδιορισμός της ενδοκάνης στον ορό ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ και σε μετέπειτα σταθερή κατάσταση νόσου, με στόχο τη διερεύνηση της πιθανής αξίας της στην παρακολούθηση και φαινοτυπική ταξινόμησή τους.

Τριάντα δύο ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ συμπεριελήφθησαν στη μελέτη και παρακολουθήθηκαν για ένα έτος μετά τη λήξη της νοσηλείας, για την καταγραφή του συνολικού αριθμού των επικείμενων επεισοδίων παρόξυνσης και των νέων νοσηλειών. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της ενδοκάνης στον ορό των ασθενών έγινε τόσο κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, όσο και σε σταθερή φάση νόσου. Προσδιορίστηκαν επίσης τα επίπεδα του vWF:Ag και της CRP, καθιερωμένων δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και φλεγμονής αντίστοιχα.

Τα επίπεδα της ενδοκάνης διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ, ανάλογα με τον αριθμό των καταγεγραμμένων παροξύνσεων ($P= 0.001$) και νοσηλειών ($P=$

0.000) κατά το έτος της παρακολούθησης. Επιπροσθέτως, φάνηκε πως ο αριθμός των μελλοντικών παροξύνσεων είναι δυνατό να εκτιμηθεί σύμφωνα με τη διαφορά των επιπέδων της ενδοκάνης μεταξύ παρόξυνσης και σταθερής φάσης νόσου ($P= 0.018$, $R^2= 0.213$). Αντιστρόφως, τα επίπεδα της ενδοκάνης σε σταθερή ΧΑΠ είναι δυνατό να προβλεφθούν βάσει του αριθμού των νέων επεισοδίων παρόξυνσης ($P= 0.001$, $R^2= 0.351$). Η συγκέντρωση της ενδοκάνης δε διαφοροποιήθηκε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ παρόξυνσης και σταθερής νόσου και δε συσχετίστηκε με τις κλινικές παραμέτρους των ασθενών. Εντούτοις, οι ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα διέθεταν ευνοϊκότερη σταδιοποίηση κατά GOLD ($P= 0.043$). Τόσο το vWF:Ag όσο και η CRP, διαφοροποιήθηκαν σημαντικά μεταξύ παρόξυνσης και σταθερής ΧΑΠ ($P= 0.003$ και $P= 0.017$) και παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με την κατάταξη των ασθενών κατά mMRC ($P= 0.018$ και $P= 0.002$).

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ενδεικτικά ενός πιθανού ρόλου της ενδοκάνης στην εκτίμηση και παρακολούθηση ασθενών με ΧΑΠ, ιδίως στη φαινοτυπική τους ταξινόμηση και στην έγκαιρη αναγνώριση όσων είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση συχνών παροξύνσεων.

ABSTRACT

Increasing evidence supports the presence of endothelial dysfunction in COPD, linking bronchial obstruction to the altered endothelial wall and encouraging the direction of research activity towards the description of relevant biomarkers that could improve our understanding of the disease's natural history. Endocan is a promising marker of endothelial dysfunction, preferentially expressed by the pulmonary endothelium, whose role in COPD has not yet been investigated.

The present study aimed to investigate endocan's levels in patients admitted for an acute exacerbation of COPD, in order to evaluate its potential in their assessment and to explore its role as a discriminator between various phenotypes. Thirty two patients admitted with an acute exacerbation of COPD were included in this study. The patients were followed up for one year post discharge and all new exacerbation episodes as well as disease related acute events were recorded. Endocan levels were determined on two separate occasions: on admission to the respiratory medicine department and after discharge, while in stable condition. In order to further assess its biomarker potential we concomitantly measured two well described inflammatory and endothelial dysfunction markers, CRP and vWF:Ag respectively.

Serum endocan levels of stable COPD patients differed significantly according to the number of recorded exacerbations during follow up ($P= 0.001$). Significant differences in endocan levels were also observed according to the number of exacerbation related hospitalizations ($P= 0.000$). Furthermore, the absolute difference of its levels between exacerbated and stable COPD

was the most significant predictor of the number of future exacerbations ($P= 0.018$, $R^2= 0.213$), while the most significant predictor of endocan levels in stable COPD was the number of new exacerbation events during follow up ($P= 0.001$, $R^2= 0.351$). Endocan levels did not change significantly between exacerbation and stable disease and showed no correlation with clinical parameters. Nevertheless, patients exhibiting the lowest serum endocan levels had a more favorable GOLD staging compared to the rest ($P= 0.043$). On the other hand, we observed significantly elevated vWF: Ag and CRP levels at exacerbation compared to stable COPD ($P= 0.003$ and $P= 0.017$) which also significantly differed among patients of various symptomatic severity, as assessed by the mMRC scale ($P= 0.018$ and $P= 0.002$).

The results of the present study suggest that endocan may be a clinically relevant marker for COPD, potentially useful in the identification of patients prone to frequent exacerbations.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	23
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	25
1 ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ	26
1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	26
1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	27
1.3 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ-ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ-ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ	29
1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ	36
1.5 ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΧΑΠ	39
<i>1.5.1 ΑΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ</i>	<i>40</i>
<i>1.5.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ</i>	<i>42</i>
<i>1.5.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ</i>	<i>43</i>
<i>1.5.4 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ</i>	<i>45</i>
2. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ	48
2.1 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ	48
2.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ	50
2.3 ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΧΑΠ	53
<i>2.3.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΤΗ ΧΑΠ</i>	<i>54</i>
<i>2.3.2 ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗ ΧΑΠ</i>	<i>56</i>
3. ΕΝΔΟΚΑΝΗ	59
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	66
1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	67
2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	68
2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΑΡΤΥΡΕΣ	68
2.2 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ	69
2.3 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ	73
2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ	74
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	76
3.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ	76
3.2 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΑΝΗΣ ΣΕ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΗ ΧΑΠ	80

3.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΑΝΗΣ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΗΣ ΧΑΠ	80
3.4 ΕΝΔΟΚΑΝΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΠ	83
3.4.1 ΕΠΙΒΙΩΣΗ	83
3.4.2 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ	83
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	87
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	97
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	99

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ALI	(acute lung injury), οξύ πνευμονικό τραύμα
ARDS	(acute respiratory distress syndrome), σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
ATIII	(antithrombin III), αντιθρομβίνη III
CAT	(COPD Assessment Test,) ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της ΧΑΠ
CCL	C-C συνδεόμενη χημειοκίνη
CXCL1	ιντερλευκίνη-1
CXCL8	ιντερλευκίνη-8
DS	(dermatan sulfate), θειϊκή δερματάνη
EGF	(epidermal growth factor), επιδερμικός αυξητικός παράγοντας
ESM-1	endothelial cell specific molecule-1
FEV1	(forced expiratory volume in the 1 st second) δυναμικά εκπνεόμενος όγκος κατά το πρώτο δευτερόλεπτο
FGF-2	(fibroblast growth factor-2), αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών-2
FVC	(forced vital capacity) δυναμική ζωτική χωρητικότητα
GAG	(glycosaminoglycan), γλυκοζαμινογλυκάνη
GOLD	(Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Διεθνής Πρωτοβουλία για τη ΧΑΠ
H₂O₂	υπεροξειδίο του υδρογόνου
ICAM-1	(intercellular adhesion molecule-1), διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης-1
IFN	(interferon), ιντερφερόνη
IGF-1	(insulin-like growth factor-1), ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1
IL	(interleukin), ιντερλευκίνη
LFA-1	(lymphocyte function antigen-1), ιντεγρίνη α _L β ₂ /CD11a/CD18
LTB₄	(leukotriene B ₄) λευκοτριένιο B ₄
MMP	(metalloprotease,) μεταλλοπρωτεϊνάση
mMRC	(modified Medical Research Council Dyspnea Scale), τροποποιημένη κλίμακα του ιατρικού συμβουλίου ερευνών της Μεγάλης Βρετανίας

NO	μονοξειδίο του αζώτου
O₂⁻	ανιόν υπεροξειδίου
OH	ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου
PFA	(platelet activating factor), παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων
PRR	(phenylalanine rich region), περιοχή πλούσια σε φαινυλαλανίνη
ROS	(reactive oxygen species,) ενεργές ρίζες οξυγόνου
SGRQ	(Saint George's Respiratory Questionnaire), ερωτηματολόγιο του νοσοκομείου Saint George
TFPI	(tissue factor pathway inhibitor), αναστολέας του ιστικού παράγοντα
TGF	(transforming growth factor), αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού
TNF	(tumor necrosis factor), παράγοντας νέκρωσης όγκων
VEGF	(vascular endothelial growth factor), ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας
V/Q	αερισμός/ διάχυση
ΧΑΠ	χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

Ως Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) ορίζεται η νόσος η οποία δύναται να προληφθεί και να αντιμετωπισθεί, χαρακτηριζόμενη από επίμονη αναπνευστική συμπτωματολογία και χρόνια περιορισμό της αναπνευστικής ροής, με την απόφραξη να είναι συνήθως προοδευτική και να αναπτύσσεται λόγω παθολογικής απόκρισης των πνευμόνων σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια [1]. Η χρόνια αναπνευστική συμπτωματολογία μπορεί να προηγείται της απόφραξης των αεραγωγών, ενώ ένα ποσοστό χρόνιων καπνιστών με φυσιολογικό λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού μπορεί να παρουσιάζει δομικές διαταραχές του αναπνευστικού, όπως αύξηση του πάχους του τοιχώματος των αεραγωγών και ποικίλου βαθμού εμφύσημα [2]. Προηγούμενοι ορισμοί της νόσου εστίαζαν στη διάκριση των ασθενών σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με την επικράτηση του εμφυσήματος ή της χρόνιας βρογχίτιδας. Το εμφύσημα χαρακτηρίζεται από μόνιμη διάταση των κυψελίδων, ενώ η χρόνια βρογχίτιδα από παραγωγικό βήχα, διάρκειας τουλάχιστον τριών συνεχών μηνών για δύο διαδοχικά έτη. Ο διαχωρισμός αυτός, αν και χρήσιμος επιδημιολογικά, δεν αντανακλά τη σύνθετη φύση της ΧΑΠ και πλέον δε χρησιμοποιείται [3].

1.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Ο επιπολασμός, η θνητότητα και η θνησιμότητα της ΧΑΠ παρουσιάζουν σημαντικές διακυμάνσεις τόσο μεταξύ χωρών όσο και μεταξύ των επί μέρους πληθυσμιακών ομάδων εντός της κάθε χώρας, γεγονός το οποίο οφείλεται στην εφαρμογή ετερογενών επιδημιολογικών και διαγνωστικών μεθοδολογιών [1]. Παρά την πολυπλοκότητα καταγραφής

και την υποδιάγνωση της πάθησης, είναι ευρέως αποδεκτό πως η ΧΑΠ αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας, με 251 εκατομμύρια περιστατικά, αντιστοιχώντας στο 5% των συνολικών ετήσιων θανάτων παγκοσμίως [4]. Το παγκόσμιο φορτίο της νόσου αναμένεται να σημειώσει αύξηση εντός των επόμενων δεκαετιών, λόγω της συνεχιζόμενης έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η γήρανση του πληθυσμού, με τη θνησιμότητα από τη ΧΑΠ και τις συνοσηρότητές της να εκτιμάται πως θα ανέλθουν στα 4.5 εκατομμύρια ετησίων θανάτων μέχρι το έτος 2030 [1].

1.2 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η ΧΑΠ είναι το αποτέλεσμα μίας περίπλοκης αλληλεπίδρασης γονιδίων και περιβάλλοντος [1], η πλήρης κατανόηση της οποίας απαιτεί περαιτέρω μελέτη. Παρά την ύπαρξη αρκετών, τόσο διασκοπικών όσο και προοπτικών επιδημιολογικών ερευνών [5], η χρονική εξέλιξη της πάθησης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς και η πλειοψηφία των ευρημάτων σχετικά με τους πιθανούς προδιαθεσικούς παράγοντες προκύπτουν από συσχετίσεις παρά από ισχυρές αιτιολογικές σχέσεις.

Το κάπνισμα παραμένει ο σημαντικότερος περιβαλλοντικός παράγοντας κινδύνου παγκοσμίως, με τους καπνιστές να διαθέτουν σαφώς μεγαλύτερη έκπτωση του δυναμικά εκπνεόμενου όγκου κατά το πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1) ετησίως και υψηλότερη θνησιμότητα σε σχέση με τους μη καπνιστές [6]. Η έκθεση στη νικοτίνη, στα βαρέα μέταλλα και τους οξειδωτικούς παράγοντες ενεργοποιεί τόσο χρόνιες όσο και άμεσες φλεγμονώδεις αποκρίσεις οι οποίες συμβάλλουν στην επιδείνωση της βλάβης που προκαλείται από τον καπνό

[7], ακόμη και στην περίπτωση του παθητικού καπνίσματος [8], ενώ δε θεωρείται αμελητέα η συμβολή των οργανικών και ανόργανων σωματιδίων, αερίων και χημικών παραγόντων από επαγγελματική ή οικιακή έκθεση ή λόγω ατμοσφαιρικής ρύπανσης [9]. Ο ρόλος του φύλου στην ανάπτυξη της ΧΑΠ θεωρείται αμφιλεγόμενος, με τις παλαιότερες μελέτες να περιγράφουν αυξημένο επιπολασμό της νόσου σε άνδρες, γεγονός το οποίο φαίνεται πως δεν ισχύει πλέον, εκφράζοντας την αύξηση του καπνίσματος από τις γυναίκες [10], ενώ επιπλέον φαίνεται πως το γυναικείο φύλο συσχετίζεται με πρωιμότερες διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας και ανάπτυξη σοβαρότερης νόσου [11]. Η αυξημένη ηλικία θεωρείται επίσης παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΧΑΠ, λόγω της φυσικής γήρανσης του αναπνευστικού ή του αυξημένου φορτίου συνολικής έκθεσης σε επιβλαβείς παράγοντες το οποίο συνεπάγεται [12], ενώ, επιπλέον, η επίπτωση της πάθησης είναι αντιστρόφως ανάλογη με την κοινωνική και οικονομική κατάσταση των ασθενών [13].

Στους παράγοντες κινδύνου συγκαταλέγονται επίσης εκείνοι οι οποίοι επηρεάζουν αρνητικά τη διαδικασία ωρίμανσης των πνευμόνων, τόσο κατά την ενδομήτριο ανάπτυξη όσο και κατά την παιδική ηλικία [14] και περιλαμβάνουν εκτός των άλλων το ιστορικό σοβαρών αναπνευστικών λοιμώξεων και το άσθμα [15].

Ο πλέον τεκμηριωμένος εκ των γενετικών παραγόντων είναι η κληρονομική έλλειψη της Α1 αντιθρυψίνης, ενός σημαντικού αναστολέα των πρωτεασών σερίνης [16], η οποία, αν και αφορά μόνο ένα στα 2000-5000 άτομα, αποτελεί σημαντικό αίτιο ανάπτυξης πρόιμου εμφυσήματος. Αν και η αναζήτηση περαιτέρω γονιδίων, εμπλεκόμενων στην ανάπτυξη της ΧΑΠ δεν έχει καταλήξει σε οριστικά συμπεράσματα [17], συγκεκριμένοι γενετικοί τόποι

φαίνεται πως συνδέονται με τη νόσο και παρατηρείται επίσης μία οικογενής προδιάθεση για τον περιορισμό της ροής του αέρα, εκφράζοντας τη σημασία της αλληλεπίδρασης μεταξύ του γενετικού παράγοντα και της περιβαλλοντικής έκθεσης .

1.3 ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ – ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Τα παθολογοανατομικά ευρήματα που χαρακτηρίζουν τη ΧΑΠ περιλαμβάνουν εκείνα της χρόνιας φλεγμονής, με διήθηση κυττάρων φλεγμονής και των δομικών μεταβολών, συνέπεια των επαναλαμβανόμενων κύκλων βλάβης και επιδιόρθωσης και εντοπίζονται τόσο στους αεραγωγούς, όσο και στο αγγειακό δίκτυο και πνευμονικό παρέγχυμα, με το κεντρολοβιακό εμφύσημα ως την πλέον τυπική εικόνα της παρεγχυματικής βλάβης [18]. Η κλασική αυτή τριάδα παθολογοανατομικών μεταβολών (Πίνακας 1) περιγράφεται έως σήμερα χωρίς ιδιαίτερες μεταβολές, πέραν της διαρκώς αυξανόμενης αναγνώρισης της συνύπαρξής τους με ευρήματα διάμεσης πνευμονοπάθειας, στην οποία έχει συμβάλει η χρήση της υψηλής ανάλυσης αξονικής τομογραφίας [19].

Στην παθογένεση της ΧΑΠ εμπλέκεται μία πλειάδα μηχανισμών, με κυρίαρχο τη χρόνια φλεγμονή των πνευμόνων και το οξειδωτικό στρες και τη δυσαναλογία πρωτεΐνάσης–αντιπρωτεΐνάσης να δρουν συνεργικά, ενώ σημαντικός φαίνεται πως είναι επίσης ο ρόλος της δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου, του κυψελιδικού επιθηλίου και της συστηματικής φλεγμονής.

Η φλεγμονή των πνευμόνων των ασθενών με ΧΑΠ φαίνεται πως μπορεί εν μέρει να αποδοθεί στο χρόνια ερέθισμα του καπνίσματος, με τους υποκείμενους όμως μηχανισμούς να

παραμένουν αδιευκρίνιστοι σε μοριακό επίπεδο, καθώς παρόμοιο μοτίβο φλεγμονώδους αντίδρασης περιγράφεται και σε μη καπνιστές, παραπέμποντας σε μία πιθανώς γενετικά καθορισμένη προδιάθεση για αυξημένη απόκριση σε περιβαλλοντικά ερεθίσματα [20]. Η φλεγμονή, εντούτοις, είναι εντονότερη στους καπνιστές με ΧΑΠ και επιτείνεται περαιτέρω κατά τα επεισόδια παρόξυνσης, ενώ επιμένει ακόμη και κατόπιν διακοπής του καπνίσματος, ενδεχομένως διότι κατόπιν εγκαταστάσεώς της, οι φλεγμονώδεις διεργασίες καθορίζονται από τη βαρύτητα της νόσου παρά από το αρχικό ερέθισμα [21]. Η φλεγμονή που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ περιλαμβάνει μηχανισμούς τόσο της εγγενούς όσο και της επίκτητης ανοσίας, καθώς και την ενεργοποίηση κυττάρων με δομικό ρόλο, όπως το κυψελιδικό επιθήλιο, το ενδοθήλιο και οι ινοβλάστες [22].

Τα επιθηλιακά κύτταρα των κυψελίδων ενεργοποιούνται από τον καπνό του τσιγάρου και άλλους ερεθιστικούς παράγοντες και παράγουν φλεγμονώδεις διαμεσολαβητές όπως ιντερλευκίνη (interleukin, IL)-1β και IL-6, παράγοντα νέκρωσης όγκων (tumor necrosis factor, TNF)-α, ιντερλευκίνη-8 (CXCL8), καθώς και αυξητικούς παράγοντες όπως ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού (TGF)-β, ενισχύοντας τη φλεγμονώδη αντίδραση και επάγοντας την τοπική ίνωση [22].

Τα μακροφάγα διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ, αποτελώντας έναν από τους κυρίαρχους κυτταρικούς πληθυσμούς της φλεγμονώδους αντίδρασης. Στους ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρείται αυξημένος αριθμός μακροφάγων στους αεραγωγούς και το πνευμονικό παρέγχυμα καθώς και στα πτύελα και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, οποίος συσχετίζεται με

τη βαρύτητα της νόσου και μπορεί να ανέρχεται στις 5 έως 10 φορές άνω του φυσιολογικού [20].

Πίνακας 1. Παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της ΧΑΠ

Εμφύσημα

Κεντρολοβιδιακό

Πανλοβιδιακό

Μεταβολές αεραγωγών

Αναπνευστική βρογχιολίτιδα

Φλεγμονή και ίωση τελικών και αναπνευστικών βρογχολίων

Ελάττωση αριθμού τελικών βρογχολίων

Μεταπλασία καλυκοειδών και πλακωδών κυττάρων

Μεταβολές αγγειακού δικτύου

Πάχυνση εσωτερικού χιτώνα με υπερτροφία λείων μυϊκών ινών και αυξημένη εναπόθεση ελαστίνης και κολλαγόνου

Η αύξηση αυτή προκύπτει από την αυξημένη προέλευση μονοκυττάρων της συστηματικής κυκλοφορίας, ως απόκριση στις αυξημένες συγκεντρώσεις των εκλεκτικών για τα μονοκύτταρα C-C συνδεδεμένης χημειοκίνης 2 (CCL2) και ιντερλευκίνης-1 (CXCL1) [23]. Στον πνεύμονα, τα μακροφάγα ενεργοποιούνται από τον καπνό του τσιγάρου και εκκρίνουν διαμεσολαβητές της φλεγμονής συμπεριλαμβανομένων των TNF- α , CXCL1, CXCL8, CCL2, λευκοτριένιο B4 (leukotriene B4, LTB4), ενεργές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και ελαστολυτικά ένζυμα όπως μεταλλοπρωτεϊνάσες (metalloprotease, MMP), με επικρατέστερη την MMP9, ουδετεροφιλική ελασάση και καθεψίνες. Αυτή η εκκριτική δραστηριότητα των μακροφάγων είναι εντονότερη σε ασθενείς με ΧΑΠ έναντι υγιών καπνιστών και επιτείνεται περαιτέρω με τη συνεχιζόμενη έκθεση στον καπνό του τσιγάρου [24]. Παρά τον αυξημένο αριθμό τους, τόσο τα κυψελιδικά όσο και τα προερχόμενα από μονοπύρρηνα της κυκλοφορίας μακροφάγα διαθέτουν μειωμένη φαγοκυτταρική ικανότητα έναντι βακτηρίων και αποπτωτικών κυττάρων, γεγονός το οποίο συντελεί αφενός στον αποικισμό του κατώτερου αναπνευστικού από βακτήρια όπως ο *Haemophilus influenzae* και ο *Streptococcus pneumoniae* και αφετέρου στη συντήρηση της φλεγμονής [25].

Επίσης αυξημένος σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι ο αριθμός των ουδετεροφίλων τόσο στα πτύελα όσο και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, αντανακλώντας τη βαρύτητα της νόσου, πιθανώς ως συνέπεια της αυξημένης έκφρασης E-σελεκτίνης στο πνευμονικό ενδοθήλιο των ασθενών αυτών [26]. Αν και ο ρόλος των ηωσινοφίλων στη ΧΑΠ παραμένει ασαφής λόγω αντικρουόμενων ευρημάτων σε μελέτες ασθενών με σταθερή ΧΑΠ, αυξημένοι αριθμοί έχουν διαπιστωθεί τόσο στο περιφερικό αίμα όσο και στο αναπνευστικό κατά τις παροξύνσεις, συσχετίζοντας τα επίπεδά τους με τη συχνότητα των επεισοδίων [1]. Επίσης αδιευκρίνιστος

στην παθογένεση της νόσου είναι ο ρόλος των T λεμφοκυττάρων, εντούτοις τόσο στο πνευμονικό παρέγχυμα όσο και στους κεντρικούς και περιφερικούς αεραγωγούς ασθενών με ΧΑΠ παρατηρείται αύξηση του ολικού αριθμού τους, με επικράτηση του CD8⁺ υποπληθυσμού [22].

Ανεξάρτητα από τους μηχανισμούς με τους οποίους οι διάφοροι κυτταρικοί πληθυσμοί συρρέουν και αυξάνονται στο αναπνευστικό σύστημα των ασθενών με ΧΑΠ, η δράση τους ασκείται με την επακόλουθη απελευθέρωση πολλών διαμεσολαβητών φλεγμονής. Η μεγάλη ποικιλία των τελευταίων περιλαμβάνει εκτός των άλλων λιπιδικούς διαμεσολαβητές, ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, κυτταροκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες, οι οποίοι αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Αυξημένα επίπεδα προσταγλανδινών και λευκοτριενίων παρατηρούνται ως απάντηση στη δράση φλεγμονωδών κυτταροκινών, με κυρίαρχες τις προσταγλανδίνες E₂, και F_{2a} και την LT_{B4} [27]. Από το μεγάλο αριθμό των κυτταροκινών που εμπλέκονται στην παθογένεια της ΧΑΠ, οι πλέον μελετημένες είναι ο TNF-α και οι IL-1β, IL-6 και IL-18, οι οποίες συμβάλλουν στην επίταση της φλεγμονής που χαρακτηρίζει τη νόσο [28]. Αυξημένες συγκεντρώσεις χημειοκινών, όπως οι CXCL1, CCL2 [29], CXCL5, CXCL8 [30] και CCL5 (RANTES) ανευρίσκονται στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ και αυξάνονται περαιτέρω κατά τη διάρκεια επεισοδίων παρόξυνσης [31], ενεργοποιώντας και ενισχύοντας τη χημειοταξία των μονοκυττάρων και ουδετεροφίλων. Επίσης αυξημένη διαπιστώνεται η έκφραση αυξητικών παραγόντων όπως του TGF-α και κυρίως του TGF-β από τα κυψελιδικά μακροφάγα [22], ενώ αξιοσημείωτη είναι εκείνη του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor, VEGF), η οποία έχει βρεθεί

σημαντικά αυξημένη σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα, αλλά ελαττωμένη σε ασθενείς με εμφύσημα [32].

Εκτός από τη φλεγμονή, δύο ακόμη κομβικές για την παθογένεια της νόσου διεργασίες αποτελούν η δυσαναλογία πρωτεϊνών - αντιπρωτεϊνών και το οξειδωτικό στρες. Τόσο το κάπνισμα, όσο και η ίδια η φλεγμονή που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ συντείνουν στην αυξημένη παραγωγή και ενεργοποίηση πρωτεϊνών από τους ποικίλους εμπλεκόμενους κυτταρικούς πληθυσμούς και στην ταυτόχρονη απενεργοποίηση ή ελαττωμένη παραγωγή αντιπρωτεϊνών, με αποτέλεσμα την καταστροφή του συνδετικού ιστού και την εγκατάσταση εμφυσήματος. Οι κυριότερες πρωτεΐνες περιλαμβάνουν τις πρωτεΐνες σερίνης και κυστεΐνης, τις καθεψίνες E, A, L και S που προέρχονται από τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, καθώς και τις MMP-8, MMP-9 και MMP-12, ενώ οι σημαντικότεροι για την παθογένεια της νόσου αναστολείς τους περιλαμβάνουν την αντιθρυψίνη και ιστικούς αναστολείς των μεταλλοπρωτεϊνών [33].

Στη ΧΑΠ, οι ενεργοποιημένοι κυτταρικοί πληθυσμοί παράγουν ROS, καθιστώντας το επακόλουθο οξειδωτικό στρες σημαντικό παράγοντα στην παθογένεση της νόσου [34]. Κατόπιν εγκατάστασης της νόσου, η διακοπή του καπνίσματος, της κυριότερης εξωγενούς οξειδωτικής πηγής, δε φαίνεται να δρα ανασταλτικά στην οξειδωτική βλάβη [35], παραπέμποντας στην ύπαρξη ενδογενών πηγών, όπως τα μιτοχόνδρια [36]. Τα κυριότερα οξειδωτικά μόρια περιλαμβάνουν το ανιόν υπεροξειδίου (O_2^-), την ελεύθερη ρίζα υδροξυλίου (OH), το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και το υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) [34], ενισχύουν τη φλεγμονή προκαλώντας σημαντικές κυτταρικές βλάβες [37] και είναι αυξημένα

σε ασθενείς με ΧΑΠ [38], με περαιτέρω επίταση του οξειδωτικού στρες κατά τις παροξύνσεις. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις μείωσης των αντιοξειδωτικών του πνεύμονα στους ασθενείς με ΧΑΠ [39], όπως η γλουταθειόνη και οι βιταμίνες C και E, η έκφραση των οποίων υπό φυσιολογικές συνθήκες επιτείνεται ως απόκριση σε αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες.

Οι προαναφερθείσες διεργασίες οδηγούν σε υπερέκκριση βλέννης, δυσλειτουργία των κροσσών, μείωση της ροής του αέρα, υπερδιάταση, διαταραχή ανταλλαγής αερίων και πνευμονική υπέρταση, βασικές παθοφυσιολογικές διαταραχές της ΧΑΠ.

Αν και η υπερέκκριση βλέννης αποτελεί ένα από τα πλέον σημαντικά παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου [40], δεν παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς με ΧΑΠ. Εντούτοις, όταν είναι παρούσα, διαθέτει σημαντικές κλινικές επιπτώσεις για τους ασθενείς, καθώς έχει βρεθεί πως συσχετίζεται με προοδευτική και ταχεία έκπτωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας [41], μεγαλύτερο περιορισμό των δραστηριοτήτων τους, με αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής [42], πιθανώς μεγαλύτερη επίπτωση παροξύνσεων [43] και υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας [44].

Η απόφραξη των περιφερικών αεραγωγών που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ είναι αποτέλεσμα της αύξησης του όγκου των τοιχωμάτων τους η οποία αποτρέπει την πλήρη έκπτυξή τους, με αποτέλεσμα την παγίδευση του αέρα κατά την εκπνοή και τον υπεραερισμό [45]. Η υπερδιάταση επηρεάζει τις μηχανικές ιδιότητες των εισπνευστικών μυών, επιβαρύνοντας την συσπαστική τους ικανότητα, έχει συσχετισθεί με μειωμένη ανοχή στην άσκηση, αυξημένη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια και επιτείνεται κατά τις παροξύνσεις της νόσου,

οδηγώντας σε επιδεινούμενη δύσπνοια και κρίσιμη νευρομυϊκή αποδιοργάνωση του αναπνευστικού συστήματος [46]. Η διαταραχή ανταλλαγής αερίων που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ αποδίδεται κυρίως στη διαταραχή της ισορροπίας του αερισμού/ διάχυσης (V/Q) και οδηγεί σε υποξαιμία, ενώ στις βαρύτερες περιπτώσεις της νόσου μπορεί να συμβάλει στην ανάπτυξη υπερκαπνίας και χρόνιας αναπνευστικής οξέωσης [47].

Οι διαταραχές της πνευμονικής κυκλοφορίας παρατηρούνται πρώιμα, σε περιπτώσεις ήπιας ΧΑΠ και επιδεινώνονται προοδευτικά, καταλήγοντας στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης, εύρημα όψιμο και ενδεικτικό της βαρύτητας της νόσου. Η πνευμονική υπέρταση στη ΧΑΠ οφείλεται στην υποξία, η οποία οδηγεί σε αγγειοσύσπαση των μικρών πνευμονικών αρτηριών και δομικές μεταβολές οι οποίες περιλαμβάνουν υπερπλασία του έσω χιτώνα και των λείων μυϊκών ινών τους [48].

1.4 ΔΙΑΓΝΩΣΗ – ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

Η διάγνωση της ΧΑΠ παρουσιάζει σχετική δυσχέρεια η οποία προκύπτει από την απουσία διεθνώς αποδεκτού ορισμού της πάθησης, με την επακόλουθη ετερογένεια των σχετικών επιδημιολογικών μελετών, από την απουσία σπιρομετρικού ορίου αποκοπής της απόφραξης των αεραγωγών και από την ατομική διακύμανση που συχνά εμφανίζουν τα αποτελέσματα των λειτουργικών δοκιμασιών κατά την πορεία της νόσου [49]. Στα ανωτέρω προστίθεται το γεγονός ότι η μη ειδική και ήπια κατά τα αρχικά στάδια συμπτωματολογία συνήθως δε παραπέμπει στην υποψία της πάθησης, με αποτέλεσμα την καθυστερημένη διάγνωση σε μεταγενέστερα στάδια, με σοβαρότερο βαθμό απόφραξης [50].

Η εφαρμογή συγκεκριμένης τιμής λόγου δυναμικά εκπνεόμενου όγκου αέρα κατά το πρώτο δευτερόλεπτο (forced expiratory volume in the 1st second, FEV1) προς τη δυναμική ζωτική χωρητικότητα (forced vital capacity, FVC) για την επιβεβαίωση αποφρακτικού συνδρόμου, εξακολουθεί να προτείνεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, αν και υφίσταται περιορισμούς, καθώς δε λαμβάνει υπόψιν τη διακύμανση των φυσιολογικών προβλεπόμενων τιμών [51], με αποτέλεσμα τη λανθασμένη διάγνωση της ΧΑΠ σε περιπτώσεις ηλικιωμένων ατόμων [52] και την υποδιάγνωση σε άτομα ηλικίας κάτω των 45 ετών, με ήπια απόφραξη [53]. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Διεθνούς Πρωτοβουλίας για τη ΧΑΠ (Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD), οι οποίες είναι οι πλέον ευρέως υιοθετούμενες, η υποψία της ΧΑΠ είναι σκόπιμο να τίθεται σε κάθε ασθενή με δύσπνοια, χρόνια βήχα ή παραγωγή πτυέλων και/ή ιστορικό έκθεσης σε γνωστούς παράγοντες κινδύνου, με τη διάγνωση να επιβεβαιώνεται κατόπιν λειτουργικού ελέγχου του ασθενούς από τον οποίο προκύπτει αποφρακτικό πρότυπο, με τιμή λόγου FEV1/FVC < 70, κατόπιν βρογχοδιαστολής, [1].

Πέραν της διάγνωσης, η σπιρομέτρηση η οποία πρέπει να διενεργείται κατόπιν βρογχοδιαστολής ώστε να αποφεύγεται η διακύμανση των αποτελεσμάτων, είναι χρήσιμη και για την ταξινόμηση της βαρύτητας της ΧΑΠ σε τέσσερα στάδια. Εντούτοις, καθώς σύμφωνα με τα συμπεράσματα αρκετών πολυκεντρικών μελετών τα δεδομένα σπιρομέτρησης δεν είναι σε θέση να προβλέψουν με επαρκή αξιοπιστία το βαθμό δύσπνοιας, την ποιότητα ζωής και τη συχνότητα των παροξύνσεων των ασθενών [54], η ολοκληρωμένη εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και κατ' επέκταση η επιλογή εξατομικευμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων είναι

εφικτή μόνο με το συνδυασμό των δεδομένων λειτουργικού ελέγχου με τη συμπτωματολογία, το ιστορικό, την πιθανότητα παροξύνσεων και τις συνοσηρότητες των ασθενών.

Δεδομένου ότι η δύσπνοια αποτελεί κυρίαρχο σύμπτωμα των ασθενών με ΧΑΠ, έχει προταθεί η χρήση κλιμάκων αξιολόγησής της [55], όπως η τροποποιημένη κλίμακα του ιατρικού συμβουλίου ερευνών της Μεγάλης Βρετανίας (modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC), η οποία είναι εύχρηστη στην καθημερινή ιατρική πράξη και συσχετίζεται ικανοποιητικά με το επίπεδο υγείας και παραμέτρους πρόγνωσης των ασθενών [56]. Εντούτοις, η ποσοτικοποίηση ενός επιμέρους συμπτώματος δεν είναι εφικτό να εκφράσει ικανοποιητικά το συνολικό φορτίο της νόσου και για το λόγο αυτό συστήνεται η εφαρμογή πληρέστερων κλιμάκων αξιολόγησης της συνολικής ποιότητας ζωής των ασθενών, οι οποίες συνδυάζουν επιπρόσθετες παραμέτρους, όπως το σχετικό με αναπνευστικά νοσήματα ερωτηματολόγιο του νοσοκομείου Saint George (Saint George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) [57] και το απλούστερο για καθημερινή χρήση ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της ΧΑΠ (COPD Assessment Test, CAT) [58].

Παράλληλα, η συχνότητα τόσο των παροξύνσεων όσο και των σχετιζόμενων με αυτές νοσηλειών φαίνεται πως συσχετίζεται με την επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας [59], την πρόγνωση και τη θνησιμότητα των ασθενών [60]. Επιπροσθέτως οι ασθενείς με ΧΑΠ διαθέτουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης συνοδών παθήσεων [61], οι οποίες συχνά προϋπάρχουν της διάγνωσης, ανεξαρτήτως του βαθμού απόφραξης των αεραγωγών [62] και οι οποίες επηρεάζουν σημαντικά την πρόγνωση [63].

Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, είναι εμφανής η ανάγκη υιοθέτησης πληρέστερων αλγορίθμων αξιολόγησης του φορτίου της ΧΑΠ, οι οποίοι να είναι σε θέση να ενσωματώνουν την πολυπλοκότητα έκφρασης της νόσου σε ατομικό επίπεδο. Για το λόγο αυτό, το 2011 η GOLD πρότεινε ένα συνδυαστικό σύστημα εκτίμησης της ΧΑΠ, το οποίο συνεκτιμούσε τη βαρύτητα των συμπτωμάτων των ασθενών κατά mMRC ή CAT και τον κίνδυνο παροξύνσεων, μαζί με τον FEV1, κατατάσσοντάς τους σε τέσσερις κατηγορίες βαρύτητας, A, B, C και D. Δεδομένης της μη γραμμικής σχέσης της έκπτωσης του FEV1 με τη συμπτωματολογία των ασθενών, καθώς και του ρόλου των παροξύνσεων στη φυσική πορεία της ΧΑΠ, η συνδυαστική αυτή μεθοδολογία ταξινόμησης εφαρμόστηκε ευρέως [64], με πιο πρόσφατη την αναθεώρηση του 2017 [1].

1.5 ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΧΑΠ

Η ΧΑΠ συνοδεύεται από συχνά επεισόδια παροξύνσεων, οι οποίες ορίζονται ως οξεία επιδείνωση της συμπτωματολογίας που χρήζει τροποποίησης της συνηθισμένης φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς. Οι παροξύνσεις αποτελούν σημαντικά γεγονότα κατά τη φυσική πορεία της νόσου, λόγω του αρνητικού τους αντικτύπου στην πρόγνωση των ασθενών, αλλά και στην επιδημιολογία της πάθησης, καθώς συμβάλλουν όχι μόνο στην αύξηση της νοσηρότητας και θνησιμότητας, αλλά και των οικονομικών δαπανών για την αντιμετώπισή τους [65].

1.5.1 ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Αν και η ακριβής αιτιολογία παραμένει άγνωστη σε αρκετές περιπτώσεις, οι ιοί, τα βακτήρια, αλλά και αρκετά μη μολυσματικά αίτια αποτελούν τους συνηθέστερους εκλυτικούς παράγοντες των επεισοδίων παρόξυνσης της ΧΑΠ.

Δεδομένα από βρογχοσκοπικές μελέτες έχουν ενοχοποιήσει τις βακτηριακές λοιμώξεις για την εκδήλωση σχεδόν 50% των περιπτώσεων παρόξυνσης ΧΑΠ, με συχνότερα απομονούμενους μικροοργανισμούς τους *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* και τον *Streptococcus pneumoniae* [66]. Τα βακτήρια αυτά, είναι δυνατό να αποικίζουν το ανώτερο αναπνευστικό υγιών ατόμων, σε ασθενείς με ΧΑΠ όμως προσβάλουν εξίσου το κατώτερο αναπνευστικό προκαλώντας τόσο τοπικές όσο και συστηματικές λοιμώξεις. Η μόλυνση από ένα νέο μικροβιακό στέλεχος έχει συσχετισθεί με διπλάσιο κίνδυνο παρόξυνσης [67] και φαίνεται πως αποτελεί ένα από τα πρωταρχικά γεγονότα τα οποία θα οδηγήσουν στην εκδήλωσή της, συνήθως εντός 4-8 εβδομάδων [65]. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ξενιστού και βακτηριακού παθογόνου, βάσει των οποίων καθορίζεται η έκβαση της μόλυνσης, είναι περίπλοκες, σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονής [68] και οξειδωτικού στρες [69] που παρατηρούνται σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και διαμεσολαβούνται, μεταξύ άλλων, από T λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα και ηωσινόφιλα, CXCL8, TNF-α, τρυπτάση, ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη, CCL5, γλουταθειόνη, συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου και μυελοϋπεροξειδάση [66].

Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ προκαλούνται επίσης από ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος των ασθενών, με συνηθέστερες εκείνες που προκαλούνται από ρινοϊούς, τον αναπνευστικό συγκυτιακό ιό και τον ιό της γρίπης [70]. Η παρουσία ιογενούς λοίμωξης του αναπνευστικού έχει συσχετισθεί με βαρύτερες παροξύνσεις και μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι την ανάρρωση [71], σε σχέση με εκείνες βακτηριακής αιτιολογίας [72]. Οι ιογενείς λοιμώξεις συσχετίζονται με αυξημένα επίπεδα ουδεροφίλων και ηωσινοφίλων στα πτύελα [73], ενώ εντύπωση προκαλεί η αυξημένη επιρρέπεια των ασθενών με συχνές παροξύνσεις στην εκδήλωση ιογενών συνδρομών του αναπνευστικού, ένας φαύλος κύκλος που ενδεχομένως συντηρείται από την υπερέκφραση του διακυτταρικού μορίου προσκόλλησης (Intercellular Adhesion Molecule, ICAM)- 1 που πιθανώς χαρακτηρίζει αυτή την κατηγορία ασθενών [74].

Πέραν των μολυσματικών παραγόντων, οι παροξύνσεις της ΧΑΠ είναι δυνατό να προκληθούν κατόπιν έκθεσης σε κοινά περιβαλλοντικά ερεθίσματα. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν καταδείξει την αύξηση της συχνότητας νοσηλειών λόγω παρόξυνσης παράλληλα με την αύξηση των επιπέδων παραγόντων ατμοσφαιρικής ρύπανσης, όπως το διοξείδιο του αζώτου, το διοξείδιο του θείου, το όζον και τα μικροσωματίδια [75], ενώ την ίδια συνέπεια φαίνεται πως επιφέρει και η πτώση της θερμοκρασίας, προφανώς λόγω της αυξημένης επιρρέπειας σε ιογενείς λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, από την οποία συνοδεύεται [76].

1.5.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Τόσο σε κυτταρικό όσο και σε μοριακό επίπεδο, αν και οι εμπλεκόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί δεν είναι πλήρως κατανοητοί, φαίνεται πως η εκδήλωση των παροξύνσεων μπορεί να αποδοθεί στην περαιτέρω επιδείνωση της ήδη υπάρχουσας φλεγμονής, λόγω έκθεσης σε λοιμογόνους ή μη εκλυτικούς παράγοντες.

Ανεξαρτήτως αιτιολογικού παράγοντα, στα δείγματα βρογχικών βιοψιών ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ ανευρίσκονται αυξημένοι αριθμοί ουδετεροφύλων [77] και ηωσινοφύλων [78] σε σχέση με τη σταθερή νόσο, που αποδίδονται εν μέρει στα αυξημένα επίπεδα κυτταροκινών όπως των TNF- α , CXCL5, CXCL8, IL-6 και LTB4 [79], ενώ στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών, ιδίως σε περιπτώσεις ιογενούς αιτιολογίας, παρατηρείται αυξημένη έκφραση της χημειοκίνης CCL5 η οποία δρα συνεργικά με τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα, με στόχο την απόπτωση των προσβεβλημένων κυττάρων [80], καθώς και αυξημένα επίπεδα της MMP6 με παράλληλη ελάττωση του αναστολέα της [81]. Η αύξηση αυτή της ελαστόλυσης ευθύνεται για την επακόλουθη ιστική καταστροφή που χαρακτηρίζει τις παροξύνσεις και η οποία αντανακλάται από την αυξημένη έκκριση δεσμοσίνης στα ούρα.

Η ενεργοποίηση των κυτταρικών πληθυσμών που προαναφέρθηκαν και η ιστική καταστροφή έχουν ως επακόλουθο την απελευθέρωση ROS και την επίταση του οξειδωτικού στρες. Ενδεικτική της τελευταίας είναι η αύξηση των εκπνεόμενων H₂O₂ και NO, η οποία έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ [82]. Οι οξειδωτικές και φλεγμονώδεις διεργασίες αλληλοτροφοδοτούνται, συμβάλλοντας κατ' αυτό τον τρόπο στην καθυστερημένη

ανάρρωση των ασθενών και στη μειωμένη ανταπόκρισή τους στην αγωγή με κορτικοστεροειδή [79].

1.5.3 ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Η διάγνωση των παροξύνσεων της ΧΑΠ τίθεται κλινικά, επί εμμένουσας επιδείνωσης της συμπτωματολογίας των ασθενών, πέραν της αναμενόμενης καθημερινής της διακύμανσης [83]. Η κλινική εικόνα των ασθενών παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια, τόσο στη συμπτωματολογία όσο και στη διάρκεια αυτής, με αποτέλεσμα ένα ποσοστό των παροξύνσεων να παραμένουν αδιάγνωστες και η καταγεγραμμένη επίπτωσή τους να ποικίλλει ανάλογα με την εκάστοτε διαγνωστική προσέγγιση. Η πλειοψηφία πάντως των ασθενών παρουσιάζει παρόμοια συμπτώματα με εκείνα της σταθερής νόσου, με μεγαλύτερη βαρύτητα. Προεξάρχοντα είναι η επιδείνωση της δύσπνοιας, η αύξηση του βήχα και του όγκου των πτυέλων, καθώς και η μεταβολή του χαρακτήρα των τελευταίων [1], ενώ μπορεί να συνυπάρχουν συμπτώματα χαρακτηριστικά των συνοσηροτήτων των ασθενών ή του εκλυτικού παράγοντα της παρόξυνσης [83]. Για λόγους σαφήνειας, έχει προταθεί η χρήση διαγνωστικού αλγορίθμου ο οποίος περιλαμβάνει μείζονα και ελάσσονα συμπτώματα, βάσει του οποίου η παρουσία δύο μείζονων ή ενός μείζονος και ενός ελάσσονος συμπτώματος επί τουλάχιστον δύο συνεχόμενες ημέρες θέτει τη διάγνωση [71], η χρησιμότητα του οποίου όμως παραμένει αδιευκρίνιστη,

Η εκτίμηση της βαρύτητας της παρόξυνσης είναι σημαντική, καθώς όχι μόνο κατευθύνει τη θεραπευτική στρατηγική, αλλά συχνά συσχετίζεται και με την έκβασή της. Για το λόγο αυτό

έχουν διαμορφωθεί αρκετές κλίμακες ταξινόμησης βαρύτητας, όπως τα κριτήρια Anthonisen [84] που χρησιμοποιούνται έως σήμερα, τα οποία κατατάσσουν τις παροξύνσεις βάσει συμπτωμάτων σε τρεις κατηγορίες βαρύτητας (Πίνακας 2), καθώς και το σύστημα ταξινόμησης που προτείνεται από τις Καναδικές κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης των παροξύνσεων χρόνιας βρογχίτιδας, σύμφωνα με το οποίο οι ασθενείς ταξινομούνται σε τέσσερις ομάδες βαρύτητας και κινδύνου μη ανταπόκρισης στη θεραπεία πρώτης γραμμής [85].

Πίνακας 2. Κριτήρια ταξινόμησης βαρύτητας παροξύνσεων ΧΑΠ [84]

Στάδιο	Περιγραφή συμπτωμάτων
1	Αύξηση όγκου πτυέλων, αύξηση πυώδους χαρακτήρα πτυέλων, αύξηση δύσπνοιας
2	Οποιαδήποτε δύο από τα ανωτέρω
3	Οποιοδήποτε από τα ανωτέρω, σε συνδυασμό με ένα από τα ακόλουθα: λοίμωξη ανωτέρου αναπνευστικού διάρκειας 5 ημερών, πυρετός, αύξηση συριγμού, αύξηση βήχα, αύξηση καρδιακής ή αναπνευστικής συχνότητας σε ποσοστό >20% της βασικής

Αν και αυτά τα συστήματα ταξινόμησης έχουν συμβάλει στην επιλογή κατάλληλα εξατομικευμένης αντιμικροβιακής αγωγής, δεν έχουν επιτύχει την ολοκληρωμένη εκτίμηση του ατομικού κινδύνου των ασθενών και την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην αντιμικροβιακή αγωγή [83]. Για το λόγο αυτό, η GOLD προτείνει ένα απλοποιημένο σύστημα ταξινόμησης σε τρία επίπεδα βαρύτητας, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία και τη χρήση των υπηρεσιών υγείας [1]: «Ήπιες» όταν αντιμετωπίζονται με βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης, «Μέτριας βαρύτητας» όταν αντιμετωπίζονται με βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης και/ή κορτικοστεροειδή και «Σοβαρές» όταν ο ασθενής χρήζει νοσηλείας ή αντιμετώπισης στο τμήμα επειγόντων περιστατικών.

1.5.4 ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ

Η διάρκεια ενός επεισοδίου παρόξυνσης συνήθως κυμαίνεται από επτά έως δέκα ημέρες, εντούτοις για ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών η πλήρης αποδρομή μπορεί να επέλθει μετά από διάστημα μεγαλύτερο των δύο μηνών [71]. Βραδύτερη αποδρομή της παρόξυνσης συνήθως συνεπάγεται ταχύτερη εξέλιξη της ΧΑΠ και αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης νέων επεισοδίων [86], ενώ από την άλλη φαίνεται πως η συχνότητα των επεισοδίων αυξάνεται καθώς η νόσος επιδεινώνεται. Παρά το γεγονός αυτό, οι παράγοντες που ευθύνονται για τη συχνότητα εμφάνισης παροξύνσεων δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί, καθώς φαίνεται πως αυτή αποτελεί, τουλάχιστον εν μέρει, ανεξάρτητο φαινόμενο κατά τη φυσική πορεία της νόσου.

Οι ασθενείς με συχνές παροξύνσεις φαίνεται πως είναι επιρρεπείς στην εμφάνισή τους, ανεξάρτητα από τη βαρύτητα της νόσου όπως ορίζεται κατά GOLD βάσει των δεδομένων της λειτουργικής εκτίμησης του αναπνευστικού [87]. Το γεγονός αυτό είναι ενδεικτικό ενός διακριτού φαινοτύπου ασθενών, με ΧΑΠ μέτριας έως σοβαρής βαρύτητας, οι οποίοι παρουσιάζουν συχνότερες παροξύνσεις από τους υπολοίπους, η συχνότητα των οποίων αυξάνει προοδευτικά καθώς η νόσος εξελίσσεται.

Ο όρος «συχνοί παροξυντές» εμφανίστηκε στη βιβλιογραφία για πρώτη φορά το 1998 σε μία μελέτη η οποία διερευνούσε την επίδραση των παροξύνσεων στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ [88] και περιέγραφε ασθενείς με ≥ 3 επεισόδια ανά έτος, οι οποίοι παρουσίαζαν χειρότερη ποιότητα ζωής και επιπλέον διέθεταν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης μελλοντικών επεισοδίων έναντι των υπολοίπων. Επιπροσθέτως, οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονταν από βαρύτερη νόσο, με ταχύτερη εξέλιξη και δυσμενέστερη πρόγνωση [89]. Από την πρώτη εκείνη αναφορά, η ερευνητική δραστηριότητα γύρω από τους παράγοντες που καθορίζουν τη συχνότητα των παροξύνσεων [90] και τις επιδράσεις τους στη φυσική ιστορία της ΧΑΠ [91] έχει ενταθεί, με τα συμπεράσματα όμως για την επιδημιολογία και τα χαρακτηριστικά των ασθενών με συχνές παροξύνσεις να παραμένουν αντικρουόμενα. Σ' αυτό έχει συμβάλει η απουσία κοινώς αποδεκτού ορισμού του φαινοτύπου, απόρροια της ανάλογης ετερογένειας που χαρακτηρίζει τον ορισμό των παροξύνσεων. Στη μελέτη ECLIPSE, το 60% των ασθενών με τουλάχιστον δύο παροξύνσεις ανά έτος παρουσίαζαν ανάλογο αριθμό επεισοδίων κατά το επόμενο έτος παρακολούθησης, με τη συχνότητα να παραμένει σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης [92]. Κατά συνέπεια, το συγκεκριμένο κατώφλι των δύο

παροξύνσεων τείνει να έχει υιοθετηθεί από την πλειονότητα των ερευνητών ως ορισμός του φαινοτύπου [93] και περιλαμβάνεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD.

Λόγω της κλινικής σημασίας του φαινοτύπου, πολλές μελέτες έχουν επιχειρήσει τη διερεύνηση των κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με συχνές παροξύνσεις, με απώτερο στόχο την περιγραφή σημαντικών παραγόντων πρόβλεψης του φαινοτύπου. Το ιστορικό προηγούμενων επεισοδίων, αν και όχι γενικευμένα αποδεκτό [89], φαίνεται πως αποτελεί τον πλέον αξιόπιστο παράγοντα πρόβλεψης του ατομικού κινδύνου εμφάνισης συχνών παροξύνσεων [94]. Επιπροσθέτως, ως πιθανές κλινικές προβλεπτικές παράμετροι έχουν αναγνωριστεί μεταξύ άλλων η κατηγοριοποίηση βάσει mMRC κλίμακας, η FVC [95], η κατάταξη στην κλίμακα SGRQ σε συνδυασμό με τη λήψη κορτικοστεροειδών [96], το γυναικείο φύλο, η πρώην καπνιστική συνήθεια [97], η βαρύτητα απόφραξης βάσει FEV1 [98], η καθημερινή απόχρεμψη, η μεγαλύτερη διάρκεια νόσου και το ιστορικό νοσηλείας για παρόξυνση [99]. Είναι εμφανής η σχετική ασυμφωνία των ευρημάτων της ερευνητικής δραστηριότητας γύρω από την αιτιολογία, τη σταθερότητα στο χρόνο και τον επιπολασμό του φαινοτύπου και αποδίδεται στην απουσία κοινώς αποδεκτού ορισμού της παρόξυνσης, τις μεθοδολογικές διαφορές μεταξύ των μελετών και τους διαφορετικούς υπό μελέτη πληθυσμούς. Παρά τα αντικρουόμενα συμπεράσματα όμως και αναγνωρίζοντας την κλινική σημασία του φαινοτύπου, η GOLD έχει ενσωματώσει τη συχνότητα των παροξύνσεων στο συνδυαστικό σύστημα εκτίμησης της ΧΑΠ, η εφαρμογή της αναθεωρημένης εκδοχής του οποίου συστήνεται έως και σήμερα [1].

2. ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

2.1 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ

Το ενδοθήλιο, μία μονή στοιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων, αποτελεί την εσωτερική επένδυση των αγγείων, η οποία λειτουργεί ως ένας ημιδιαπερατός φραγμός μεταξύ του υπενδοθηλίου και των συστατικών του αίματος και της λέμφου. Στους ενήλικες, η στοιβάδα αυτή αριθμεί, κατά προσέγγιση 10^{13} κύτταρα, με συνολικό βάρος μεγαλύτερο του 1 Kg [100]. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι δυναμικές δομικές μονάδες με σύνθετες λειτουργίες, κυρίως λόγω έκκρισης ενός μεγάλου αριθμού ουσιών με αυτοκρινείς, παρακρινείς και ενδοκρινείς δράσεις, καθιστώντας το ενδοθήλιο σημαντικό όχι μόνο δομικά, αλλά και λόγω της συμμετοχής του σε πλήθος παθοφυσιολογικών διεργασιών [101], οι κυριότερες των οποίων θα αναφερθούν στη συνέχεια.

Πέραν του ρόλου του στην εκλεκτική μεταφορά μακρομοριακών ενώσεων όπως η γλυκόζη και τα αμινοξέα από την κυκλοφορία του αίματος στον υπενδοθηλιακό χώρο, προς απάντηση των μεταβολικών αναγκών των γειτονικών ιστών [102], το ενδοθήλιο εκκρίνει ένα σύνολο ουσιών με αγγειοδιασταλτικές και αγγειοσυσπαστικές ιδιότητες, οι οποίες, ευρισκόμενες σε δυναμική ισορροπία, ρυθμίζουν τον αγγειακό τόνο [103]. Μεταξύ αυτών συγκαταλέγονται το NO, η προστακυκλίνη, η ενδοθηλίνη, η αγγειοτενσίνη II και η θρομβοξάνη A₂.

Παράλληλα, λόγω της στρατηγικής του ανατομικής θέσης, το ενδοθήλιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην άμυνα του οργανισμού και τη ρύθμιση της φλεγμονής. Μέσω της

έκκρισης κυτταροκινών, αλλά και της απάντησης σε αυτές, καθώς και της έκφρασης επιφανειακών μορίων προσκόλλησης, επιτυγχάνει τη ρύθμιση ποικίλων ανοσιακών και φλεγμονωδών διεργασιών [100]. Το ευρύ φάσμα των κυτταροκινών οι οποίες εκκρίνονται από ή δρουν στο ενεργοποιημένο αγγειακό ενδοθήλιο περιλαμβάνει τις TNF- α , CXCL1, CXCL8, CXCL1 και fractalkine. Οι κυτταροκίνες υπερπαράγονται σε περιοχές ενδοθηλιακής βλάβης και σε εστίες φλεγμονής και ασκούν τη δράση τους σε διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς [104], με κυρίαρχο όμως ρόλο στην αύξηση της έκφρασης ενδοθηλιακών μορίων προσκόλλησης, στη χημειοταξία και μετανάστευση των λευκοκυττάρων δια μέσου του αγγειακού τοιχώματος και στην υπερπαραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης [100].

Βασική φυσιολογική λειτουργία του ενδοθηλίου αποτελεί επίσης η ενίσχυση της αιματικής ροής, παρέχοντας μία αντιθρομβωτική επιφάνεια η οποία αναστέλλει την αιμοπεταλιακή συγκόλληση και πήξη του αίματος και διατηρώντας την ισορροπία μεταξύ θρομβωτικών και αντιθρομβωτικών μηχανισμών [101]. Οι αντιθρομβωτικές ιδιότητες των ενδοθηλιακών κυττάρων απορρέουν κυρίως από την ικανότητά τους να ελέγχουν την παραγωγή και ενεργότητα της θρομβίνης, σημαντικού παράγοντα ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, ενζύμων και συμπαραγόντων του καταρράκτη της πήξης [105]. Αυτό επιτυγχάνεται, εκτός των άλλων, τόσο μέσω των γλυκοζαμινογλυκανών θειϊκής ηπαράνης και θειϊκής δερματάνης του ενδοθηλίου που ενισχύουν τη δράση της αντιθρομβίνης III (antithrombin III, ATIII) [106], όσο και μέσω της έκφρασης από αυτό ουσιών όπως ο αναστολέας του ιστικού παράγοντα (tissue factor pathway inhibitor, TFPI), η θρομβομοντουλίνη και ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, ενώ η συσσώρευση και συγκόλληση των αιμοπεταλίων αναστέλλονται μέσω παραγωγής NO και προσταγλανδινών [107].

Σημαντικό ρόλο του ενδοθηλίου αποτελεί επίσης η ρύθμιση της αγγειογένεσης, μίας ουσιαστικής για τη φυσιολογική ανάπτυξη και επιδιόρθωση των ιστών διεργασίας [108], η απορρύθμιση της οποίας εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια ποικίλων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων των κακοηθειών [109]. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα, επί καταστάσεων που επιβάλλουν αγγειακή αναδιαμόρφωση, ενεργοποιούνται ως απόκριση σε αγγειογενετικούς παράγοντες, οι οποίοι αποδεσμεύονται από τους γεινιάζοντες υποξικούς ιστούς. Αρχικά, οι συνδέσεις μεταξύ ενδοθηλιακών κυττάρων υφίστανται χαλάρωση και η βασική μεμβράνη του υπάρχοντος αγγείου αποικοδομείται, διαδικασία διαμεσολαβούμενη από την αγγειοποιητίνη 2, καθεψίνες, πρωτεϊνάσες, ενεργοποιητές του πλασμινογόνου, μεταλλοπρωτεϊνάσες και τους αναστολείς τους [110,111]. Υπό την επίδραση των πρωτεϊνών απελευθερώνονται ποικίλοι αυξητικοί παράγοντες με αγγειογενετικές ιδιότητες, όπως ο αυξητικός παράγοντας ινοβλαστών-2 (fibroblast growth factor-2, FGF-2), ο TGF-β, ο αγγειακός VEGF, ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) και ο TNF-α, καθώς και οι αναστολείς τους, με συνέπεια τον πολλαπλασιασμό και επέκταση του αγγείου [112]. Μεταξύ των ανωτέρω αυξητικών παραγόντων, ο VEGF διαδραματίζει κεντρικό ρόλο, τόσο ως βασικός ρυθμιστής της αγγειογένεσης, όσο και ως παράγοντας επιβίωσης των νεοσχηματιζόμενων αγγείων [113,114].

2.2 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Ως ενδοθηλιακή δυσλειτουργία ορίζεται η αδυναμία του ενδοθηλίου να επιτελέσει επαρκώς τις βασικές φυσιολογικές του λειτουργίες και θεωρείται συνέχεια της υπέρμετρης ενδοθηλιακής ενεργοποίησης [115]. Η τελευταία αποτελεί το σύνολο των μεταβολών που

χαρακτηρίζουν τη μετάβαση του ενδοθηλίου από ένα σταθερό σε ένα δραστήριο φαινότυπο οποίος επιτρέπει την ανάληψη από αυτό νέων λειτουργιών, κυρίως σχετιζόμενων με τη φλεγμονή και την αιμόσταση, στα πλαίσια της άμυνας του οργανισμού [116]. Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, ως απόκριση σε φλεγμονώδη ερεθίσματα παράγουν αγγειοδιασταλτικούς παράγοντες, με κυριότερο την προστακυκλίνη, υποβοηθώντας τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων στα σημεία της φλεγμονής και εκφράζουν μόρια προσκόλλησης παράλληλα με την έκκριση ενεργοποιητών όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης αιμοπεταλίων (platelet activating factor, PFA) και χημειοκίνες, ενισχύοντας τη διαδικασία προσκόλλησης και διαπίδυσης. Επίσης, διευρύνουν τις δια-ενδοθηλιακές συνδέσεις επιτρέποντας την εξαγγείωση πρωτεϊνών του πλάσματος, όπως το ινωδογόνο, με αποτέλεσμα τη δομική στήριξη των λευκοκυττάρων και συνθέτουν ιστικό παράγοντα, προάγοντας ενεργά την έναρξη τοπικής θρόμβωσης με στόχο την περιχαράκωση της φλεγμονής [117].

Η μετάπτωση από μία φυσιολογική σε μία ανεξέλεγκτη ενδοθηλιακή ενεργοποίηση εξαρτάται από τη φύση, την ένταση, τη διάρκεια και το συνδυασμό των υπεύθυνων προφλεγμονωδών ερεθισμάτων, με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία να αποτελεί συνέπεια της επερχόμενης ενδοθηλιακής κυτταρικής βλάβης. Μεταξύ των περίπλοκων μηχανισμών που εμπλέκονται στην εγκατάσταση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας κομβικό ρόλο διαδραματίζει το οξειδωτικό στρες στο οποίο υποβάλλεται το ενδοθήλιο, από την έκθεση σε ελεύθερες ρίζες. Βασικό σημείο σε αυτή τη διαδικασία αποτελεί η μεταστροφή από μία διαμεσολαβούμενη από το NO ρύθμιση της κυτταρικής ομοιόστασης σε μία πραγματοποιούμενη από υπεροξειδία σειρά κυτταρικών λειτουργιών. Οι ROS, παρουσία υπεροξειδικής δισμουτάσης οδηγούν στην παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου, το οποίο, όπως και το NO, έχει τη δυνατότητα

διάχυσης δια μέσου των κυττάρων και, κατόπιν αλληλεπίδρασης με υπομονάδες κυστεΐνης, τροποποίησης της δομής πρωτεϊνών [118], μέσω διαφορετικών όμως σηματοδοτικών συστημάτων. Σημαντική συνέπεια αποτελεί η μείωση παραγωγής NO από τη συνθετάση του NO με την αύξηση παραγωγής υπεροξειδίων από το ένζυμο, η μείωση της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών ενζύμων, η επίταση του οξειδωτικού κυτταρικού στρες, η αύξηση της προσκολλητικότητας των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο και η ενεργοποίηση των οδών απόπτωσης και κυτταρικού θανάτου [115,119,120].

Όταν η παρατεταμένη έκθεση σε βλαπτικά ερεθίσματα εξαντλήσει τις αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις εφεδρείες των κυττάρων, το δυσλειτουργικό ενδοθήλιο είναι δυνατό να απωλέσει τη δομική του ακεραιότητα, με αποτέλεσμα την αποκόλλησή του από το αγγειακό τοίχωμα και τη διοχέτευση ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων στην κυκλοφορία [121]. Η αποκόλληση των ενδοθηλιακών κυττάρων αποκαλύπτει τμήματα της πλούσιας σε κολλαγόνο βασικής στιβάδας των αγγείων, παρέχοντας μια επιφάνεια ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα τη θρόμβωση [122]. Σε αυτή τη διαδικασία συμβάλλει επίσης η αυξημένη σύνθεση και η αυξημένη αποδέσμευση ιστικού παράγοντα από το ενεργοποιημένο και δυσλειτουργικό ενδοθήλιο αντίστοιχα [123]. Η απώλεια της ενδοθηλιακής δομικής ακεραιότητας είναι, πέραν της έκτασης της βλάβης, αποτέλεσμα της αδυναμίας επαρκούς ενδογενούς επιδιόρθωσης στα πλαίσια της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας. Ως βασικός μηχανισμός συντήρησης των ενδοθηλιακών κυττάρων έχει περιγραφεί η διαφοροποίηση σε ώριμα κύτταρα με ενδοθηλιακούς χαρακτήρες, του κυκλοφορούντος πληθυσμού προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων [124], η κινητοποίηση και διαφοροποίηση των οποίων φαίνεται πως

παραβλάπτονται από το αυξημένο οξειδωτικό στρες το οποίο χαρακτηρίζει τις καταστάσεις ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [125,126].

2.3 ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΧΑΠ

Η φυσική πορεία της ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από επιπλοκές και συνοσηρότητες από πολλά οργανικά συστήματα, με συνηθέστερες εκείνες από το καρδιαγγειακό. Οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων, τα οποία είναι υπεύθυνα για σημαντικό ποσοστό της θνησιμότητας της νόσου [127] και ο βαθμός έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγοντας εμφάνισής τους [128], καταδεικνύοντας μια πιθανή αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ απόφραξης των αεραγωγών και αγγειακής νόσου. Εκτός από δομικές μεταβολές, το ενδοθήλιο των πνευμονικών αγγείων των ασθενών με ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από λειτουργικές διαταραχές, όπως αυτό φαίνεται σε μελέτες εξαρτώμενης από το ενδοθήλιο και διαμεσολαβούμενης από το NO αγγειοδιαστολής [129] [130]. Από μελέτες σε πειραματόζωα έχει προκύψει πως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία παρατηρείται επί έκθεσης στον καπνό του τσιγάρου προ της εμφάνισης εμφυσήματος, εύρημα το οποίο είναι ενδεικτικό του πιθανού ρόλου της στην παθογένεση της νόσου [131]. Επιπροσθέτως, η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου φαίνεται πως συσχετίζεται με τη βαρύτητα της ΧΑΠ [132], συμβαδίζει με τον FEV1 [133] και την πρόγνωση των ασθενών [134], ενώ παράλληλα επιτείνεται κατά τις παροξύνσεις [135] και πιθανώς σχετίζεται με τη συχνότητά τους [136].

2.3.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΘΗΛΙΟΥ ΣΤΗ ΧΑΠ

Αν και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ και πιθανώς ευθύνεται για τις σημαντικές καρδιαγγειακές συνοσηρότητες της πάθησης, η απουσία μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών δεν έχει επιτρέψει μέχρι στιγμής την απόλυτη αιτιολογική συσχέτιση μεταξύ των δύο καταστάσεων. Εντούτοις, το αγγειακό δίκτυο των αεραγωγών επενδύεται από μία συνεχή στιβάδα ενδοθηλιακών κυττάρων συνολικής επιφάνειας 90 m², με κρίσιμο ρόλο στην ανταλλαγή αερίων [137] και οι μεταβολές στους λειτουργικούς και μοριακούς χαρακτήρες του είναι σημαντικές για την παθοφυσιολογία των παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος και παρέχουν τη βάση υποστήριξης ενός πιθανού αιτιολογικού ρόλου στη ΧΑΠ.

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από επίταση της μεταναστευτικής δραστηριότητας των λευκοκυττάρων, μια διαδικασία στην οποία το ενδοθήλιο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και η οποία εκφράζεται μέσω των διαλυτών μορίων προσκόλλησης, τα οποία είναι δυνατό να προσδιορισθούν αξιόπιστα στην κυκλοφορία των ασθενών [138]. Η υπερέκφραση της λευκοκυτταρικής MAC 1 ιντεγκρίνης όσο και του ενδοθηλιακού προσδέτη της, του ICAM 1 και των P και E σελεκτινών έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με ΧΑΠ [139], συσχετίζονται αρνητικά με την αναπνευστική τους λειτουργία [140] και πιθανώς αντανακλούν τα αυξημένα επίπεδα φλεγμονής, αλλά και τη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου [141], που χαρακτηρίζουν την πάθηση.

Η ελαττωμένη αγγείωση των κυψελίδων που παρατηρείται στη ΧΑΠ θεωρείται εν μέρει υπεύθυνη για την ανάπτυξη του εμφυσήματος και των αλλοιώσεων των μικρών αεραγωγών και έχει αποδοθεί στα αυξημένα επίπεδα ενδοθηλιακής απόπτωσης που χαρακτηρίζουν την πάθηση [142]. Την υπόθεση αυτή υποστηρίζουν ευρήματα αυξημένων επιπέδων αποπτωτικών ενδοθηλιακών κυττάρων στον πνεύμονα ασθενών με ΧΑΠ [143], καθώς και κατάτμησης του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος του πυρήνα τους [144]. Μεταξύ των πιθανών υπεύθυνων παραγόντων για την ανάπτυξη ενδοθηλιακής απόπτωσης στη ΧΑΠ, έχουν προταθεί μηχανισμοί όπως η αναστολή του VEGF [145] και ανεπάρκεια της A1 αντιθρυψίνης, η οποία αναστέλλει in vivo τη δραστηριότητα των υπεύθυνων για την ενδοθηλιακή απόπτωση κασπασών [146], ενώ από μελέτες έχουν καταδειχθεί μεταβολές της ενδοθηλιακής γονιδιακής έκφρασης, με κυρίαρχη τη μείωση έκφρασης των σχετιζόμενων με την αγγειογένεση γονιδίων [147].

Πέραν των αυξημένων επιπέδων απόπτωσης, ο πνευμονικός ιστός των ασθενών με ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από υψηλό βαθμό ενδοθηλιακής κυτταρικής γήρανσης, μία διαδικασία κατά την οποία τα κύτταρα, αν και μεταβολικώς ενεργά, δεν υφίστανται κυτταρική διαίρεση και η οποία αποδίδεται στη βράχυνση του τελομερούς άκρου των χρωμοσωμάτων τους. Στη ΧΑΠ, τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαθέτουν μειωμένη δραστηριότητα τελομεράσης και βραχύτερα τελομερή [148], ενώ σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες κυτταρικής γήρανσης πιθανώς αποτελούν το οξειδωτικό στρες και ο καπνός του τσιγάρου. Τα γηρασμένα ενδοθηλιακά κύτταρα εκκρίνουν αυξημένα επίπεδα διαμεσολαβητών της φλεγμονής, συμβάλλοντας στη χρόνια φλεγμονή [149], ενώ πιθανώς εμπλέκονται και στη μειωμένη ικανότητα ιστικής επιδιόρθωσης [150] που χαρακτηρίζουν τη ΧΑΠ.

Σημαντικό ρόλο στην επιδιόρθωση της ενδοθηλιακής βλάβης και την αναπλήρωση του ενδοθηλίου διαδραματίζουν τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία εισέρχονται στην κυκλοφορία από τον μυελό των οστών και τα επίπεδα των οποίων αποτελούν μέσο εκτίμησης του βαθμού της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας [149]. Αν και οι ασθενείς με ΧΑΠ διαθέτουν χαμηλότερα επίπεδα προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό [151], τα επίπεδα πιθανώς συσχετίζονται αρνητικά με τη λειτουργικότητα του ενδοθηλίου, καθώς σύμφωνα με μετρήσεις της διαμεσολαβούμενης από ροή αγγειοδιαστολής φαίνεται πως είναι υψηλότερα στους ασθενείς με βαρύτερη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενδεχομένως λόγω αντισταθμιστικά αυξημένου ρυθμού απελευθέρωσης από το μυελό των οστών [152]. Επιπροσθέτως, πέραν της ποσοτικής τους διαφοροποίησης από τον υγιή πληθυσμό, τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα των ασθενών με ΧΑΠ φαίνεται πως διαφέρουν και λειτουργικά, με μειωμένο ρυθμό πολλαπλασιασμού και διαταραγμένη χημειοταξία, ευρήματα ενδεικτικά ελαττωμένης ικανότητας για ενδοθηλιακή επιδιόρθωση και πιθανώς υπεύθυνα για τη διαταραχή του αγγειακού ενδοθηλίου που παρατηρείται σ' αυτή την ομάδα ασθενών [153].

2.3.2 ΠΙΘΑΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΕΝΔΟΘΗΛΙΑΚΗΣ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΤΗ ΧΑΠ

Παρά τη σχετική ένδεια δεδομένων, οι βασικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί ως υπεύθυνοι για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη ΧΑΠ περιλαμβάνουν τη συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, την ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος, τις μεταβολές του συνδετικού ιστού και τη σημαντικά μειωμένη σωματική δραστηριότητα των ασθενών.

Είναι πλέον ευρέως αποδεκτό πως η ΧΑΠ δε χαρακτηρίζεται απλώς από τη φλεγμονώδη αντίδραση του πνευμονικού παρεγχύματος, αλλά από μία γενικευμένη φλεγμονή που αφορά σε πολλά οργανικά συστήματα, η οποία θεωρείται υπεύθυνη για τις συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου [154]. Αν και οι ακριβείς γενεσιουργοί μηχανισμοί πίσω από τη συστηματική φλεγμονή στη ΧΑΠ δεν έχουν ακόμη πλήρως εξακριβωθεί, μία επικρατής θεωρία είναι εκείνη της απελευθέρωσης (spill-over) προφλεγμονωδών κυτταροκινών που παράγονται στους πνεύμονες στα πλαίσια διεργασιών φλεγμονής και ιστικής επιδιόρθωσης στη συστηματική κυκλοφορία [155], ενώ από άλλους ερευνητές υποστηρίζεται η συστηματική φύση της ΧΑΠ, βάσει της οποίας η νόσος αποτελεί μία χρόνια συστηματική φλεγμονώδη συνδρομή η οποία δεν περιορίζεται στον πνεύμονα [156]. Τόσο οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όσο και οι πρωτεΐνες οξείας φάσης και οι διάφοροι υποπληθυσμοί των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων έχουν μελετηθεί στα πλαίσια της αναζήτησης δεικτών εκτίμησης της συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ, επιβεβαιώνοντας την ύπαρξή της [155], με αρκετές από τις σχετικές μελέτες να την έχουν συνδέσει αιτιολογικά με τις καρδιαγγειακές συνοσηρότητες της πάθησης. Τα ευρήματα αυτά είναι ενδεικτικά μιας πιθανής συσχέτισης της φλεγμονής με τη διαταραχή της αγγειακής λειτουργίας στη ΧΑΠ και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης.

Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία πιθανώς αποδίδεται επίσης και στα αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΧΑΠ. Όπως έχει προαναφερθεί, η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οξειδωτικών [38] και αντιοξειδωτικών μορίων [39] διαδραματίζει ρόλο στην παθογένεια της νόσου και εκφράζεται με αυξημένα επίπεδα τόσο ενδογενών όσο και εξωγενών ROS. Το αυξημένο οξειδωτικό φορτίο ενοχοποιείται για την αθηρωμάτωση που παρατηρείται στην ΧΑΠ, παραβιάζοντας, εκτός των άλλων, τις

μεμβράνες των ενδοθηλιακών κυττάρων και μειώνοντας την ενδοθηλιακή έκφραση της συνθετάσης του NO [157]. Αν και μέχρι στιγμής απουσιάζουν κλινικές μελέτες οι οποίες να διερευνούν τη σχέση μεταξύ οξειδωτικού στρες και δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη ΧΑΠ, η διαμεσολαβούμενη από τη ροή του αίματος αγγειοδιαστολή των ασθενών βελτιώνεται με τη χορήγηση αντιοξειδωτικής αγωγής [158].

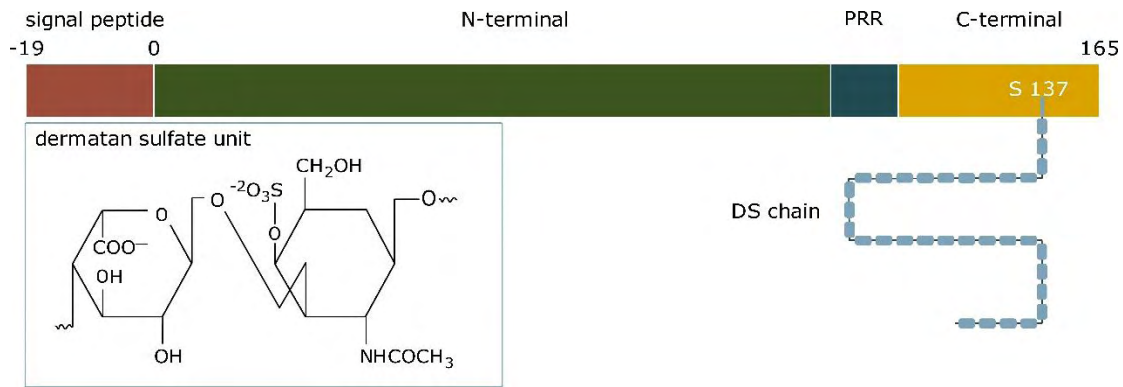
Η αυξημένη καρδιακή συχνότητα και οι διακυμάνσεις της αρτηριακής πίεσης αποτελούν ενδείξεις πιθανής απορρύθμισης του αυτόματου ελέγχου του καρδιαγγειακού συστήματος, δείκτες λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και προβλεπτικές παραμέτρους έκβασης των ασθενών με καρδιαγγειακή νόσο [159]. Στους ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρείται αύξηση της καρδιακής συχνότητας, στα πλαίσια δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος [160], η οποία έχει συσχετισθεί αρνητικά με το βαθμό απόφραξης του αναπνευστικού και την επιβίωση των ασθενών [161]. Από την άλλη, η αναδιαμόρφωση του συνδετικού ιστού που παρατηρείται στη ΧΑΠ, εκτός από το πνευμονικό παρέγχυμα, πιθανώς επηρεάζει και το αγγειακό τοίχωμα, με την απώλεια της ελαστίνης και τα αυξημένα επίπεδα μεταλλοπρωτεασών να συμβάλλουν στην ελάττωση της ελαστικότητάς του [162–164]. Τέλος, στην εγκατάσταση αγγειακής δυσλειτουργίας στη ΧΑΠ πιθανώς συμβάλλει η σημαντικά μειωμένη φυσική δραστηριότητα των ασθενών, καθώς συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συνοσηροτήτων, αυξημένα ποσοστά νοσηλειών και υψηλότερη θνησιμότητα, με μηχανισμούς οι οποίοι χρήζουν διευκρίνισης σε μελλοντικές μελέτες [165].

3. ΕΝΔΟΚΑΝΗ

Η ενδοκάνη, μέχρι πρότινος γνωστή ως ειδικό για το ενδοθήλιο μόριο-1 (endothelial cell specific molecule-1, ESM-1), περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1996 από τον Lassalle, ο οποίος απομόνωσε ένα διαλυτό μόριο το οποίο κωδικοποιείται από το γονίδιο ESM-1, στη θέση 5q11.2 του πέμπτου χρωμοσώματος και εκκρίνεται από το ανθρώπινο ενδοθήλιο, με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και ιδιότητες, όπως η σχεδόν αποκλειστική του σύνθεση από το πνευμονικό και νεφρικό ενδοθήλιο και το ενδιαφέρον μοτίβο ελέγχου του από κυτταροκίνες [166]. Μεταγενέστερες μελέτες διευκρίνισαν περαιτέρω τη δομή του μορίου, κατατάσσοντάς το στην οικογένεια των πρωτεογλυκανών και πρότειναν την υιοθέτηση της τωρινής του ονομασίας [167], ενώ, εκτός από τη σταθερή του έκφραση στο ενδοθηλιακό δίκτυο, κατέδειξαν τη σύνθεσή του από ποικίλους, φυσιολογικούς και νεοπλασματικούς, ενεργά πολλαπλασιαζόμενους ιστούς [168,169].

Η ενδοκάνη αποτελεί μια διαλυτή πρωτεογλυκάνη θειϊκής δερματάνης (dermatan sulfate, DS), διαθέτοντας έναν πρωτεϊνικό κορμό ομοιοπολικά συνδεδεμένο με μία γραμμική πολυσακχαριτιδική αλυσίδα γλυκοζαμινογλυκανών (glycosaminoglycan, GAG), που διαφοροποιείται σημαντικά όμως από τα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας, ενώ δεν συγγενεύει δομικά ούτε με τις υπόλοιπες εκκρινόμενες πρωτεογλυκάνες [170–172]. Ο πρωτεϊνικός κορμός της απαρτίζεται από 165 αμινοξέα και αποτελείται από ένα αμινοτελικό άκρο 110 αμινοξέων το οποίο περιλαμβάνει μία περιοχή ομοιάζουσα στον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (epidermal growth factor, EGF) και μία περιοχή πλούσια σε φαινυλαλανίνη (phenylalanine rich region, PRR), καθώς και από ένα καρβοξυτελικό άκρο το οποίο φέρει την

περιοχή σύνδεσης με την αλυσίδα των GAG (Εικόνα 1). Η τελευταία αποτελείται από 32 επαναλαμβανόμενες δισακχαρικές υπομονάδες N-ακετυλογλυκοζαμίνης ή N-ακετυλογαλακτοζαμίνης, συνδεδεμένες με ουρονικό οξύ [173]



Εικόνα 1. Σχηματική αναπαράσταση του μορίου της ενδοκάνης. DS, Dermatan Sulfate (θειϊκή δερματάνη); PRR, Phenylalanine Rich Region (περιοχή πλούσια σε φαινυλαλανίνη) [173]

Ρυθμιστές έκφρασης της ενδοκάνης αποτελούν κυτταροκίνες οι οποίες ενισχύουν την έκφραση των λευκοκυτταρικών ιντεγκρινών και τη λειτουργική τους διαφοροποίηση σε μόρια υψηλότερης συνάφειας, όπως ο TNF-α και η IL-1, που διεγείρουν τόσο τη σύνθεση, όσο και την έκκρισή της από τα ενδοθηλιακά κύτταρα [174]. Η έκφραση της ενδοκάνης ενισχύεται επίσης από τον VEGF [175], καθώς και από τον TGF-β1 και τον FGF-2, ενώ αντιθέτως καταστέλλεται από την ιντερφερόνη (interferon, IFN)-γ, η κατασταλτική δράση της οποίας παραδόξως ενισχύεται παρουσία του TNF-α [176].

Η ενδοκάνη αποτελεί πολυλειτουργικό μόριο, με ιδιότητες οι οποίες πηγάζουν κυρίως από την αλληλεπίδραση των υπομονάδων της με μία πλειάδα προσδετών, που την καθιστούν υποσχόμενο δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και φλεγμονής και την εμπλέκουν στην παθογένεση πολλών νεοπλασμάτων και την καρκινική αγγειογένεση. Ο πρωτεϊνικός κορμός του μορίου συνδέεται με τη σημαντική για τη μετανάστευση των ουδετεροφίλων, μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων ιντεγρίνη $\alpha_L\beta_2/CD11a/CD18$ (lymphocyte function antigen 1, LFA 1), παρεμβαίνοντας στη σύνδεση με τους ενδοθηλιακούς προσδέτες του, ICAM 1,2 [177] και συνεπώς στη λευκοκυτταρική προσκόλληση κατά τις φλεγμονώδεις καταστάσεις [178]. Από την άλλη, η GAG αλυσίδα φαίνεται πως διαμεσολαβεί σε πολλές από τις βιολογικές ιδιότητες της ενδοκάνης [179], όπως η ενίσχυση του εξαρτώμενου από τον αυξητικό παράγοντα των ηπατοκυττάρων πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων [180] και πιθανώς συμβάλλει στην αλληλεπίδρασή της με ποικίλα πρωτεϊνικά μόρια [181,182].

Οι ιδιότητες αυτές της ενδοκάνης δικαιολογούν το αυξανόμενο ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από τον πιθανό ρόλο της σε ένα σχετικά ευρύ φάσμα παθήσεων, που περιλαμβάνουν μεταξύ άλλων τη νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet [183], την υπέρταση [184] και την παχυσαρκία [185], τον υποθυρεοειδισμό [186] και τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου [187], με τις σχετικές μελέτες να έχουν καταδείξει μία άλλοτε προστατευτική και άλλοτε αιτιολογική σχέση. Ο μεγαλύτερος όμως όγκος των μελετών εστιάζει στο ρόλο της ενδοκάνης σε ασθενείς με σηπτικό σύνδρομο και βαριές λοιμώξεις [188–194], παραπέμποντας σε έναν υποσχόμενο ρόλο στην παρακολούθηση παρόμοιων καταστάσεων και κυρίως στο ρόλο της στη νεοπλασία.

Το ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από τον τελευταίο πηγάζει από την πιθανή συμμετοχή της στις διεργασίες καρκινογένεσης, όπως προκύπτει από μελέτες οι οποίες έχουν καταδείξει πως η ενδοκάνη υπερεκφράζεται παρουσία προαγγειογενετικών παραγόντων, όπως ο VEGF [175], ενώ παράλληλα ενισχύει τη μιτογόνο δράση τους [195]. Επιπροσθέτως, η ενδοκάνη φαίνεται πως εμπλέκεται ενεργά στη διαδικασία της νεοαγγειογένεσης [172,196,197], με αυξημένη ενδοθηλιακή έκφραση, συσχετιζόμενη με το βαθμό αγγείωσης των όγκων και την πρόγνωση των ασθενών, σε περιπτώσεις γλοιοβλαστώματος, μελανώματος και κακοηθιών ουροδόχου κύστεως, νεφρών, παχέος εντέρου και ήπατος [172]. Ιδιαίτερος σημαντικό εύρημα ήταν η διαπίστωση της έκφρασης της ενδοκάνης από τα ίδια τα κακοήθη κύτταρα [176,198], που σε συνδυασμό με την ενίσχυση της ογκογονικότητας και διεισδυτικότητας την οποία προάγει η πειραματική έκφρασή της σε πληθυσμούς καρκινικών κυττάρων [199–201], είναι ενδεικτικό του ρόλου της στην καρκινογένεση.

Αναφορικά με το αναπνευστικό σύστημα, είναι αξιοσημείωτο πως, παρά το γεγονός ότι ένα ευρύ φάσμα παθήσεων χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, με άλλοτε άλλο βαθμό υπερέκφρασης μορίων προσκόλλησης των λευκοκυττάρων όπως τα LFA-1 και ICAM-1 και παρά τον τροπισμό της ενδοκάνης στον πνεύμονα, η σχετική βιβλιογραφία είναι περιορισμένη (Πίνακας 3).

Οι Scherpereel και συν. έδειξαν πως τα αυξημένα επίπεδα της ενδοκάνης στον ορό ασθενών με διάφορα νεοπλάσματα του πνεύμονα, προ της έναρξης αγωγής, συσχετίζονται με το μέγεθος του όγκου, παρέχοντας μία ένδειξη για τον πιθανό προγνωστικό της ρόλο σε παρόμοιες καταστάσεις [199]. Η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε στη μεταγενέστερη μελέτη των Grigoriu

και συν. οι οποίοι διερεύνησαν την έκφραση της ενδοκάνης σε δείγματα πνευμονικού ιστού ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα. Από τα αποτελέσματα της μελέτης καταδείχθηκε η εκλεκτική και εξαρτώμενη από τον VEGF έκφρασή της από τον καρκινικό και όχι από τον υγιή πνευμονικό ιστό, καθώς και η αρνητική συσχέτιση των υψηλών επιπέδων της στον ορό με την επιβίωση των ασθενών [202].

Η ενδοκάνη έχει επίσης ερευνηθεί στα πλαίσια του οξέος πνευμονικού τραύματος (acute lung injury, ALI) και του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (acute respiratory distress syndrome, ARDS), με τις υπάρχουσες μελέτες να παρουσιάζουν σχετικά αντικρουόμενα ευρήματα. Στη μελέτη των Mikkelsen και συν. ο κίνδυνος εμφάνισης ALI αυξήθηκε σημαντικά σε ασθενείς με μείζονα τραύματα με χαμηλή συγκέντρωση ενδοκάνης κατά την εισαγωγή, καταδεικνύοντας έναν πιθανώς προστατευτικό ρόλο του μορίου, λόγω της παρέμβασής του στη διαδικασία λευκοκυτταρικής μετανάστευσης στον πνεύμονα [203]. Ο ρόλος αυτός της ενδοκάνης αποδόθηκε περαιτέρω, από τους Zhang και συν., στην καταστολή της διαμεσολαβούμενης από τον λιποπολυσακχαρίτη (lipopolysaccharide, LPS) φλεγμονής, σε ένα πρόσφατο πειραματικό μοντέλο με πειραματόζωα [204]. Αντιθέτως, τόσο οι Tang και συν. όσο και οι Orbegozo και συν. έδειξαν τη θετική συσχέτιση των επιπέδων της ενδοκάνης με την ανάπτυξη ARDS σε ασθενείς με πνευμονία [205] και την αρνητική συσχέτισή τους με την επιβίωση ασθενών με το σύνδρομο [206], αντίστοιχα.

Πίνακας 3. Μελέτες του ρόλου της ενδοκάνης σε παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος

Νοσολογική οντότητα	Μέγεθος δείγματος (N ασθενών)	Συμπεράσματα	Βιβλιογραφία
Κακοήθειες πνεύμονα			
<i>Διάφορες νεοπλασίες</i>	50	Επάγει την ανάπτυξη του όγκου	Scherpereel et al. 2003
<i>Μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα</i>	54	Υπερεκφράζεται	Grigoriu et al. 2006
Οξύ πνευμονικό τραύμα	21	Χαμηλότερα επίπεδα συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση ALI	Mikkelsen et al. 2012
Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας	42	Αυξημένα επίπεδα συσχετίζονται με: <i>1. εμφάνιση ARDS σε ασθενείς με πνευμονία</i>	Tang et al. 2014
	96	<i>2. τη βαρύτητα του συνδρόμου</i>	Orbegozo et al. 2017
Πνευμονία της κοινότητας	82	Συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της λοίμωξης	Kao et al. 2014
Αποφρακτική υπνική άπνοια	40	Συσχετίζεται με τη βαρύτητα του συνδρόμου	Altintas et al. 2015
Πνευμονική εμβολή	46	Συσχετίζεται με τη βαρύτητα και τον κίνδυνο πρόωρου θανάτου	Güzel et al. 2014

N, number (αριθμός); ALI, acute lung injury (οξύ πνευμονικό τραύμα); ARDS, acute respiratory distress syndrome (σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας); ΠΕ, πνευμονική εμβολή

Επιπροσθέτως, η ενδοκάνη φαίνεται πως έχει θέση στην παρακολούθηση ασθενών με πνευμονία της κοινότητας [207], καθώς και ασθενών με πνευμονική εμβολή [208], με τα επίπεδά της να έχουν συσχετισθεί με τη βαρύτητα των αντιστοίχων καταστάσεων. Από τη άλλη, απουσιάζουν τα δεδομένα όσον αφορά στο ρόλο της στις αποφρακτικές νόσους του πνεύμονα, με εξαίρεση τη μελέτη των Altintas και συν. οι οποίοι διερεύνησαν τα επίπεδα της ενδοκάνης σε ασθενείς με σύνδρομο υπνικής άπνοιας, συμπεραίνοντας πως μπορεί να καθοδηγήσουν τη διάγνωση, αλλά και να αποτελέσουν μέσο αξιολόγησης της βαρύτητας του συνδρόμου και ανταπόκρισης στην αγωγή [209].

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**Διερεύνηση του ρόλου της ενδοκάνης στις
παροξύνσεις της χρόνιας αποφρακτικής
πνευμονοπάθειας**

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπό της παρούσας μελέτης αποτέλεσε ο προσδιορισμός της ενδοκάνης στον ορό νοσηλευομένων ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ και σε μετέπειτα σταθερή κατάσταση νόσου, με στόχο τη συσχέτιση των επιπέδων της και του προτύπου μεταβολής τους με τη συχνότητα των επεισοδίων και την έκβαση των ασθενών. Επιδιώχθηκε επίσης η αξιολόγηση του ρόλου της ως πιθανού δείκτη παρόξυνσης και η χρησιμότητά της στη φαινοτυπική ταξινόμηση των ασθενών. Για το σκοπό αυτό ελέγχθηκαν παράλληλα τα επίπεδα του vWF:Ag και της CRP, καθιερωμένων δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και φλεγμονής αντίστοιχα. Η ενδοκάνη δεν είχε προηγουμένως μελετηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ. Δεδομένου του ρόλου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην αιτιοπαθογένεια της νόσου, ετέθη η υπόθεση πως τα επίπεδα ενδοκάνης θα είναι αντιπροσωπευτικά της συχνότητας των επεισοδίων παρόξυνσης και της βαρύτητας της νόσου. Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ».

2. ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΑΡΤΥΡΕΣ

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι εισήχθησαν στη Β΄ Πνευμονολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «Σισμανόγλειο-Αμαλία Φλέμιγκ» και αντιμετωπίστηκαν ως περιστατικά παρόξυνσης, κατά το διάστημα μεταξύ Οκτωβρίου του έτους 2014 και Απριλίου του 2015. Η διάγνωση της ΧΑΠ και η επιβεβαίωση των επεισοδίων παρόξυνσης έγινε σύμφωνα με τις ισχύουσες για το έτος 2014 κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη αποτέλεσαν τα εξής: ιστορικό κακοήθειας, χρόνιας νεφρικής νόσου, εγκυμοσύνη ή ιστορικό χρόνιας αναπνευστικής νόσου (φυματίωση, βρογχικό άσθμα) η οποία θα μπορούσε να επηρεάσει τα επίπεδα των υπό έλεγχο βιοδεικτών. Επιπλέον, αποκλείστηκαν ασθενείς με οξείες συνοσηρότητες (οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, πνευμονική εμβολή κ.λπ.), στις οποίες θα μπορούσε να αποδοθεί η επιδείνωση της αναπνευστικής συμπτωματολογίας.

Στην ομάδα ελέγχου συμπεριελήφθησαν υγιείς εθελοντές, κάποιοι εκ των οποίων προήλθαν από Κέντρα Ανοιχτής Προστασίας Ηλικιωμένων του δήμου Βριλησίων Αττικής, αντιστοίχων δημογραφικών δεδομένων με τους ασθενείς. Κριτήρια ένταξης των μαρτύρων στη μελέτη ήταν η χρόνια καπνιστική συνήθεια, η απουσία συμπτωμάτων ή γνωστής διάγνωσης αποφρακτικής νόσου του αναπνευστικού και συστηματικής λήψης αγωγής η οποία θα μπορούσε να παραπέμψει σε ΧΑΠ. Από την ομάδα ελέγχου αποκλείστηκαν άτομα με ιστορικό κακοήθειας,

χρόνιας νεφρικής νόσου και πάσχοντες από οποιαδήποτε οξεία πάθηση κατά την ένταξή τους στη μελέτη. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν και παρείχαν ενυπόγραφη συγκατάθεση.

2.2 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ

Η αρχική εκτίμηση των ασθενών περιελάμβανε πλήρη φυσική εξέταση και λήψη λεπτομερούς ιστορικού. Για κάθε συμμετέχοντα συμπληρώθηκε έντυπο καταγραφής περιστατικού στο οποίο καταγράφηκαν δημογραφικά στοιχεία, φαρμακευτική αγωγή, δεδομένα ατομικού αναμνηστικού, με έμφαση στο ιστορικό επεισοδίων παρόξυνσης και νοσηλειών κατά το προηγούμενο έτος, στα χρόνια συμπτώματα και στη λήψη ή μη χρόνιας οξυγονοθεραπείας. Καταγράφηκαν επίσης τα δεδομένα λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού συστήματος των ασθενών, ο δείκτης μάζας σώματος, τα αποτελέσματα των αιματολογικών και βιοχημικών ελέγχων, τα δεδομένα τυχόν καλλιεργείων πτυέλων ή αίματος, η διάρκεια νοσηλείας και η έκβασή της.

Σύμφωνα με τα δεδομένα του λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση τα στάδια της νόσου, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD (Πίνακας 4). Επιπλέον, έγινε εκτίμηση του βαθμού δύσπνοιας σύμφωνα με την τροποποιημένη κλίμακα του Medical Research Council (mMRC) και οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν αρχικά σύμφωνα με το τότε ισχύον συνδυαστικό σύστημα αξιολόγησης κατά GOLD σε μία από τις 4 ομάδες κινδύνου (ομάδα A: μικρό ρίσκο παροξύνσεων, λίγα συμπτώματα - ομάδα B: μικρό ρίσκο παροξύνσεων, περισσότερα συμπτώματα - ομάδα C:

υψηλό ρίσκο παροξύνσεων, λιγότερα συμπτώματα - ομάδα D: υψηλό ρίσκο παροξύνσεων, περισσότερα συμπτώματα) (Πίνακες 5, 6).

Πίνακας 4. Ταξινόμηση της βαρύτητας απόφραξης βάσει FEV1, κατόπιν βρογχοδιαστολής

FEV1 (% προβλεπόμενης)	Βαρύτητα απόφραξης	Στάδιο κατά GOLD
FEV1 \geq 80%	Ήπια	1
50% \leq FEV $<$ 80%	Μέτρια	2
30% \leq FEV $<$ 50%	Σοβαρή	3
FEV1 $<$ 30%	Πολύ σοβαρή	4

FEV1, forced expiratory volume at the first second (δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο); GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια)

Πίνακας 5. Τροποποιημένη κλίμακα Medical Research Council.

Κατηγορία	Περιγραφή δύσπνοιας
mMRC 0	Απουσία δύσπνοιας, εξαιρώντας τη δύσπνοια κατόπιν έντονης εργασίας
mMRC 1	Παρουσία δύσπνοιας κατά την επιτάχυνση ή κατά τη βάδιση σε μικρή ανηφόρα
mMRC 2	Ο ασθενής βαδίζει βραδύτερα από συνομηλίκους σε επίπεδο έδαφος ή σταματά λόγω δύσπνοιας όταν βαδίζει με την ίδια ένταση σε επίπεδο έδαφος
mMRC 3	Ο ασθενής σταματά μετά από βάδιση >100 μέτρων ή διάρκειας ολίγων λεπτών σε επίπεδο έδαφος
mMRC 4	Ο ασθενής αδυνατεί να βγει από το σπίτι ή να ολοκληρώσει καθημερινές δραστηριότητες, όπως π.χ. να ντυθεί

mMRC, modified Medical Research Council (τροποποιημένη κλίμακα του Ιατρικού Συμβουλίου Έρευνας)

Πίνακας 6. Συνδυαστικό σύστημα αξιολόγησης κατά GOLD, 2014

Ομάδα κινδύνου	Στάδιο κατά GOLD	Παροξύνσεις/Έτος	Νοσηλείες/Έτος	mMRC
A	1-2	1	0	0-1
B	1-2	1	0	≥ 2
C	3-4	≥ 2	$0 \geq 1$	0-1
D	3-4	≥ 2	$0 \geq 1$	≥ 2

GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια); mMRC, modified Medical Research Council (τροποποιημένη κλίμακα του Ιατρικού Συμβουλίου Έρευνας)

Από κάθε ασθενή, κατά την ένταξή του στη μελέτη, ελήφθησαν δείγματα ορού για τον προσδιορισμό των επιπέδων της ενδοκάνης και της CRP και πλάσματος για τη μέτρηση του vWF:Ag. Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν τηλεφωνικώς ανά τρίμηνο, για συνολικό διάστημα ενός έτους από το εξιτήριο, με σκοπό την καταγραφή του συνολικού αριθμού των επικείμενων επεισοδίων παρόξυνσης της νόσου και τυχόν νέων νοσηλειών. Επιπλέον, σε σταθερή κατάσταση νόσου, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δεύτερη αιμοληψία και ελήφθησαν νέα δείγματα ορού και πλάσματος για προσδιορισμό των επιπέδων της ενδοκάνης, της CRP και του vWF:Ag. Πάροδος διαστήματος τεσσάρων εβδομάδων μετά την αποδρομή της παρόξυνσης κρίθηκε απαραίτητη πριν τη διενέργεια της αιμοληψίας, ώστε οι ασθενείς να μπορούν να θεωρηθούν σταθεροί.

Οι υγιείς μάρτυρες εκτιμήθηκαν μόνο κατά την ένταξή τους στη μελέτη, με λεπτομερή καταγραφή του ιστορικού και λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής και πραγματοποιήθηκε αιμοληψία μόνο για προσδιορισμό ενδοκάνης και vWF:Ag.

2.3 ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Από τα δείγματα περιφερικού αίματος για τους προσδιορισμούς της ενδοκάνης και της CRP, 5mL συλλεγόταν σε έκαστο από δύο φιαλίδια διαχωρισμού ορού με γέλη, ενώ για τη μέτρηση του vWF:Ag, 1.8 mL σε φιαλίδιο 0.109M (3.2%) κιτρικού Na₃, με 9:1 αναλογία αίματος προς αντιπηκτικό. Τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν σε 1500 x g για 10 λεπτά και σε 2500 x g για 15 λεπτά αντίστοιχα και ακολούθησε διαχωρισμός του ορού και του πλάσματος από το ίζημα. Όσα δείγματα προορίζονταν για μετρήσεις ενδοκάνης και vWF:Ag διατηρήθηκαν σε συνθήκες βαθιάς κατάψυξης (-70 °C) μέχρι τη στιγμή της ανάλυσης, ενώ οι μετρήσεις των επιπέδων της CRP διενεργήθηκαν άμεσα.

Τα επίπεδα της ενδοκάνης προσδιορίστηκαν με τη διενέργεια ποσοτικής ανοσοενζυμικής μεθοδολογίας, τύπου «σάντουιτς» (Sandwich Elisa), με τη χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου kit ELISA (Lunginnov s.a.s., Lille, France) και σύμφωνα με τις οδηγίες του κατασκευαστή. Η μέθοδος χρησιμοποιεί ένα μονοκλωνικό αντίσωμα, με ειδικότητα προς την ενδοκάνη ανθρώπινης προέλευσης, με το οποίο έχουν επικαλυφθεί οι πλάκες μικροτιτλοποίησης. Η ενδοκάνη των δειγμάτων ορού δεσμεύεται μεταξύ του προαναφερθέντος και ενός δεύτερου μονοκλωνικού, συζευγμένου με βιοτίνη, αντισώματος. Κατόπιν προσθήκης στρεπταβιδίνης, συζευγμένης με υπεροξειδάση (horseradish peroxidase, HRT) και κατάλληλου υποστρώματος

(3, 3', 5, 5' τετραμεθυλοβενζιδίνη) η ένταση του παραγόμενου χρώματος μετράται σπεκτροφωτομετρικά και αντανακλά τη συγκέντρωσης της ενδοκάνης στα δείγματα. Το κατώτατο όριο ποσοτικοποίησης της μεθόδου είναι 0.3 ng/mL και το εύρος μέτρησης 0.3- 10 ng/mL.

Οι μετρήσεις του vWF:Ag και της CRP πραγματοποιήθηκαν ανοσοθολοσιμετρικά με τα εμπορικά διαθέσιμα αυτόματα αναλυτικά συστήματα Stago's STA-R Evolution (Diagnostica Stago, Asnieres France) και Roche Cobas Integra 800 (Roche Diagnostics, North America), αντίστοιχα. Η μέθοδος βασίζεται στη μεταβολή θολερότητας ενός εναιωρήματος μικροσωματιδίων, επικαλυμμένων με ειδικά αντισώματα έναντι του προς προσδιορισμό μορίου, που προκύπτει κατόπιν δημιουργίας συμπλόκων αντιγόνου-αντισώματος και προσδιορίζεται φωτομετρικά.

2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Ο έλεγχος καλής προσαρμογής των δεδομένων έγινε με τον έλεγχο κανονικότητας Kolmogorov- Smirnov. Τα βασικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται σαν μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση ($\text{mean} \pm \text{SD}$) για ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή ή σαν διάμεση τιμή (25η με 75η εκατοστιαία μονάδα) (median, 25th to 75th percentile), για δεδομένα που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράζονται ως ποσοστά.

Για τη σύγκριση των μέσων τιμών των παραμέτρων μεταξύ δύο ανεξάρτητων ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα ή η δοκιμή Mann-Whitney U για δεδομένα που ακολουθούν ή μη την κανονική κατανομή αντίστοιχα. Οι συγκρίσεις μεταβλητών μεταξύ τριών ή περισσότερων ομάδων έγιναν με μονόπλευρη ανάλυση διακύμανσης (one-way analysis of variance, ANOVA) ή με δοκιμασία Kruskal-Wallis, ανάλογα με την κανονικότητα κατανομής των δεδομένων, ενώ για τη σύγκριση κατηγορικών μεταβλητών εφαρμόστηκε η δοκιμασία χ^2 (chi-square).

Η συσχέτιση των επιπέδων των βιοδεικτών με τις παραμέτρους της ΧΑΠ εκτιμήθηκε με το συντελεστή συσχέτισης διατάξεων Spearman, ενώ η περαιτέρω διερεύνηση της ύπαρξης προβλεπτικών συσχετίσεων μεταξύ της ενδοκάνης και των μεταβλητών που ελέγχθηκαν έγινε με τη χρήση της βηματικής πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.

Για την εκτίμηση της σχέσης της ενδοκάνης με το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης ΧΑΠ έγινε ανάλυση επιβίωσης, χρησιμοποιώντας τις συναρτήσεις επιβίωσης Kaplan-Meier.

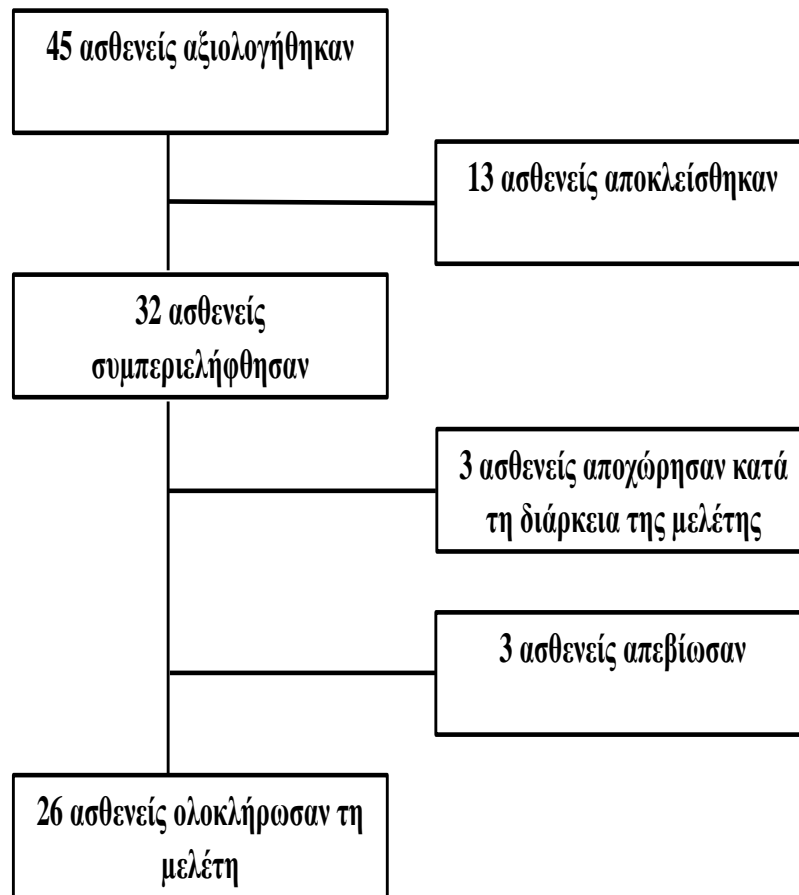
Οι στατιστικές δοκιμασίες πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95% και διαφορές με συντελεστή $P < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της 19^{ης} και 20^{ης} έκδοσης του Στατιστικού Πακέτου για τις Κοινωνικές Επιστήμες (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS Inc., Chicago, IL).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ

Στην παρούσα μελέτη συμπεριελήφθησαν 32 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίων 1-4 κατά GOLD και 15 υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα, συμπεριελήφθησαν 8 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίων 1-2, 19 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου 3 και 5 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου 4 κατά GOLD. Από τα 19 άτομα σταδίου 3, τα 11 ανέφεραν ≥ 2 παροξύνσεις κατά το προηγούμενο έτος και διέθεταν δείκτες δύσπνοιας ≥ 2 κατά mMRC, ενώ τα 8 λιγότερες των 2 παροξύνσεις και δείκτες δύσπνοιας από 1-3 κατά mMRC. Όλοι όσοι κατηγοριοποιήθηκαν στη λειτουργική ομάδα 4 διέθεταν βαρύτερους δείκτες δύσπνοιας (2-3 κατά mMRC) και τουλάχιστον δύο παροξύνσεις. Εκ των ασθενών σταδίου 2 οι 3 ανέφεραν λιγότερες από 2 παροξύνσεις με δείκτη mMRC έως 2, ενώ οι υπόλοιποι ανέφεραν τουλάχιστον 2 παροξύνσεις κατά το προηγούμενο έτος, με mMRC 2-3. Εκ των 3 ασθενών σταδίου 1 κατά GOLD, οι δύο έφεραν δείκτη δύσπνοιας 2 και ο τρίτος 0 κατά mMRC, ενώ κανείς εξ αυτών δε διέθετε ιστορικό με πέραν του ενός επεισοδία παρόξυνσης κατά το τελευταίο έτος. Συνολικά, οι 25 από τους ασθενείς της μελέτης κατηγοριοποιούνται στην ομάδα υψηλού ρίσκου παροξύνσεων και περισσότερων συμπτωμάτων κατά GOLD (ομάδα D) και οι υπόλοιποι στην ομάδα υψηλού ρίσκου παροξύνσεων, αλλά με λιγότερα συμπτώματα της πάθησης (ομάδα C κατά GOLD). Κατά τη διάρκεια της μελέτης, 13 ασθενείς παρουσίασαν τουλάχιστον ένα νέο επεισόδιο παρόξυνσης, ενώ τέσσερις εξ αυτών νοσηλεύθηκαν εκ νέου.

Όλοι οι ασθενείς ανέφεραν χρόνια χρήση καπνού (> 10 πακέτα-έτη) και 13 ήταν υπό χρόνια οξυγονοθεραπεία. Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε καλλιέργεια πτυέλων κατά την εισαγωγή η οποία απέβη θετική σε 6 από αυτούς με απομόνωση των: *Klebsiella pneumoniae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus niger*. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 6 ημέρες. Τρεις ασθενείς απεβίωσαν, ο ένας κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του και οι δύο εντός εξαμήνου από τη λήξη της και τρεις αποχώρησαν από τη μελέτη, με αποτέλεσμα να πραγματοποιηθούν επανέλεγχοι σε 26 εκ των συμμετεχόντων. Το διάγραμμα ροής της μελέτης περιγράφεται στο Σχήμα 1, ενώ τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.



Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη

Πίνακας 7. Βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη

Παράμετρος	Ασθενείς με ΧΑΠ (N=32)	Μάρτυρες (N=15)	<i>P</i>
Ηλικία (έτη)	69.6± 11.3	65.3±4.2	0.061
Φύλο			1.000
άρρεν	23 (71.9%)	11 (73.33%)	
θήλυ	9 (28.1%)	4 (26.67%)	
BMI (Kg/m ²)	27.5 ±6.9	27.3±3.3	0.775
Πακέτα- έτη	77.2±26.2	49.3±24.5	0.001
Καπνιστές			1.000
ενεργοί	17 (53.1%)	8 (53.34%)	
πρώην	15 (46.9%)	7 (46.66%)	
FEV ₁ (%προβλ.)	46.4 ±15.7	78.5 ±11.7	
Διάρκεια νόσου (έτη)	9.0 (10.0-3.5)		
Χρόνια οξυγονοθεραπεία			
ναι	13 (40.6%)		
όχι	19 (59.4%)		
GOLD stage (I/II/III/IV)	3/5/19/5 (9.4/15.6/59.4/15.6%)		
mMRC grade (0/1/2/3/4)	2/5/9/14/2 (6.3/15.6/28.1/43.8/6.3%)		

FEV₁, forced expiratory volume at the first second (δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο); BMI, Body Mass Index (δείκτης μάζας σώματος), GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια); mMRC, modified Medical Research Council (τροποποιημένη κλίμακα του Ιατρικού Συμβουλίου Έρευνας)

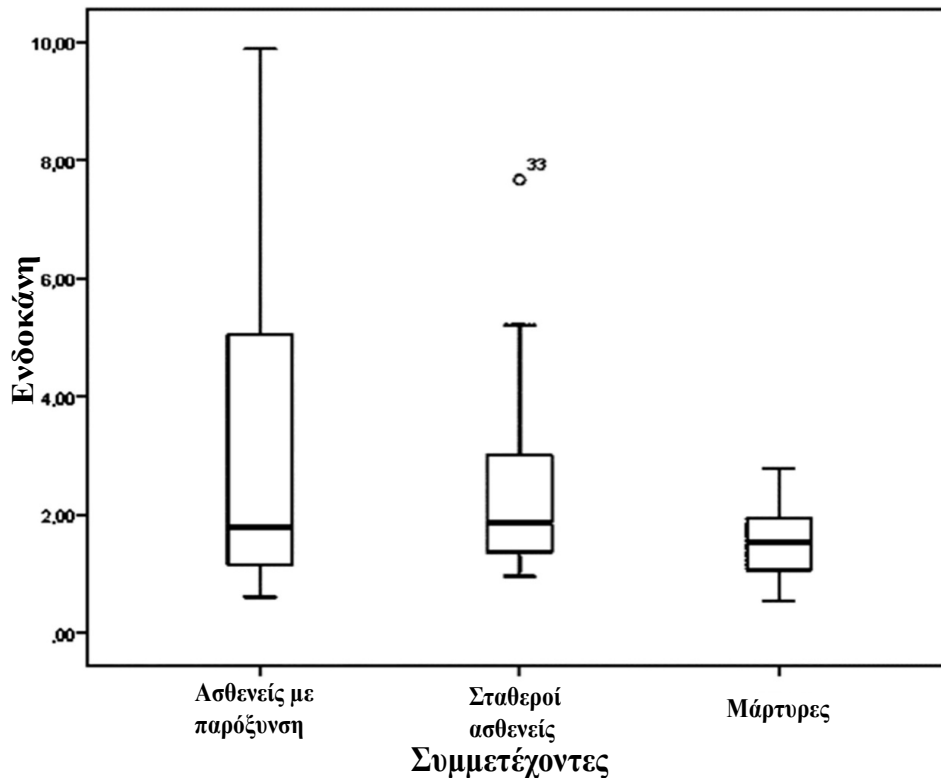
3.2 ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΑΝΗΣ ΣΕ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ ΚΑΙ ΣΤΑΘΕΡΗ ΧΑΠ

Αν και η μέση συγκέντρωση της ενδοκάνης ορού ήταν υψηλότερη στους ασθενείς με παρόξυνση έναντι των ασθενών με σταθερή νόσο και των υγιών καπνιστών (3.0 ± 2.7 ng/mL / 2.5 ± 1.4 ng/mL / 1.5 ± 0.6 ng/mL) τα επίπεδά της δε διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ τους [1.8 (1.1-5.2) ng/mL έναντι 1.9 (1.4-3.1) ng/mL και 1.6 (0.9-2.0) ng/mL] ($P= 0.262$) (Σχήμα 2). Τόσο τα επίπεδα του vWF:Ag (223.6 ± 90.2 IU/dL / 143.6 ± 79.9 IU/dL) όσο και της CRP [15.3 (4.2- 61.2) mg/L / 4.6 (1.5-8.1) mg/L] διέφεραν στατιστικώς σημαντικά μεταξύ ασθενών με παρόξυνση και ασθενών με σταθερή νόσο ($P= 0.003$ και $P= 0.017$ αντίστοιχα). Επιπλέον το vWF:Ag φάνηκε ικανό να διακρίνει μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και υγιών μαρτύρων ($P= 0.000$).

3.3 ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΗΣ ΕΝΔΟΚΑΝΗΣ ΜΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ ΤΗΣ ΧΑΠ

Τα επίπεδα της ενδοκάνης, τόσο επί παρόξυνσης όσο και σε σταθερή νόσο, δε συσχετίστηκαν με τις υπό έλεγχο κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους των ασθενών (Πίνακας 8), ενώ μόνο οι ασθενείς που κατά την παρόξυνση παρουσίαζαν τις χαμηλότερες τιμές (εκτός του ποσοστημορίου 10%) διέθεταν στατιστικώς σημαντικά ευνοϊκότερη σταδιοποίηση κατά GOLD ($P= 0.043$). Τόσο το vWF:Ag όσο και η CRP, κατά την παρόξυνση, διαφοροποιήθηκαν σημαντικά μεταξύ των ασθενών βάσει της mMRC κατάταξης ($P= 0.018$ και $P= 0.002$), με τις σημαντικές διαφορές να εντοπίζονται μεταξύ των ασθενών με βαθμολογία 4, οι οποίοι παρουσίασαν τα υψηλότερα επίπεδα και όλων των υπολοίπων. Κατά την παρόξυνση δεν

παρατηρήθηκε καμία σημαντική συσχέτιση μεταξύ των τριών βιοδεικτών. Στη φάση σταθερής ΧΑΠ, οι τιμές της ενδοκάνης δε σχετίστηκαν ισχυρά με καμία εκ των τιμών vWF:Ag και CRP, ενώ αντιθέτως τα επίπεδα της CRP και του vWF:Ag παρουσίασαν σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ τους ($P= 0.011$, $r= 0.49$).



Σχήμα 2. Επίπεδα ενδοκάνης σε ασθενείς με παρόξυνση, σταθερή ΧΑΠ και μάρτυρες ($P= 0.262$)

Πίνακας 8. Συσχέτιση των επιπέδων της ενδοκάνης με παραμέτρους των ασθενών με ΧΑΠ

Παράμετροι	Ενδοκάνη			
	Παρόξυνση		Σταθερή ΧΑΠ	
	r	P	r	P
FEV1(%pred)	-0.081	0.660	-0.085	0.679
Age (έτη)	-0.028	0.879	0.508	0.008
BMI (Kg/m²)	-0.059	0.748	0.127	0.536
Πακέτα- έτη	0.036	0.847	-0.036	0.864
Διάρκεια νοσηλείας (ημέρες)	0.103	0.576	0.126	0.338
WBCS	0.107	0.561	0.103	0.617
Ημέρες από έναρξη παρόξυνσης	-0.333	0.063		
Έτη με ΧΑΠ	0.220	0.227	0.271	0.181

FEV1, forced expiratory volume at the first second (δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο); BMI, body mass index (δείκτης μάζας σώματος), WBCs, white blood cells (λευκά αιμοσφαίρια)

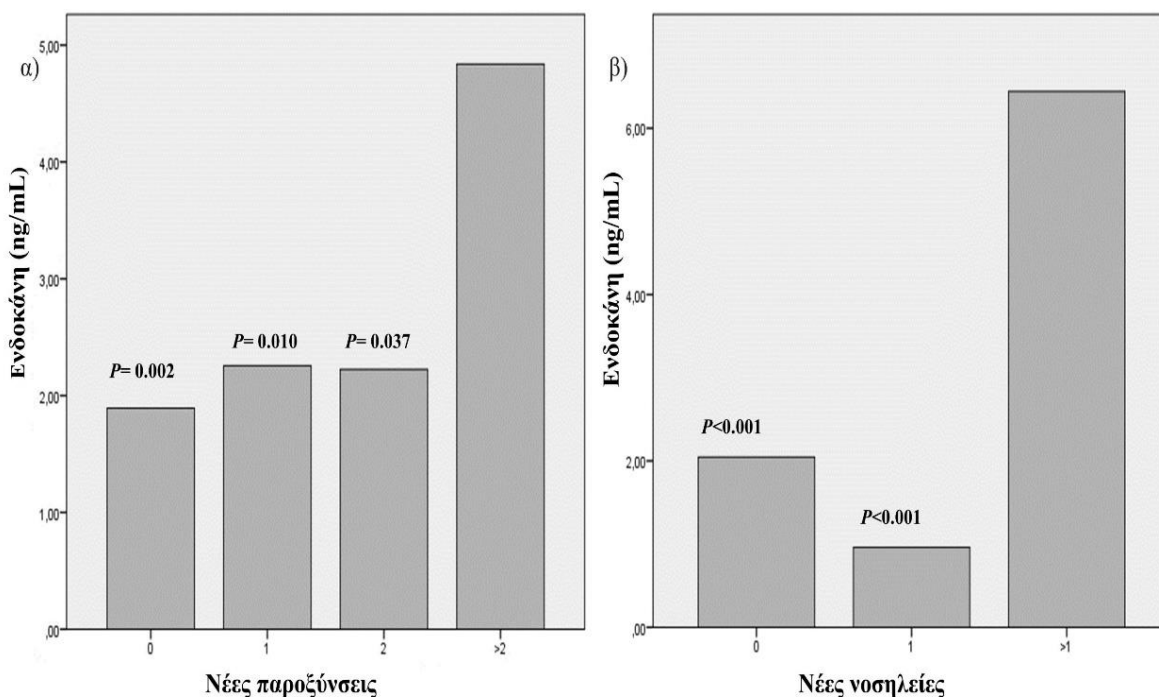
3.4 ΕΝΔΟΚΑΝΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΠ

3.4.1 ΕΠΙΒΙΩΣΗ

Οι ασθενείς που απεβίωσαν κατά τη διάρκεια της μελέτης διέθεταν υψηλότερη αρχική μέση συγκέντρωση ενδοκάνης έναντι των υπολοίπων [4.83 ± 3.62 ng/mL / 2.84 ± 2.63 ng/mL], εντούτοις δε διαφοροποιήθηκαν στατιστικώς σημαντικά ($P= 0.457$). Αντιθέτως, οι ασθενείς που απεβίωσαν, παρουσίασαν σημαντικές διαφορές έναντι των λοιπών ασθενών ως προς τα επίπεδα του vWF:Ag, με $P= 0.039$.

3.4.2 ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ

Οι συγκεντρώσεις της ενδοκάνης διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ, ανάλογα με τον αριθμό των παροξύνσεων που εμφάνισαν κατά το έτος της παρακολούθησης ($P= 0.001$), με τα υψηλότερα επίπεδα να έχουν παρατηρηθεί σε όσους ανέφεραν πέραν των 2 επεισοδίων. Στατιστικώς σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν επίσης στα σταθερά επίπεδα της ενδοκάνης βάσει των επόμενων καταγεγραμμένων νοσηλειών για παρόξυνση ($P= 0.000$), με τις υψηλότερες τιμές να έχουν παρατηρηθεί στους ασθενείς με πέραν της μίας νοσηλείας. Οι συγκρίσεις μεταξύ των επιμέρους ομάδων που διαμορφώθηκαν απεικονίζονται στο Σχήμα 3.



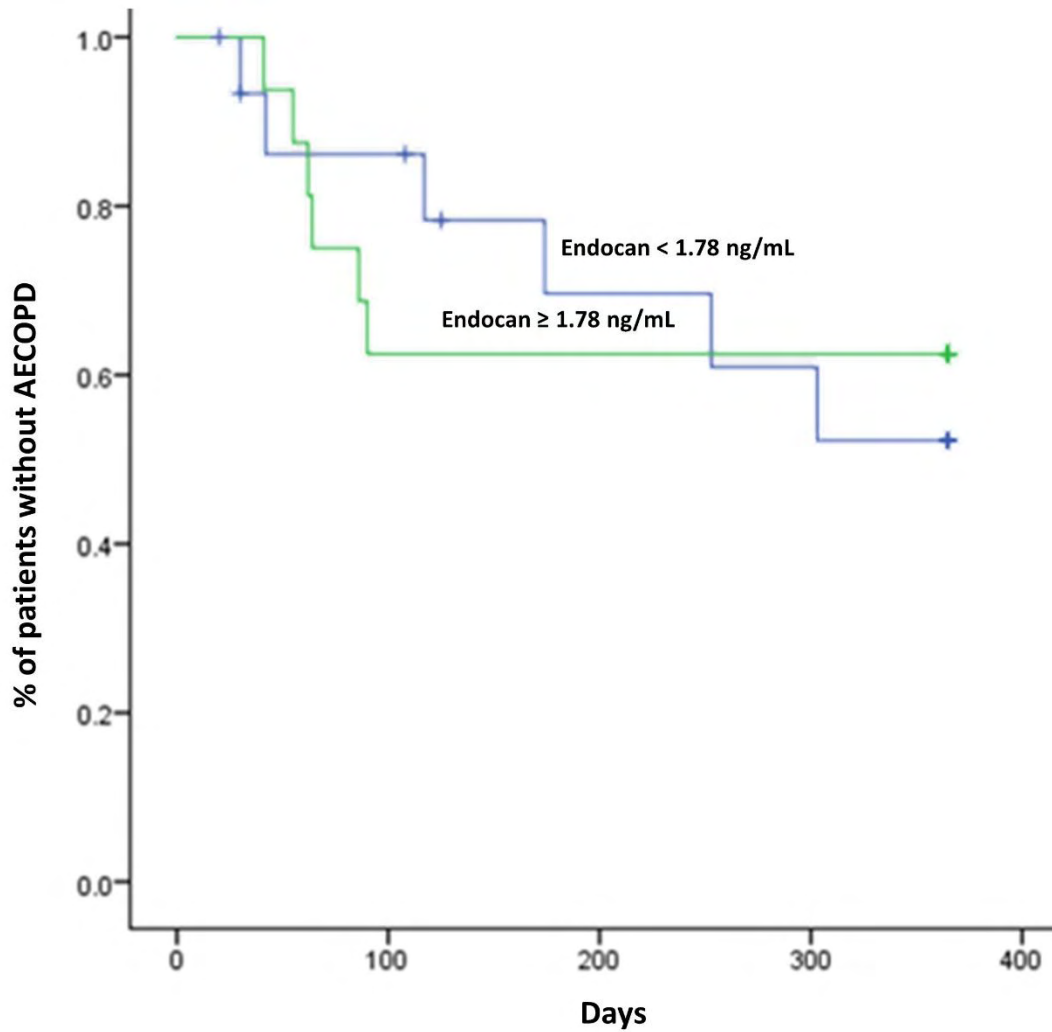
Σχήμα 3. Τα επίπεδα της ενδοκάνης των σταθερών ασθενών σύμφωνα με τον αριθμό των: α) νέων επεισοδίων παρόξυνσης (*P*: στατιστική διαφορά σε σχέση με τους ασθενείς που παρουσίασαν >2 παροξύνσεις) β) νέων νοσηλείων (*P*: στατιστική διαφορά σε σχέση με τους ασθενείς που παρουσίασαν >1 νοσηλείες)

Αντιθέτως, τα επίπεδα στο πλάσμα του vWF:Ag των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ δεν επηρεάστηκαν από τον αριθμό των μελλοντικών παροξύνσεων, συσχετίστηκαν θετικά εντούτοις με τον αριθμό των νέων καταγεγραμμένων νοσηλείων (*P*= 0.032).

Από τα μοντέλα βηματικής γραμμικής παλινδρόμησης διαπιστώθηκε πως ο αριθμός των μελλοντικών παροξύνσεων είναι δυνατό να εκτιμηθεί σύμφωνα με τη διαφορά των επιπέδων της ενδοκάνης μεταξύ παρόξυνσης και σταθερής φάσης νόσου, με την αύξηση της διαφοράς κατά μία μονάδα να έχει προκαλέσει αύξηση κατά 0.181 στον αριθμό των νέων καταγεγραμμένων επεισοδίων παρόξυνσης (*P*= 0.018, $R^2= 0.213$). Αντιστρόφως, θετική

συσχέτιση φάνηκε να υπάρχει και μεταξύ των σταθερών επιπέδων της ενδοκάνης, ως εξαρτημένη μεταβλητή και των νέων παροξύνσεων, ως επεξηγηματική μεταβλητή. Συγκεκριμένα, κάθε πρόσθετη καταγεγραμμένη παρόξυνση προκάλεσε αύξηση της τάξης των 0.766 μονάδων στην τιμή της ενδοκάνης ($P= 0.001$, $R^2= 0.351$).

Επιπροσθέτως, οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες σύμφωνα τη διάμεση τιμή της συγκέντρωσης των βιοδεικτών κατά την ένταξη στη μελέτη. Η ομάδα των ασθενών με συγκέντρωση ενδοκάνης χαμηλότερη της διαμέσου (1.78 ng/mL) παρουσίασε μία τάση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση παρόξυνσης ΧΑΠ, όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 4, χωρίς όμως οι δύο ομάδες να διαφοροποιηθούν σημαντικά μεταξύ τους ($P= 0.843$). Το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης επίσης δε διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων με τις υψηλότερες και χαμηλότερες τιμές συγκέντρωσης CRP, ενώ αντιθέτως η πιθανότητα μη εμφάνισης παρόξυνσης ήταν εμφανώς υψηλότερη για τους ασθενείς με τιμές vWF:Ag χαμηλότερες της διαμέσου καθ' όλη την περίοδο παρακολούθησης ($P= 0.022$).



Σχήμα 4. Καμπύλες Kaplan-Meier για το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης μεταξύ των δύο ομάδων με επίπεδα ενδοκάνης υψηλότερα και χαμηλότερα από τη διάμεσο

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα διατριβή προσδιορίσαμε τα επίπεδα της ενδοκάνης στον ορό νοσηλευομένων ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ και σε μετέπειτα σταθερή κατάσταση νόσου. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για χρονικό διάστημα ενός έτους, κατά τη διάρκεια του οποίου έγινε καταγραφή του αριθμού νέων επεισοδίων παρόξυνσης και νοσηλειών. Προσδιορίστηκαν επίσης τα επίπεδα δύο καθιερωμένων δεικτών ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας και φλεγμονής, του vWF:Ag και της CRP αντίστοιχα.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης προέκυψε πως η ενδοκάνη ορού, σε σταθερή νόσο, σχετίζεται με τον αριθμό τόσο των μελλοντικών παροξύνσεων των ασθενών όσο και των νοσηλειών τους για παρόξυνση. Επιπροσθέτως, φάνηκε πως ο αριθμός των μελλοντικών παροξύνσεων είναι δυνατό να εκτιμηθεί σύμφωνα με τη διαφορά των επιπέδων της ενδοκάνης μεταξύ παρόξυνσης και σταθερής φάσης νόσου, ενώ αντιστρόφως, τα επίπεδά της σε σταθερή ΧΑΠ είναι δυνατό να προβλεφθούν βάσει του αριθμού των νέων επεισοδίων. Ενδιαφέρον εύρημα αποτέλεσε επίσης η συσχέτιση των χαμηλότερων επιπέδων της ενδοκάνης κατά την παρόξυνση με ευνοϊκότερη σταδιοποίηση κατά GOLD, σύμφωνα με το βαθμό απόφραξης. Η συγκέντρωση της ενδοκάνης δε διαφοροποιήθηκε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ παρόξυνσης και σταθερής νόσου και δε συσχετίστηκε με τις κλινικές παραμέτρους των ασθενών, εντούτοις, οι ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα παρουσίασαν τάση αυξημένης θνητότητας έναντι των υπολοίπων, ενώ η ομάδα των ασθενών με συγκέντρωση ενδοκάνης χαμηλότερη της διαμέσου παρουσίασε μία τάση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση παρόξυνσης ΧΑΠ. Τόσο το vWF:Ag όσο και η CRP, διαφοροποιήθηκαν σημαντικά μεταξύ παρόξυνσης

και σταθερής ΧΑΠ και παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με την κατάταξη των ασθενών κατά mMRC.

Η ΧΑΠ αποτελεί μια νοσολογική οντότητα με κλινική ετερογένεια, η οποία αντανακλά την πολυπλοκότητα των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που την χαρακτηρίζουν. Ο ρόλος της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στην παθογένεια της νόσου διερευνάται με αυξανόμενο ενδιαφέρον, καθώς φαίνεται πως χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ, με τις αλλοιώσεις και την αντιδραστικότητα των τοιχωματικών αγγείων των μικρών αεραγωγών που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς να αποτελούν πιθανώς έναν συνδετικό κρίκο μεταξύ της απόφραξης των αεραγωγών και των λειτουργικών διαταραχών του ενδοθηλιακού αρτηριακού τοιχώματος [128,132,165,210,211]. Επιπλέον, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εντείνεται κατά τα επεισόδια παρόξυνσης της ΧΑΠ και φαίνεται πως συνδέεται με σοβαρότερη νόσο, χαμηλότερες τιμές FEV-1 και δυσμενέστερη πρόγνωση, ενώ παράλληλα υπάρχουν ενδείξεις συσχέτισης του βαθμού ενδοθηλιακής βλάβης με τη συχνότητα των παροξύνσεων [212].

Ο ρόλος της ενδοκάνης έχει μελετηθεί στα πλαίσια πολλών παθήσεων, οξέων και χρονίων, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ενδοθηλιακή ενεργοποίηση και δυσλειτουργία, καθώς και από φλεγμονώδεις διεργασίες. Εντούτοις, παρά την επιλεκτική έκφρασή της στο αναπνευστικό ενδοθήλιο, δεν έχει επαρκώς διερευνηθεί σε σχέση με νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος [173], ενώ από την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας προκύπτει πως η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη η οποία αξιολογεί τη συγκέντρωση της ενδοκάνης σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Το σημαντικότερο αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης ήταν η στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ των επιπέδων της ενδοκάνης στον ορό των ασθενών με σταθερή νόσο και του αριθμού των παροξύνσεων και νοσηλείων που αυτοί παρουσίασαν κατά το έτος της παρακολούθησής τους, σε συνδυασμό με το γεγονός πως η συγκέντρωσή της είναι δυνατό να εκτιμηθεί βάσει του αριθμού των νέων επεισοδίων. Δεδομένου του ρόλου της ενδοκάνης ως δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αλλά και του τροπισμού της στον πνεύμονα, το εύρημα αυτό είναι συμβατό με την υπόθεση πως ο φαινότυπος των συχνών παροξύνσεων της ΧΑΠ εκφράζει μία κατάσταση μόνιμης ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η οποία διαφοροποιεί παθοφυσιολογικά τους ασθενείς μεταξύ τους [136], υποδεικνύοντας έναν πιθανό ρόλο της στην έγκαιρη αναγνώριση εκείνων οι οποίοι είναι πιο επιρρεπείς σε συχνές παροξύνσεις και θα μπορούσαν ενδεχομένως να επωφεληθούν από μια στοχευμένη θεραπευτική προσέγγιση. Κάτι τέτοιο θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς οι ασθενείς με συχνές παροξύνσεις χαρακτηρίζονται συνήθως από βαρύτερη νόσο και δυσμενέστερη πρόγνωση [87]. Δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας όπως τα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά μικροσωματίδια, οι σελεκτίνες και ο vWF έχουν μελετηθεί στη σταθερή ΧΑΠ και φαίνεται πως συσχετίζονται με το βαθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας [213–215], ενώ αυξημένα επίπεδα ICAM-1, στη σύνδεση του οποίου με την ιντεγκρίνη LFA-1 παρεμβάινει η ενδοκάνη, φαίνεται πως συμβάλλουν στην αυξημένη προδιάθεση για ιογενείς παροξύνσεις των ασθενών με συχνά επεισόδια [216], εντούτοις η σχέση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας με το φαινότυπο συχνών παροξύνσεων παραμένει αδιευκρίνιστη. Η συσχέτιση των επιπέδων της ενδοκάνης σε σταθερή ΧΑΠ με τη συχνότητα των παροξύνσεων η οποία παρατηρήθηκε είναι επίσης συμβατή με τον ρόλο της ως δείκτη φλεγμονής και βρίσκεται σε συμφωνία με μελέτες οι οποίες περιγράφουν υψηλότερα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτταροκινών και δεικτών φλεγμονής σε ασθενείς με

συχνές παροξύνσεις [217,218]. Επιπροσθέτως θα μπορούσε, αφενός να αιτιολογηθεί από την εντονότερη εικόνα φλεγμονής και τα υψηλότερα επίπεδα κυτταροκινών που παρουσιάζουν οι αεραγωγοί των ασθενών αυτών μετά την ανάρρωση από τα επεισόδια, ακόμη και κατά τα διαστήματα σταθερής ΧΑΠ [216] και αφετέρου να αποτελέσει ένδειξη του ρόλου της εμμένουσας φλεγμονής, βασικού χαρακτηριστικού του φαινοτύπου, ως πιθανού αιτιολογικού παράγοντα βράχυνσης των χρονικών περιόδων μεταξύ παροξύνσεων.

Εξίσου αξιόλογη ήταν η διαπίστωση πως η διαφορά των επιπέδων της ενδοκάνης μεταξύ παρόξυνσης και σταθερής φάσης νόσου ήταν δυνατό να προβλέψει τον αριθμό των επεισοδίων παρόξυνσης που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Αν και οι μηχανισμοί που ευθύνονται για την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία στη ΧΑΠ δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί, σύμφωνα με τα τρέχοντα δεδομένα περιλαμβάνουν την υπερέκφραση μορίων κυτταρικής προσκόλλησης, την επίταση της δια-ενδοθηλιακής εξόδου των λευκοκυττάρων, καθώς και τροποποιημένα επίπεδα κυτταροκινών και αγγειογεννητικών παραγόντων όπως ο TNF- α και ο VEGF [149,165]. Είναι γνωστό πως η ενδοκάνη υπερεκφράζεται παρουσία VEGF και με τη σειρά της ενισχύει τη μιτογόνο δράση του [172,195,202]. Δεδομένης της σχέσης των δύο αυτών μορίων, το εύρημά μας βρίσκεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης των επιπέδων του VEGF σε ασθενείς με ΧΑΠ, σύμφωνα με τα οποία η διαφορά των επιπέδων του μεταξύ δύο διαφορετικών χρονικών στιγμών (14-21 ημέρες και 6 μήνες μετά την παρόξυνση) συσχετίστηκε με τον αριθμό των ακόλουθων επεισοδίων [219]. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν μελέτες για την κινητική της ενδοκάνης στη ΧΑΠ, οι οποίες θα μπορούσαν να συμβάλουν περαιτέρω στην ερμηνεία του, εντούτοις το παρόν αποτέλεσμα είναι και αυτό πιθανώς ενδεικτικό του ρόλου των επιπέδων της ενδοκάνης στη φαινοτυπική ταυτοποίηση των

ασθενών βάσει της συχνότητας των παροξύνσεων, καθώς και των περίπλοκων υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν τη φυσική πορεία της παρόξυνσης, από την εκδήλωση έως την πλήρη αποδρομή της.

Στην παρούσα μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της ενδοκάνης με τον αριθμό των παροξύνσεων των ασθενών κατά τη διάρκεια του έτους που προηγήθηκε της έναρξής της. Το συγκεκριμένο εύρημα δεν ήταν αναμενόμενο και χρήζει αποσαφήνισης, καθώς το ιστορικό των παροξύνσεων θεωρείται βασικός καθοριστικός παράγοντας της μελλοντικής συχνότητας των επεισοδίων [87,220]. Αν και αυτή η απουσία συσχέτισης θα μπορούσε να αποδοθεί στο μέγεθος του υπό μελέτη πληθυσμού, θα πρέπει κανείς να λάβει υπόψιν την πιθανότητα διακύμανσης της συχνότητας των επεισοδίων με την πάροδο του χρόνου [99]. Παράλληλα, οι μελέτες που έχουν επιχειρήσει τη διερεύνηση του ιστορικού των παροξύνσεων σε σχέση με δείκτες ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, όπως των Takahashi και συν. ή των Bartholo και συν [26,221], οι οποίες θα συνέβαλαν στην ερμηνεία των διαπιστώσεών μας, είναι περιορισμένες.

Ενδιαφέρουσα ήταν επίσης η διαπίστωση πως οι ασθενείς με παρόξυνση οι οποίοι παρουσίαζαν τα χαμηλότερα επίπεδα ενδοκάνης διέθεταν σημαντικά ευνοϊκότερη σταδιοποίηση κατά GOLD, καθώς και πως εκείνοι που μετέπειτα απεβίωσαν διέθεταν υψηλότερα, αν και μη στατιστικώς σημαντικά επίπεδα, παραπέμποντας σε μία πιθανή συσχέτιση υψηλών επιπέδων με βαρύτερη νόσο και δυσμενέστερη πρόγνωση. Η παρατήρησή μας αυτή συμφωνεί με την πλειοψηφία των δεδομένων που προκύπτουν από μελέτες του ρόλου της ενδοκάνης σε παθήσεις του αναπνευστικού [199,202,207,208], οι οποίες έχουν συσχετίσει

θετικά τα επίπεδά της με τη βαρύτητα της εκάστοτε νόσου και αρνητικά με την πρόγνωση των ασθενών, μεταξύ των οποίων και εκείνη των Altintas και συν. [209] οι οποίοι μελέτησαν το ρόλο της στην αποφρακτική υπνική άπνοια. Όπως και στη ΧΑΠ, οι ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικής υπνικής άπνοιας παρουσιάζουν καρδιαγγειακές συνοσηρότητες, λόγω υποκείμενων μηχανισμών οι οποίοι δεν έχουν πλήρως αναγνωριστεί, με την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία να θεωρείται συνδετικός κρίκος μεταξύ της πάθησης και του καρδιαγγειακού κινδύνου.

Επιπροσθέτως, αν και όχι σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, στους ασθενείς με τα χαμηλότερα επίπεδα ενδοκάνης κατά την ένταξή τους στη μελέτη παρατηρήθηκε μια τάση για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης. Η συμπεριφορά της ενδοκάνης σε οξείες παθήσεις του αναπνευστικού δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητή λόγω των περιορισμένων ερευνητικών δεδομένων, η πλειοψηφία των οποίων έχει προκύψει κυρίως από μελέτες ασθενών με οξύ πνευμονικό τραύμα και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, με αντικρουόμενα αποτελέσματα [173]. Στη μελέτη των Mikkelsen και συν. ο κίνδυνος εμφάνισης ALI αυξήθηκε σημαντικά σε ασθενείς με μείζονα τραύματα με χαμηλή συγκέντρωση ενδοκάνης κατά την εισαγωγή, καταδεικνύοντας έναν πιθανώς προστατευτικό ρόλο του μορίου, λόγω της παρέμβασής του στη διαδικασία λευκοκυτταρικής μετανάστευσης στον πνεύμονα [203]. Αντιθέτως, τόσο οι Tang και συν. όσο και οι Orbeagozo και συν. έδειξαν τη θετική συσχέτιση των επιπέδων της ενδοκάνης με την ανάπτυξη ARDS σε ασθενείς με πνευμονία [205] και την αρνητική συσχέτισή τους με την επιβίωση ασθενών με το σύνδρομο [206], αντίστοιχα. Η ενδοκάνη παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση, αναστέλλοντας την εξαγγείωση των λευκοκυττάρων και η αύξηση των επιπέδων της μπορεί να θεωρηθεί απόκριση

του πνεύμονα στο βλαπτικό ερέθισμα. Αντιθέτως η διατήρηση της συγκέντρωσής της σε σταθερά επίπεδα ή η μείωσή της θα μπορούσε να είναι ενδεικτική ανεπαρκούς πνευμονικής άμυνας έναντι στη βλάβη. Οι ανωτέρω μελέτες παραπέμπουν συνολικά σε μία υπόθεση αύξησης των επιπέδων της ενδοκάνης στα πλαίσια αρχικού βλαπτικού ερεθίσματος, η οποία επιτείνεται όταν συνοδεύεται από πνευμονική προσβολή με πιθανή περαιτέρω σύνθεση και απελευθέρωση ενδοκάνης στην κυκλοφορία από τα πνευμονικά ενδοθηλιακά κύτταρα. Αδυναμία αύξησης των επιπέδων της ενδοκάνης μπορεί να αποδοθεί σε ανεπαρκή πνευμονική απόκριση ή αυξημένη αποδόμηση του μορίου της από πρωτεάσες σερίνης [203]. Πράγματι, η ενδοκάνη υφίσταται πρωτεόλυση από την καθεψίνη G από την οποία προκύπτει το πεπτιδικό τμήμα p14 το οποίο δεν ήταν δυνατό να προσδιορισθεί με την ανοσοενζυμική μέθοδο την οποία εφαρμόσαμε στην παρούσα μελέτη. Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, καθώς και το γεγονός ότι δεν είναι εξακριβωμένος ο βαθμός που η εν λόγω πρωτεόλυση επηρεάζει την κινητική της [222] δεν είναι εφικτό να επιχειρηθεί ο χαρακτηρισμός του ρόλου της στη ΧΑΠ ως προστατευτικός ή επιβλαβής, όπως επίσης δεν είναι σαφές εάν η αύξηση των επιπέδων της ενδοκάνης επηρεάζει άμεσα τη συχνότητα των παροξύνσεων, αποτελώντας έναν πρώιμο προβλεπτικό δείκτη ή αποτελεί συνέπειά της.

Πέραν της ηλικίας, δε διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση της ενδοκάνης με τις υπό έλεγχο κλινικές παραμέτρους της ΧΑΠ. Απουσία μελετών της ενδοκάνης στη ΧΑΠ και δεδομένης της βιολογικής συνάφειάς της με τον VEGF, το αποτέλεσμα αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με κάποιες μελέτες του δεύτερου σε ασθενείς, τόσο σε παρόξυνση όσο και σε σταθερή νόσο, οι οποίες δεν έχουν αναδείξει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις των επιπέδων του με τη λειτουργική ταξινόμηση των ασθενών και το βαθμό δύσπνοιας [219,223]. Αντιθέτως, τα

επίπεδα παρόξυνσης τόσο του vWF:Ag όσο και της CRP, συσχετίστηκαν σημαντικά με το βαθμό δύσπνοιας κατά mMRC, ενώ επιπροσθέτως το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης διαφοροποιήθηκε σημαντικά μεταξύ των ασθενών με τις υψηλότερες και χαμηλότερες τιμές του vWF:Ag. Τα ευρήματα αυτά είναι συμβατά με μελέτες που έχουν δημοσιευθεί στο παρελθόν, οι οποίες έχουν συσχετίσει τους συγκεκριμένους βιοδείκτες με διάφορες παραμέτρους βαρύτητας της νόσου [213,221,224–226].

Αξίζει τον κόπο να γίνει αναφορά στο γεγονός ότι, αν και όχι σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, τα επίπεδα της ενδοκάνης ήταν υψηλότερα κατά την παρόξυνση σε σχέση με τη σταθερή νόσο, καθώς και στους ασθενείς με ΧΑΠ έναντι των μαρτύρων. Οι παρατηρήσεις αυτές βρίσκονται σε συμφωνία με τη θεωρία που υποστηρίζει την επιδείνωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας κατά τις παροξύνσεις, η οποία έχει επιβεβαιωθεί σε μελέτες, με τη χρήση του δείκτη της διαμεσολαβούμενης από τη ροή του αίματος αγγειοδιαστολής (FMD) και βιοδεικτών όπως ο vWF [135,227,228]. Ωστόσο, οι προαναφερθείσες διαφορές της συγκέντρωσης της ενδοκάνης δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, θέτοντας υπό αμφισβήτηση τη χρησιμότητά της στη διαφορική διάγνωση της ΧΑΠ και των παροξύνσεών της. Το γεγονός αυτό ενδεχομένως αποδίδεται στον περιορισμένο αριθμό των συμμετεχόντων, όπως και στην απουσία φαινοτυπικής ομοιογένειας μεταξύ τους, καθώς η μελέτη περιελάμβανε τόσο ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα όσο και με εμφύσημα. Η έκφραση της ενδοκάνης ρυθμίζεται σημαντικά από κυτταροκίνες και αγγειογενετικούς παράγοντες όπως ο TNF-α και ο VEGF αντίστοιχα [174,175]. Αρκετοί ερευνητές έχουν μελετήσει τα επίπεδα του VEGF σε ασθενείς με ΧΑΠ, με τους περισσότερους να έχουν διαπιστώσει τη σημαντική αύξησή τους σε ασθενείς με παρόξυνση έναντι εκείνων με σταθερή νόσο [229,230]. Επιπλέον, μελέτες βιοδεικτών έχουν

καταδειξεί την πιθανή αρνητική συσχέτιση των επιπέδων του με τη βαρύτητα της ΧΑΠ, σε αντίθεση με τα επίπεδα του TNF- α , τα οποία έχουν ανευρεθεί αυξημένα σε ασθενείς με δυσμενέστερη κλινική και λειτουργική έκβαση [231], ενώ παράλληλα έχει περιγραφεί διαφορά των επιπέδων του μεταξύ ασθενών με εμφύσημα και χρόνια βρογχίτιδα [232,233]. Είναι επομένως εμφανής η ετερογένεια και πολυπλοκότητα των παραγόντων που πιθανώς επηρεάζουν τα επίπεδα της ενδοκάνης και οι οποίοι ενδέχεται να συνέβαλαν στη μείωση της στατιστικής ισχύος των παρατηρήσεών μας. Στο σημείο αυτό θα ήταν επίσης σκόπιμο να αναλογισθεί κανείς ότι η ενδοκάνη εκκρίνεται από μία πληθώρα ενεργοποιημένων ιστών, ως απάντηση σε προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, επομένως η συγκέντρωσή της στον ορό πιθανώς δεν αντανακλά με ακρίβεια την έκκρισή της από το πνευμονικό ενδοθήλιο.

Ένας από τους περιορισμούς της μελέτης ήταν ο σχετικά μικρός αριθμός των συμμετεχόντων, ο οποίος πιθανώς δεν επέτρεψε την ανάδειξη περαιτέρω συσχετίσεων της ενδοκάνης με τις υπό έλεγχο κλινικές παραμέτρους της ΧΑΠ. Ωστόσο, σύμφωνα με τα δεδομένα της τρέχουσας βιβλιογραφίας, η παρούσα ήταν η πρώτη απόπειρα αξιολόγησης της ενδοκάνης στα πλαίσια της ΧΑΠ, καθιστώντας σημαντική την τήρηση αυστηρών κριτηρίων διαλογής ασθενών για την αποφυγή παραμέτρων που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδά της στον ορό των ασθενών. Ένας επιπρόσθετος περιορισμός της μελέτης ήταν η μη διερεύνηση επιπλέον βιοδεικτών, πέραν της CRP και του vWF:Ag, καθώς και η μη διενέργεια περισσότερων του ενός επανελέγχου των επιπέδων της ενδοκάνης κατά το έτος παρακολούθησης των ασθενών. Κάτι παρόμοιο υπερέβαινε το στόχο της παρούσας μελέτης, εντούτοις, οι επιπλέον μετρήσεις και ο έλεγχος βιοδεικτών, κυρίως όπως ο VEGF και το ειδικό προϊόν πρωτεόλυσης της

ενδοκάνης από την καθεψίνη G, η “GC cleaved” ενδοκάνη, ενδεχομένως να διευκόλυναν περαιτέρω την ερμηνεία των ευρημάτων μας και να διασαφήνιζαν την κινητική της στη ΧΑΠ.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ανακεφαλαιώνοντας, η ενδοκάνη αποτελεί ιδιαίζουσα πρωτεογλυκάνη, με ιδιαίτερες δομικές και λειτουργικές ιδιότητες. Η έκφρασή της από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η οποία ρυθμίζεται σημαντικά παρουσία προφλεγμονωδών και προαγγειογενετικών παραγόντων και η αλληλεπίδρασή της με αυξητικούς παράγοντες και ιντεγκρίνες την καθιστούν αξιόπιστο δείκτη ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, δικαιολογώντας την αυξανόμενη ερευνητική δραστηριότητα γύρω από πιθανές κλινικές εφαρμογές της.

Από την παρούσα μελέτη φαίνεται πως η ενδοκάνη είναι εφικτό να προσδιορισθεί εργαστηριακά με αξιοπιστία, με τις εμπορικά διαθέσιμες μεθόδους στον ορό ασθενών με ΧΑΠ. Αξιοσημείωτα, παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση των επιπέδων της στον ορό με τη συχνότητα των παροξύνσεων της ΧΑΠ, υποδεικνύοντας έναν πιθανό ρόλο της ως εργαλείο έγκαιρης φαινοτυπικής ταξινόμησης των ασθενών. Επιπροσθέτως, η διαφορά των επιπέδων της μεταξύ παρόξυνσης και σταθερής νόσου αποτέλεσε προβλεπτικό παράγοντα εκτίμησης του αριθμού των επεισοδίων που καταγράφηκαν κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης, υπογραμμίζοντας την πιθανή προγνωστική αξία του μοτίβου μεταβολής της συγκέντρωσής της στην αξιολόγηση του «ατομικού κινδύνου παρόξυνσης» (exacerbation risk). Αν και δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στα επίπεδά της ενδοκάνης μεταξύ παρόξυνσης και σταθερής ΧΑΠ, είναι ενδιαφέρον πως οι ασθενείς με παρόξυνση καθώς και όσοι απεβίωσαν παρουσίαζαν υψηλότερες τιμές έναντι των υπολοίπων, ενώ οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις συσχετίστηκαν σημαντικά με ευνοϊκότερη σταδιοποίηση κατά GOLD, υποδηλώνοντας πως

δεν αποκλείεται μελλοντικά η ανάδειξη πιθανής σχέσης της με τη βαρύτητα και τις κλινικές παραμέτρους της ΧΑΠ.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι ενδεικτικά ενός πιθανού ρόλου της ενδοκάνης στην εκτίμηση και παρακολούθηση ασθενών με ΧΑΠ. Φαίνεται πως η ενδοκάνη μπορεί να συμβάλει στην πληρέστερη κατανόηση του ρόλου της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας στη διαμόρφωση της συχνότητας παροξύνσεων, καθώς και στη διερεύνηση των παθοφυσιολογικών διεργασιών που ευθύνονται για τον φαινότυπο συχνών παροξύνσεων των ασθενών. Η σημασία ανάδειξης βιοδεικτών, ικανών για τη διαφοροποίηση των ασθενών με συχνές παροξύνσεις από τους λοιπούς φαινοτύπους, με ηπιότερη πορεία και λιγότερες επιπλοκές, έγκειται στην έγκαιρη αναγνώριση εκείνων οι οποίοι θα μπορούσαν να επωφεληθούν από στοχευμένη θεραπευτική στρατηγική. Τα δεδομένα μας υποδεικνύουν πως η ενδοκάνη μπορεί να αποτελέσει εργαλείο έγκαιρης φαινοτυπικής ταξινόμησης των ασθενών, συμβάλλοντας στον εντοπισμό εκείνων που είναι πιο επιρρεπείς στην εμφάνιση παροξύνσεων. Ο υποσχόμενος αυτός ρόλος της χρήζει επιβεβαίωσης και περαιτέρω αξιολόγησης σε μεγάλες προοπτικές μελέτες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). 2017 [cited 2018 Apr 3]. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
2. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical Significance of Symptoms in Smokers with Preserved Pulmonary Function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811–21.
3. Vestbo J. COPD. *Clinics in Chest Medicine*. 2014;35(1):1–6.
4. World Health Organization. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Fact Sheet. [cited 2018 Apr 4]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>
5. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111–22.
6. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3–10.
7. Tudor RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2749–55.
8. Yin P, Jiang CQ, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Lancet*. 2007;370(9589):751–7.
9. Trupin L, Earnest G, Pedro MS, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;22(3):462–9.

10. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28(3):523–32.
11. Sørheim I-C, Johannessen A, Gulsvik A, Bakke PS, Silverman EK, DeMeo DL. Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*. 2010;65(6):480–5.
12. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax*. 2015;70(5):482–9.
13. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T. Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *The Lancet*. 2011;378(9795):991–6.
14. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women’s Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*. 2005;60(10):851–8.
15. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, et al. Risk Factors for Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a European Cohort of Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):891–7.
16. Stoller JK, Aboussouan LS. α 1-antitrypsin deficiency. *The Lancet*. 2005;365(9478):2225–36.
17. Castaldi PJ, Cho MH, Cohn M, Langerman F, Moran S, Tarragona N, et al. The COPD genetic association compendium: a comprehensive online database of COPD genetic associations. *Hum Mol Genet*. 2010;19(3):526–34.
18. Hogg JC, Timens W. The pathology of chronic obstructive pulmonary disease. *Annu Rev Pathol*. 2009;4:435–59.
19. Berg K, Wright JL. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(12):1423-28.

20. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*. 2003;22(4):672–88.
21. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, O’Shaughnessy T, Ram FSF, Qiu Y, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J*. 2007;30(3):467–71.
22. Barnes PJ. Cellular and Molecular Mechanisms of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clin Chest Med*. 2014;35(1):71–86.
23. Barnes PJ. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *COPD*. 2004;1(1):59–70.
24. Russell REK, Thorley A, Culpitt SV, Dodd S, Donnelly LE, Demattos C, et al. Alveolar macrophage-mediated elastolysis: roles of matrix metalloproteinases, cysteine, and serine proteases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(4):L867–73.
25. Hodge S, Hodge G, Scicchitano R, Reynolds PN, Holmes M. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. *Immunol Cell Biol*. 2003;81(4):289–96.
26. Takahashi T, Kobayashi S, Fujino N, Suzuki T, Ota C, He M, et al. Increased circulating endothelial microparticles in COPD patients: a potential biomarker for COPD exacerbation susceptibility. *Thorax*. 2012;67(12):1067–74.
27. Montuschi P, Kharitonov S, Ciabattini G, Barnes P. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax*. 2003;58(7):585–8.
28. Barnes PJ. The Cytokine Network in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Cell Mol Biol*. 2009;41(6):631–8.
29. Traves SL, Culpitt SV, Russell REK, Barnes PJ, Donnelly LE. Increased levels of the chemokines GROalpha and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax*. 2002;57(7):590–5.

30. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(2):530–4.
31. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, Wright K, Fex C, Le Saux N, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(2):349–55.
32. Kanazawa H, Asai K, Hirata K, Yoshikawa J. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 2003;114(5):354–8.
33. MacNee W. Pathology, pathogenesis, and pathophysiology. *BMJ.* 2006;332(7551):1202–4.
34. Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative Stress in COPD. *Chest.* 2013;144(1):266–73.
35. Louhelainen N, Ryttilä P, Haahtela T, Kinnula VL, Djukanović R. Persistence of oxidant and protease burden in the airways after smoking cessation. *BMC Pulm Med.* 2009;9:25.
36. van der Toorn M, Rezayat D, Kauffman HF, Bakker SJL, Gans ROB, Koëter GH, et al. Lipid-soluble components in cigarette smoke induce mitochondrial production of reactive oxygen species in lung epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297(1):L109–14.
37. Osoata GO, Hanazawa T, Brindicci C, Ito M, Barnes PJ, Kharitonov S, et al. Peroxynitrite Elevation in Exhaled Breath Condensate of COPD and Its Inhibition by Fudosteine. *Chest.* 2009;135(6):1513–20.
38. Brindicci C, Kharitonov SA, Ito M, Elliott MW, Hogg JC, Barnes PJ, et al. Nitric Oxide Synthase Isoenzyme Expression and Activity in Peripheral Lung Tissue of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(1):21–30.
39. Malhotra D, Thimmulappa R, Navas-Acien A, Sandford A, Elliott M, Singh A, et al. Decline in NRF2-regulated Antioxidants in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

- Lungs Due to Loss of Its Positive Regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(6):592–604.
40. Tian P, Wen F. Clinical significance of airway mucus hypersecretion in chronic obstructive pulmonary disease. *J Transl Int Med.* 2015;3(3):89–92.
 41. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(5):1530–5.
 42. Kim V, Han MK, Vance GB, Make BJ, Newell JD, Hokanson JE, et al. The Chronic Bronchitic Phenotype of COPD. *Chest.* 2011;140(3):626–33.
 43. Burgel P-R, Nesme-Meyer P, Chanez P, Caillaud D, Carré P, Perez T, et al. Cough and sputum production are associated with frequent exacerbations and hospitalizations in COPD subjects. *Chest.* 2009;135(4):975–82.
 44. Pelkonen M, Notkola I-L, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest.* 2006;130(4):1129–37.
 45. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2645-53.
 46. O'Donnell DE, Webb KA, Neder JA. Lung hyperinflation in COPD: applying physiology to clinical practice. *COPD Research and Practice.* 2015 Sep 7;1:4.
 47. Talag and Wilcox - Clinical physiology of chronic obstructive pulmonary disease. *BCMJ.* 2008;50:97-102.
 48. Sakao S, Voelkel NF, Tatsumi K. The vascular bed in COPD: pulmonary hypertension and pulmonary vascular alterations. *Eur Respir Rev.* 2014;23(133):350–5.

49. Andreeva E, Pokhaznikova M, Lebedev A, Moiseeva I, Kuznetsova O, Degryse J-M. Spirometry is not enough to diagnose COPD in epidemiological studies: a follow-up study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2017;27:62.
50. Johns DP, Walters JAE, Walters EH. Diagnosis and early detection of COPD using spirometry. *J Thorac Dis*. 2014;6(11):1557–69.
51. Schermer TR, Quanjer PH. COPD screening in primary care: who is sick? *Prim Care Resp J*. 2007;16(1):49–53.
52. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Rochester CL, Yaggi HK, et al. The Ratio of FEV1 to FVC as a Basis for Establishing Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(5):446–51.
53. Güder G, Brenner S, Angermann CE, Ertl G, Held M, Sachs AP, et al. GOLD or lower limit of normal definition? a comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. *Respir Res*. 2012;13(1):13.
54. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield M, Washko G, Regan EA, et al. Implications of the GOLD 2011 Disease Severity Classification in the COPD Gene Cohort. *Lancet Respir Med*. 2013;1(1):43–50.
55. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea Is a Better Predictor of 5-Year Survival Than Airway Obstruction in Patients With COPD. *Chest*. 2002;121(5):1434–40.
56. Bestall J, Paul E, Garrod R, Garnham R, Jones P, Wedzicha J. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581–6.
57. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(6):1321–7.
58. Karloh M, Fleig Mayer A, Maurici R, Pizzichini MMM, Jones PW, Pizzichini E. The COPD Assessment Test: What Do We Know So Far?: A Systematic Review and Meta-

Analysis About Clinical Outcomes Prediction and Classification of Patients Into GOLD Stages. *Chest*. 2016;149(2):413–25.

59. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest*. 2015;147(4):999–1007.
60. Soler-Cataluna JJ. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925–31.
61. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128(4):2099–107.
62. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31(4):869-73.
63. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*. 2008;32(4):962–9.
64. Sahadevan A, Cusack R, O'Kelly B, Amoran O, Lane SJ. The Value of the Combined Assessment of COPD in Accurate Characterization of Stable COPD. *Ir Med J*. 2016;109(1):338-40.
65. Anzueto A, Sethi S, Martinez FJ. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4(7):554–64.
66. Murphy TF. The role of bacteria in airway inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Infect Dis*. 2006;19(3):225–30.
67. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002;347(7):465–71.

68. Fujimoto K, Yasuo M, Urushibata K, Hanaoka M, Koizumi T, Kubo K. Airway inflammation during stable and acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2005;25(4):640–6.
69. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Chrysofakis G, Siafakas NM. Nitrosative stress, heme oxygenase-1 expression and airway inflammation during severe exacerbations of COPD. *Chest*. 2005;127(6):1911–8.
70. Wedzicha JA. Role of viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1(2):115–20.
71. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1608–13.
72. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618–23.
73. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1114–21.
74. Patel IS, Roberts NJ, Lloyd-Owen SJ, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Airway epithelial inflammatory responses and clinical parameters in COPD. *Eur Respir J*. 2003;22(1):94–9.
75. Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellague J, Rossi G, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J*. 1997;10(5):1064–71.
76. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13(4):844–9.

77. Qiu Y, Zhu J, Bandi V, Atmar RL, Hattotuwa K, Guntupalli KK, et al. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):968–75.
78. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, Turato G, Ruggieri MP, Roggeri A, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(6 Pt 1):1646–52.
79. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1224–38.
80. Gern JE, French DA, Grindle KA, Brockman-Schneider RA, Konno S-I, Busse WW. Double-stranded RNA induces the synthesis of specific chemokines by bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2003;28(6):731–7.
81. Mercer P, Shute J, Bhowmik A, Donaldson G, Wedzicha J, Warner J. MMP-9, TIMP-1 and inflammatory cells in sputum from COPD patients during exacerbation. *Respir Res.* 2005;6:151.
82. Gerritsen WBM, Asin J, Zanen P, van den Bosch JMM, Haas FJLM. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med.* 2005;99(1):84–90.
83. MacIntyre N, Huang YC. Acute Exacerbations and Respiratory Failure in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):530–5.
84. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106(2):196–204.
85. Balter MS, La Forge J, Low DE, Mandell L, Grossman RF, the Chronic Bronchitis Working Group on behalf of the Canadian Thoracic Society and the Canadian Infectious Disease Society. Canadian Guidelines for the Management of Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis. *Can Respir J.* 2003;10:248-58.

86. Donaldson GC, Law M, Kowlessar B, Singh R, Brill SE, Allinson JP, et al. Impact of Prolonged Exacerbation Recovery in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(8):943–50.
87. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128–38.
88. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1418–22.
89. Hewitt R, Mallia P. Frequent exacerbators in chronic obstructive pulmonary disease: from research to clinical practice. *EMJ Respir*. 2015;3(1):29-36.
90. Hurst JR, Donaldson GC, Wilkinson TMA, Perera WR, Wedzicha JA. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J*. 2005;26(5):846–52.
91. Donaldson G, Seemungal T, Bhowmik A, Wedzicha J. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847–52.
92. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, Crim C, Dawber F, Edwards L, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*. 2008;31(4):869-73.
93. McGarvey L, Lee AJ, Roberts J, Gruffydd-Jones K, McKnight E, Haughney J. Characterisation of the frequent exacerbator phenotype in COPD patients in a large UK primary care population. *Respir Med*. 2015;109(2):228–37.
94. Margiello MS, Garrastazu R, Ruiz-Nuñez M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. Independent effect of prior exacerbation frequency and disease severity on the risk of future exacerbations of COPD: a retrospective cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:16046.

95. Wan ES, DeMeo DL, Hersh CP, Shapiro SD, Rosiello RA, Sama SR, et al. Clinical Predictors of Frequent Exacerbations in Subjects with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Respir Med.* 2011;105(4):588–94.
96. Brusse-Keizer M, van der Palen J, van der Valk P, Hendrix R, Kerstjens H. Clinical predictors of exacerbation frequency in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Respir J.* 2011;5(4):227–34.
97. Beeh KM, Glaab T, Stowasser S, Schmidt H, Fabbri LM, Rabe KF, et al. Characterisation of exacerbation risk and exacerbator phenotypes in the POET-COPD trial. *Respir Res.* 2013;14(1):116.
98. Haughney J, Gruffydd-Jones K, Roberts J, Lee AJ, Hardwell A, McGarvey L. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. *Eur Respir J.* 2014;43(4):993–1002.
99. Le Rouzic O, Roche N, Cortot AB, Tillie-Leblond I, Masure F, Perez T, et al. Defining the “Frequent Exacerbator” Phenotype in COPD: A Hypothesis-Free Approach. *Chest.* 2018 May;153(5):1106–15.
100. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth.* 2004;93(1):105–13.
101. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial Cells in Physiology and in the Pathophysiology of Vascular Disorders. *Blood.* 1998;91(10):3527–61.
102. Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L. Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. *Physiol Rev.* 2003;83(1):183–252.
103. Vane JR, Anggård EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 1990;323(1):27–36.
104. Haddad JJ. Cytokines and related receptor-mediated signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;297(4):700–13.

105. Stern DM, Kaiser E, Nawroth PP. Regulation of the Coagulation System by Vascular Endothelial Cells. *PHT*. 1988;18(4–6):202–14.
106. Tollefsen DM, Pestka CA. Heparin cofactor II activity in patients with disseminated intravascular coagulation and hepatic failure. *Blood*. 1985;66(4):769–74.
107. Radomski MW, Palmer RMJ, Moncada S. The anti-aggregating properties of vascular endothelium: interactions between prostacyclin and nitric oxide. *Br J Pharmacol*. 1987;92(3):639–46.
108. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem*. 1992;267(16):10931–4.
109. Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*. 1997;386(6626):671–4.
110. Gale NW, Yancopoulos GD. Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev*. 1999;13(9):1055–66.
111. Otrrock ZK, Mahfouz RAR, Makarem JA, Shamseddine AI. Understanding the biology of angiogenesis: Review of the most important molecular mechanisms. *Blood Cells Mol Dis*. 2007;39(2):212–20.
112. Féléto M. Multiple Functions of the Endothelial Cells. Morgan & Claypool Life Sciences. 2011 [cited 2018 Jun 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK57148/>
113. Ferrara N. VEGF: an update on biological and therapeutic aspects. *Curr Opin Biotechnol*. 2000;11(6):617–24.
114. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ, Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature*. 2000;407(6801):242–8.
115. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial Function and Dysfunction: Testing and Clinical Relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285–95.

116. Pober JS, Min W, Bradley JR. Mechanisms of endothelial dysfunction, injury, and death. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:71–95.
117. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2007;7(10):803–15.
118. Rhee SG. Cell signaling. H₂O₂, a necessary evil for cell signaling. *Science.* 2006;312(5782):1882–3.
119. Eyries M, Collins T, Khachigian LM. Modulation of growth factor gene expression in vascular cells by oxidative stress. *Endothelium.* 2004;11(2):133–9.
120. Kokura S, Wolf RE, Yoshikawa T, Granger DN, Aw TY. Molecular mechanisms of neutrophil-endothelial cell adhesion induced by redox imbalance. *Circ Res.* 1999;84(5):516–24.
121. Woywodt A, Bahlmann FH, De Groot K, Haller H, Haubitz M. Circulating endothelial cells: life, death, detachment and repair of the endothelial cell layer. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(10):1728–30.
122. Bombeli T, Karsan A, Tait JF, Harlan JM. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood.* 1997;89(7):2429–42.
123. Greeno EW, Bach RR, Moldow CF. Apoptosis is associated with increased cell surface tissue factor procoagulant activity. *Lab Invest.* 1996;75(2):281–9.
124. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science.* 1997;275(5302):964–7.
125. Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C, Urbich C, Ihling C, Technau-Ihling K, et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med.* 2003;9(11):1370–6.

126. Vasa M, Fichtlscherer S, Aicher A, Adler K, Urbich C, Martin H, et al. Number and migratory activity of circulating endothelial progenitor cells inversely correlate with risk factors for coronary artery disease. *Circ Res*. 2001;89(1):E1-7.
127. Mannino DM, Doherty DE, Sonia Buist A. Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med*. 2006;100(1):115–22.
128. Sin DD, Man SFP. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol*. 2005;83(1):8–13.
129. Peinado VI, Barbera JA, Ramirez J, Gomez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol*. 1998;274(6 Pt 1):L908-913.
130. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, Pepke-Zaba J, Cremona G, Butt AY, et al. Impairment of Endothelium-Dependent Pulmonary-Artery Relaxation in Chronic Obstructive Lung Disease. *N Engl J Med*. 1991;324(22):1539-47.
131. Ferrer E, Peinado VI, Díez M, Carrasco JL, Musri MM, Martínez A, et al. Effects of cigarette smoke on endothelial function of pulmonary arteries in the guinea pig. *Respir Res*. 2009;10(1):76.
132. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(12):1211–8.
133. Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JHM, Basner RC, Keller BM, Reeves AP, et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1200–7.
134. Minet C, Vivodtzev I, Tamisier R, Arbib F, Wuyam B, Timsit J-F, et al. Reduced six-minute walking distance, high fat-free-mass index and hypercapnia are associated with endothelial dysfunction in COPD. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183(2):128–34.

135. Polosa R, Malerba M, Cacciola RR, Morjaria JB, Maugeri C, Prosperini G, et al. Effect of acute exacerbations on circulating endothelial, clotting and fibrinolytic markers in COPD patients. *Intern Emerg Med*. 2013;8(7):567–74.
136. Vukic Dugac A, Ruzic A, Samarzija M, Badovinac S, Kehler T, Jakopovic M. Persistent endothelial dysfunction turns the frequent exacerbator COPD from respiratory disorder into a progressive pulmonary and systemic vascular disease. *Med Hypotheses*. 2015;84(2):155–8.
137. Goldenberg NM, Kuebler WM. Endothelial cell regulation of pulmonary vascular tone, inflammation, and coagulation. *Compr Physiol*. 2015;5(2):531–59.
138. Gane J, Stockley R. Mechanisms of neutrophil transmigration across the vascular endothelium in COPD. *Thorax*. 2012;67(6):553–61.
139. Woolhouse IS, Bayley DL, Lalor P, Adams DH, Stockley RA. Endothelial interactions of neutrophils under flow in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2005;25(4):612–7.
140. Oelsner EC, Pottinger TD, Burkart KM, Allison M, Buxbaum SG, Hansel NN, et al. Adhesion molecules, endothelin-1 and lung function in seven population-based cohorts. *Biomarkers*. 2013;18(3):196–203.
141. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest*. 2013;123(2):540–1.
142. Plataki M, Tzortzaki E, Rytala P, Demosthenes M, Koutsopoulos A, Siafakas NM. Apoptotic mechanisms in the pathogenesis of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(2):161–71.
143. Henson PM, Vandivier RW, Douglas IS. Cell death, remodeling, and repair in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2006;3(8):713–7.
144. Segura-Valdez L, Pardo A, Gaxiola M, Uhal BD, Becerril C, Selman M. Upregulation of gelatinases A and B, collagenases 1 and 2, and increased parenchymal cell death in COPD. *Chest*. 2000;117(3):684–94.

145. Kasahara Y, Tudor RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S, Hirth PK, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest.* 2000;106(11):1311–9.
146. Petrache I, Fijalkowska I, Medler TR, Skirball J, Cruz P, Zhen L, et al. alpha-1 antitrypsin inhibits caspase-3 activity, preventing lung endothelial cell apoptosis. *Am J Pathol.* 2006;169(4):1155–66.
147. Spira A, Beane J, Pinto-Plata V, Kadar A, Liu G, Shah V, et al. Gene expression profiling of human lung tissue from smokers with severe emphysema. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2004;31(6):601–10.
148. Amsellem V, Gary-Bobo G, Marcos E, Maitre B, Char V, Validire P, et al. Telomere dysfunction causes sustained inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(12):1358–66.
149. Green CE, Turner AM. The role of the endothelium in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res.* 2017;18:20.
150. Aoshiba K, Nagai A. Senescence hypothesis for the pathogenetic mechanism of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(7):596–601.
151. Palange P, Testa U, Huertas A, Calabrò L, Antonucci R, Petrucci E, et al. Circulating haemopoietic and endothelial progenitor cells are decreased in COPD. *Eur Respir J.* 2006;27(3):529–41.
152. Pizarro S, García-Lucio J, Peinado VI, Tura-Ceide O, Díez M, Blanco I, et al. Circulating progenitor cells and vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS ONE.* 2014;9(8):e106163.
153. Liu X, Xie C. Human endothelial progenitor cells isolated from COPD patients are dysfunctional. *Mol Cell Biochem.* 2012;363(1–2):53–63.
154. Magnussen H, Watz H. Systemic Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: Relation with Comorbidities. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6(8):648–51.

155. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1165–85.
156. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*. 2007;370(9589):797–9.
157. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):50–60.
158. Ives SJ, Harris RA, Witman MAH, Fjeldstad AS, Garten RS, McDaniel J, et al. Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease: the role of redox balance. *Hypertension*. 2014;63(3):459–67.
159. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(18):1725–33.
160. van Gestel AJ, Steier J. Autonomic dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis*. 2010;2(4):215–22.
161. Andreas S, Haarmann H, Klarner S, Hasenfuss G, Raupach T. Increased sympathetic nerve activity in COPD is associated with morbidity and mortality. *Lung*. 2014;192(2):235–41.
162. McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, Mair G, Miller J, Anderson D, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1208–14.
163. Boschetto P, Quintavalle S, Zeni E, Leprotti S, Potena A, Ballerin L, et al. Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61(12):1037–42.
164. Yasmin null, McEniery CM, Wallace S, Dakham Z, Pulsalkar P, Pusalkar P, et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(2):372.

165. 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.
166. Lassalle P, Molet S, Janin A, Heyden JV, Tavernier J, Fiers W, et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J Biol Chem.* 1996;271(34):20458–64.
167. Béchard D, Gentina T, Delehedde M, Scherpereel A, Lyon M, Aumercier M, et al. Endocan Is a Novel Chondroitin Sulfate/Dermatan Sulfate Proteoglycan That Promotes Hepatocyte Growth Factor/Scatter Factor Mitogenic Activity. *J Biol Chem.* 2001 Dec;276(51):48341–9.
168. Wellner M, Herse F, Janke J, Gorzelniak K, Engeli S, Bechart D, et al. Endothelial cell specific molecule-1--a newly identified protein in adipocytes. *Horm Metab Res.* 2003;35(4):217–21.
169. Zhang SM, Zuo L, Zhou Q, Gui SY, Shi R, Wu Q, et al. Expression and distribution of endocan in human tissues. *Biotech Histochem.* 2012;87(3):172–8.
170. Bishop JR, Schuksz M, Esko JD. Heparan sulphate proteoglycans fine-tune mammalian physiology. *Nature.* 2007;446(7139):1030–7.
171. Iozzo RV, Schaefer L. Proteoglycan form and function: A comprehensive nomenclature of proteoglycans. *Matrix Biol.* 2015;42:11–55.
172. Delehedde M, Devenyns L, Maurage C-A, Vivès RR. Endocan in cancers: a lesson from a circulating dermatan sulfate proteoglycan. *Int J Cell Biol.* 2013;2013:705027.
173. Kechagia M, Papassotiriou I, Gourgoulisanis KI. Endocan and the respiratory system: a review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:3179–87.
174. Bechart D, Meignin V, Scherpereel A, Oudin S, Kervoaze G, Bertheau P, et al. Characterization of the secreted form of endothelial-cell-specific molecule 1 by specific monoclonal antibodies. *J Vasc Res.* 2000;37(5):417–25.

175. Rennel E, Mellberg S, Dimberg A, Petersson L, Botling J, Ameer A, et al. Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exp Cell Res.* 2007;313(7):1285–94.
176. Maurage C-A, Adam E, Minéo J-F, Sarrazin S, Debunne M, Siminski R-M, et al. Endocan expression and localization in human glioblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009;68(6):633–41.
177. Long EO. ICAM-1: getting a grip on leukocyte adhesion. *J Immunol.* 2011;186(9):5021–3.
178. Bécharard D, Scherpereel A, Hammad H, Gentina T, Tsicopoulos A, Aumercier M, et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J Immunol.* 2001;167(6):3099–106.
179. Lyon M, Deakin JA, Rahmoune H, Fernig DG, Nakamura T, Gallagher JT. Hepatocyte growth factor/scatter factor binds with high affinity to dermatan sulfate. *J Biol Chem.* 1998;273(1):271–8.
180. Sarrazin S, Adam E, Lyon M, Depontieu F, Motte V, Landolfi C, et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2006;1765(1):25–37.
181. Bhowmick NA, Neilson EG, Moses HL. Stromal fibroblasts in cancer initiation and progression. *Nature.* 2004;432(7015):332–7.
182. Maimone MM, Tollefsen DM. Structure of a dermatan sulfate hexasaccharide that binds to heparin cofactor II with high affinity. *J Biol Chem.* 1990;265(30):18263–71.
183. Balta I, Balta S, Koryurek OM, Demirkol S, Mikhailidis DP, Celik T, et al. Serum endocan levels as a marker of disease activity in patients with Behçet disease. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(2):291–6.
184. Tadzic R, Mihalj M, Vcev A, Ennen J, Tadzic A, Drenjancevic I. The effects of arterial blood pressure reduction on endocan and soluble endothelial cell adhesion molecules

- (CAMs) and CAMs ligands expression in hypertensive patients on Ca-channel blocker therapy. *Kidney Blood Press Res.* 2013;37(2–3):103–15.
185. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Feldpausch M, Heintze U, Böhnke J, et al. Adipose tissue and circulating endothelial cell specific molecule-1 in human obesity. *Horm Metab Res.* 2006;38(1):28–33.
 186. Gungor A, Palabiyik SS, Bayraktutan Z, Dursun H, Gokkaya N, Bilen A, et al. Levels of endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in overt hypothyroidism. *Endocr Res.* 2016;41(4):275–80.
 187. Voiosu T, Bălănescu P, Benguş A, Voiosu A, Baicuş CR, Barbu M, et al. Serum endocan levels are increased in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Lab.* 2014;60(3):505–10.
 188. Seo K, Kitazawa T, Yoshino Y, Koga I, Ota Y. Characteristics of Serum Endocan Levels in Infection. *PLOS ONE.* 2015;10(4):e0123358.
 189. Mihajlovic DM, Lendak DF, Brkic SV, Draskovic BG, Mitic GP, Novakov Mikic AS, et al. Endocan is useful biomarker of survival and severity in sepsis. *Microvascular Research.* 2014;93:92–7.
 190. Mangat M, Amalakuhan B, Habib S, Reyes LF, Hinojosa CA, Rodriguez AH, et al. High endocan levels are associated with the need for mechanical ventilation among patients with severe sepsis. *Eur Respir J.* 2017;50(1):1700013.
 191. Scherpereel A, Depontieu F, Grigoriu B, Cavestri B, Tscopoulos A, Gentina T, et al. Endocan, a new endothelial marker in human sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(2):532–7.
 192. Mizunuma M, Ishikura H, Nakamura Y, Muranishi K, Morimoto S, Kaneyama H, et al. Endocan can be a predictive marker of severity of sepsis but cannot be a marker of acute respiratory distress syndrome in ICU patients. *Crit Care.* 2015;19(Suppl 1):P235.
 193. Lipinska-Gediga M. Endothelium as A Part of Septic Multiple Organ Dysfunction Syndrome (ModS)- Is Endocan an Answer? *J Clin Cell Immunol.* 2015;6(1):1–5.

194. Perrotti A, Chenevier-Gobeaux C, Ecarnot F, Bardonnnet K, Barrucand B, Flicoteaux G, et al. Is Endocan a Diagnostic Marker for Pneumonia After Cardiac Surgery? The ENDOLUNG Study. *Ann Thorac Surg*. 2018;105(2):535–41.
195. Shin JW, Huggenberger R, Detmar M. Transcriptional profiling of VEGF-A and VEGF-C target genes in lymphatic endothelium reveals endothelial-specific molecule-1 as a novel mediator of lymphangiogenesis. *Blood*. 2008;112(6):2318–26.
196. Aitkenhead M, Wang S-J, Nakatsu MN, Mestas J, Heard C, Hughes CCW. Identification of Endothelial Cell Genes Expressed in an in Vitro Model of Angiogenesis: Induction of ESM-1, β ig-h3, and NrCAM. *Microvasc Res*. 2002;63(2):159–71.
197. Strasser GA, Kaminker JS, Tessier-Lavigne M. Microarray analysis of retinal endothelial tip cells identifies CXCR4 as a mediator of tip cell morphology and branching. *Blood*. 2010;115(24):5102–10.
198. Cornelius A, Cortet-Rudelli C, Assaker R, Kerdraon O, Gevaert M-H, Prévot V, et al. Endothelial expression of endocan is strongly associated with tumor progression in pituitary adenoma. *Brain Pathol*. 2012;22(6):757–64.
199. Scherpereel A, Gentina T, Grigoriu B, Sénéchal S, Janin A, Tsicopoulos A, et al. Overexpression of endocan induces tumor formation. *Cancer Res*. 2003;63(18):6084–9.
200. Reyes I, Tiwari R, Geliebter J, Reyes N. DNA microarray analysis reveals metastasis-associated genes in rat prostate cancer cell lines. *Biomedica*. 2007;27(2):190–203.
201. Almog N, Ma L, Raychowdhury R, Schwager C, Erber R, Short S, et al. Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype. *Cancer Res*. 2009;69(3):836–44.
202. Grigoriu BD, Depontieu F, Scherpereel A, Gourcerol D, Devos P, Ouatas T, et al. Endocan expression and relationship with survival in human non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12(15):4575–82.

203. Mikkelsen ME, Shah CV, Scherpereel A, Lancken PN, Lassalle P, Bellamy SL, et al. Lower serum endocan levels are associated with the development of acute lung injury after major trauma. *J Crit Care.* 2012;27(5):522.e11-17.
204. Zhang X, Zhuang R, Wu H, Chen J, Wang F, Li G, et al. A novel role of endocan in alleviating LPS-induced acute lung injury. *Life Sci.* 2018;202:89–97.
205. Tang L, Zhao Y, Wang D, Deng W, Li C, Li Q, et al. Endocan Levels in Peripheral Blood Predict Outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Mediators Inflamm.* 2014;2014:1–9.
206. Orbegozo D, Rahmanian L, Irazabal M, Mendoza M, Annoni F, De Backer D, et al. Endocan as an early biomarker of severity in patients with acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2017;7(1):93.
207. Kao S-J, Chuang C-Y, Tang C-H, Lin C-H, Bien M-Y, Yu M-C, et al. Plasma endothelial cell-specific molecule-1 (ESM-1) in management of community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med.* 2014;52(3):445–51.
208. Güzel A, Duran L, Köksal N, Torun AC, Alaçam H, Ekiz BC, et al. Evaluation of serum endothelial cell specific molecule-1 (endocan) levels as a biomarker in patients with pulmonary thromboembolism. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014;25(3):272–6.
209. Altintas N, Mutlu LC, Akkoyun DC, Aydin M, Bilir B, Yilmaz A, et al. Effect of CPAP on New Endothelial Dysfunction Marker, Endocan, in People With Obstructive Sleep Apnea. *Angiology.* 2016;67(4):364–74.
210. Moro L, Pedone C, Scarlata S, Malafarina V, Fimognari F, Antonelli-Incalzi R. Endothelial dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Angiology.* 2008;59(3):357–64.
211. Lopez-Campos JL, Calero C, Arellano-Orden E, Marquez-Martín E, Cejudo-Ramos P, Ortega Ruiz F, et al. Increased levels of soluble ICAM-1 in chronic obstructive pulmonary disease and resistant smokers are related to active smoking. *Biomark Med.* 2012;6(6):805–11.

212. Dugac AV, Ruzic A, Popovic-Grle S, Hecimovic A, Makek MJ, Samarzija M, et al. Flow-mediated dilation of the brachial artery and endothelial dysfunction in different COPD phenotypes. *Eur Respir J*. 2015;46(suppl 59):PA3656.
213. Maricić L, Vceva A, Visević R, Vcev A, Milić M, Serić V, et al. Assessment of endothelial dysfunction by measuring von Willebrand factor and exhaled nitric oxide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Coll Antropol*. 2013;37(4):1153–60.
214. Takahashi T, Kobayashi S, Fujino N, Suzuki T, Ota C, Tando Y, et al. Annual FEV1 changes and numbers of circulating endothelial microparticles in patients with COPD: a prospective study. *BMJ Open*. 2014;4(3):e004571.
215. Barberà JA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Disease of the Endothelium? *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(1):5–7.
216. Wedzicha JA, Brill SE, Allinson JP, Donaldson GC. Mechanisms and impact of the frequent exacerbator phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Medicine*. 2013;11(1):181.
217. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TMA, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29(3):527–34.
218. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000;55(2):114–20.
219. Boeck L, Mandal J, Costa L, Roth M, Tamm M, Stolz D. Longitudinal Measurement of Serum Vascular Endothelial Growth Factor in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. 2015;90(2):97–104.
220. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations · 1: Epidemiology. *Thorax*. 2006;61(2):164–8.

221. Bártholo TP, Costa CH da, Rufino R. Evaluation of von Willebrand factor in COPD patients. *J Bras Pneumol*. 2014;40(4):373–9.
222. De Freitas Caires N, Legendre B, Parmentier E, Scherpereel A, Tsicopoulos A, Mathieu D, et al. Identification of a 14 kDa endocan fragment generated by cathepsin G, a novel circulating biomarker in patients with sepsis. *J Pharm Biomed Anal*. 2013;78–79:45–51.
223. Hashemi-Bajgani S-M. The Relationship of Serum levels of Vascular Endothelial Growth Factor with Disease Severity and the Number of Exacerbations in COPD Patients. *J Kerman Univ Med Sci*. 2017;24(3):7.
224. Polatli M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicierioglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(2):97–102.
225. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(3):250–5.
226. de Torres JP, Cordoba-Lanus E, López-Aguilar C, Muros de Fuentes M, Montejo de Garcini A, Aguirre-Jaime A, et al. C-reactive protein levels and clinically important predictive outcomes in stable COPD patients. *Eur Respir J*. 2006;27(5):902–7.
227. Polosa R, Cacciola RR, Prosperini G, Spicuzza L, Morjaria JB, Maria GUD. Endothelial-coagulative activation during chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Haematologica*. 2008;93(8):1275–6.
228. Ozben B, Eryüksel E, Tanrikulu AM, Papila-Topal N, Celikel T, Başaran Y. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2010;38(1):1–7.
229. Pavlisa G, Pavlisa G, Kusec V, Kolonic SO, Markovic AS, Jaksic B. Serum levels of VEGF and bFGF in hypoxic patients with exacerbated COPD. *Eur Cytokine Netw*. 2010;21(2):92–8.

230. Valipour A, Schreder M, Wolzt M, Saliba S, Kapiotis S, Eickhoff P, et al. Circulating vascular endothelial growth factor and systemic inflammatory markers in patients with stable and exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Sci*. 2008;115(7):225–32.
231. Pinto-Plata V, Casanova C, Müllerova H, de Torres JP, Corado H, Varo N, et al. Inflammatory and repair serum biomarker pattern: association to clinical outcomes in COPD. *Respir Res*. 2012;13:71.
232. Kanazawa H. Role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Monit*. 2007;13(11):RA189-195.
233. Papaioannou AI, Kostikas K, Kollia P, Gourgoulialis KI. Clinical implications for Vascular Endothelial Growth Factor in the lung: friend or foe? *Respir Res*. 2006;7(1):128.