

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**  
**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**

**ΣΥΣΤΑΣΗ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ**  
**ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ) ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ: ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΚΑΙ**  
**ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΥΣ**

**ΜΗΝΑΣ ΜΑΡΚΟΣ**

**ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**  
**ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2010**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων Καθηγητής)
  
2. Δανιήλ Ζωή, Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
  
3. Χατζόγλου Χρυσή, Επίκουρος Καθηγήτρια Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

**ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων Καθηγητής)
2. Δανιήλ Ζωή, Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Χατζόγλου Χρυσή, Επίκουρος Καθηγήτρια Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
4. Μολυβδάς Πασχάλης-Αδάμ, Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
5. Γερμενής Αναστάσιος, Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
6. Γεωργούλιας Παναγιώτης, Επίκουρος Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
7. Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Λέκτορας Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

## Περιεχόμενα

<b>Ευχαριστίες</b> .....	6
<b>Βιογραφικό σημείωμα</b> .....	7
<b>Συντομογραφίες</b> .....	19
<b>A. Γενικό Μέρος</b> .....	21
1. Κάπνισμα .....	22
2. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).....	30
Επιδημιολογία.....	30
Παράγοντες κινδύνου .....	31
Παθοφυσιολογία.....	33
Κλινική εικόνα - Διάγνωση .....	36
Σταδιοποίηση.....	37
3. Μεταβολικό σύνδρομο .....	39
Παθογένεια.....	40
Κριτήρια διάγνωσης.....	41
Μέθοδοι αποτίμησης του μεταβολισμού της γλυκόζης .....	43
Το μεταβολικό σύνδρομο ως παράγοντας κινδύνου .....	44
4. Βρογχικό Άσθμα .....	45
Επιδημιολογία.....	45
Παράγοντες κινδύνου .....	46
Παθοφυσιολογία.....	48
Κατηγοριοποίηση .....	53
5. Σύσταση του σώματος.....	56
Αξιολόγηση της σύστασης του σώματος.....	58
Μέθοδος των δερματικών πτυχών .....	60
Ανθρωπομετρία .....	61
Μέθοδος μέτρησης της βιοηλεκτρικής αντίστασης.....	61
Σύσταση σώματος και νοσηρότητα .....	62
Συνέπειες του καπνίσματος στη σύσταση του σώματος .....	63
Σύσταση σώματος και ΧΑΠ.....	71
Παχυσαρκία και άσθμα .....	73

<b>B. Ειδικό μέρος</b> .....	78
Πρωτόκολλο 1	
Διερεύνηση του μεταβολικού συνδρόμου σε άρρνες ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων .....	79
Εισαγωγή .....	79
Υλικό και μέθοδος .....	82
Αποτελέσματα .....	88
Πρωτόκολλο 2	
Σύσταση σώματος σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα ανθιστάμενο στη θεραπεία: Σύγκριση με ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα, ΧΑΠ και υγιείς καπνιστές .....	97
Εισαγωγή .....	97
Υλικό και μέθοδος .....	100
Αποτελέσματα .....	105
Συζήτηση.....	114
<b>Γ. Βιβλιογραφία</b> .....	125
<b>Ελληνική περίληψη</b> .....	154
<b>Αγγλική περίληψη</b> .....	157

## Ευχαριστίες

Ξεκινώντας τη συγγραφή αυτής της διδακτορικής διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον Καθηγητή Πνευμονολογίας και Πρύτανη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κύριο Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη, ο οποίος από τα φοιτητικά μου χρόνια μου δίδαξε τον τρόπο με τον οποίο πραγματοποιείται μια επιστημονική έρευνα, με ενέπνευσε και μου παρέιχε την δυνατότητα να ασχοληθώ με την έρευνα στο χώρο της ιατρικής και ειδικά στην Πνευμονολογία. Η παρούσα διατριβή αποτελεί καρπό προσπάθειας που υποστηρίχθηκε αμέριστα από εκείνον σε κάθε στιγμή.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω κύριο Κωνσταντίνο Κωστίκα, Πνευμονολόγο, ο οποίος συνέβαλε καθοριστικά στη σύλληψη της ιδέας αυτής της διδακτορικής διατριβής, ενώ το αποτέλεσμα αυτής της διαδρομής οφείλεται σημαντικά στην καθοδήγησή του.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κυρία Ζωή Δανιήλ, Επίκουρο Καθηγήτρια Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, και την κυρία Χρυσή Χατζόγλου, Επίκουρο Καθηγήτρια Φυσιολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την πολύτιμη βοήθειά τους, η οποία συνέβαλε σημαντικά στην υλοποίηση της παρούσας διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Παναγιώτη Γεωργούλια, Επίκουρο Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής και τον κύριο Σπυρίδωνα Πουρνάρα, Επίκουρο Καθηγητή Μικροβιολογίας, οι οποίοι συνέβαλλαν σημαντικά στην αξιολόγηση των δειγμάτων καθώς επίσης και τις συναδέλφους ιατρούς Παρθένα Μυστρίδου, Ανδριάννα Παπαϊωάννου και Αγορή Τσαρούχα, για τη γόνιμη συνεργασία και την ουσιαστική συμβολή τους στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.

## **Βιογραφικό σημείωμα**

### **Δημογραφικά Στοιχεία**

**Επώνυμο:** Μηνάς

**Όνομα:** Μάρκος

**Όνομα Πατέρα:** Αναστάσιος

**Όνομα Μητέρας:** Κωνσταντίνα

**Ημερομηνία γέννησης:** 17 Μαρτίου 1983

**Υπηκοότητα:** Ελληνική

**Διεύθυνση:** Αργυροκάστρου 18, 41222, Λάρισα

**Τηλέφωνο:** 0030 693 7027173, 2410612325

**e-mail:** markosminas@hotmail.com, ma\_minas@hotmail.com

### **Εκπαίδευση**

- 2000: Απόφοιτος 4<sup>ου</sup> Γενικού Λυκείου Λάρισας (Βαθμός Απολυτηρίου: 19.5, “Άριστα”)
- 2006: Πτυχίο Ιατρικής (Βαθμός Πτυχίου: 6.83/10, “Λίαν καλώς”)
- Υποψήφιος διδάκτωρ του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας μετά την υπ αριθμ. 2<sup>η</sup> /25-4-2007 συνεδρίαση της Γενικής Συνέλευσης Ειδικής Σύμβασης.

## Προϋπηρεσία

- Υπηρεσία υπαίθρου στο Κ.Υ. Φαρσάλων από 15-10-2007 έως 14-7-2008 μετά την αριθμ. Υ10γ/οικ.122022/27-9-2007 απόφαση του υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης

## Ξένες γλώσσες

- Αγγλικά
  - First Certificate in English, University of Cambridge, 1996
  - Certificate of Proficiency in English, University of Michigan, 1998
  - Επάρκεια αγγλικής γλώσσας αναγνωρισμένη από το Υπ.Ε.Π.Θ. απόφαση 22605/Δ5/207, Υπ.Ε.Π.Θ. 4-3-2003
- Γαλλικά
  - Certificat de langue Francaise, 1998

## Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά

1. "COPD prevalence and the differences between newly and already diagnosed COPD patients in a spirometry program". **Markos Minas**, Chrisi Hatzoglou, Eleni Karetsi, Andriana I. Papaioannou, Kalliopi Tanou, Rita Tsaroucha, Eudoxia Gogou, Konstantinos I. Gourgoulisanis, Konstantinos Kostikas. PCRJ (in press)
2. "Association of TLR4-T399I polymorphism with chronic obstructive pulmonary disease in smokers". Matthaïos Speletas, Vassiliki Merentiti, Konstantinos Kostikas, Kyriaki Liadaki, **Markos Minas**, Konstantinos Gourgoulisanis,



- Anastasios E. Germenis. Clin Dev Immunol. 2009;2009:260286. Epub 2010 Feb 15.
3. "Exhaled NO may predict loss of asthma control: the effect of concomitant allergic rhinitis". Andriana I. Papaioannou, **Markos Minas**, Kalliopi Tanou, Konstantinos I. Gourgoulialis, Konstantinos Kostikas. Eur Respir J. 2009; 34(4):1006-7.
  4. "A young patient with wheezing and dyspnea on exertion: is all that wheezes asthma?". Konstantinos Kostikas, Rita Tsaroucha, **Markos Minas**, Spyros Papiris, Konstantinos I. Gourgoulialis KI, Stelios Loukides. Breathe. 2009 Mar. Vol 5.
  5. "Prognostic significance of Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha(HIF-1 alpha) expression in serous ovarian cancer: an immunohistochemical study". Alexandros Daponte, Maria Ioannou, Ilias Mylonis, George Simos, **Markos Minas**, Ioannis E. Messinis, George Koukoulis. BMC Cancer. 2008 Nov 16;8:335.
  6. "Prognostic significance of fascin expression in advanced poorly differentiated serous ovarian cancer". Alexandros Daponte, Eva Kostopoulou, Christos N. Papandreou, Danai D. Daliani, **Marco Minas**, George Koukoulis, Ioannis E. Messinis. Anticancer Res. 2008 May-Jun;28(3B):1905-10.
  7. "Retinoid receptor alpha and Beta expression in serous ovarian tumors". Alexandros Daponte, Eva Kostopoulou, Christos N. Papandreou, Ioanna Chiotoglou, Ioannis Voutsadakis, Polyxeni Vanakara, **Markos Minas**, Magda Nakou, Athanasios Kallitsaris, Panagoula Kollia, George Koukoulis, Ioannis E. Messinis. Oncology. 2007;73(1-2):81-9.

8. "Epidemiological and clinical aspects of human brucellosis in Central Greece". **Markos Minas**, Anastasios Minas, Konstantinos Gourgoulianis, Athanasia Stournara. Jpn J Infect Dis. 2007 Nov; 60(6): 362-6
9. "Validation of a fluorescence polarization assay (FPA) performed in microplates and comparison with other tests used for diagnosing *B. melitensis* infection in sheep and goats". Anastasios Minas, Athanasia Stournara, **Markos Minas**, Judy Stack, Evanthia Petridou, Georgios Christodoulopoulos, Krikelis Vassilis. J Immunol Methods. 2007 Mar 30;320(1-2):94-103.
10. "Validation of fluorescence polarization assay (FPA) and comparison with other tests used for diagnosis of *B. melitensis* infection in sheep". Anastasios Minas, Athanasia Stournara, **Markos Minas**, Papaioannou Agelos, Vassilis Krikelis, Stayros Tselepidis. Vet Microbiol. 2005 Dec 20;111(3-4):211-21.
11. "Global initiative for chronic obstructive lung disease for chronic obstructive pulmonary disease: GOLD opportunity for lung disorders". **Markos Minas**, Konstantinos Dimitropoulos, Chaido Pastaka, Dimitrios Papadopoulos, Nikolaos Markoulis, Konstantinos I. Gourgoulianis. Prev Med. 2005 Mar;40(3):274-7.
12. "The "effects" of Rev-1 vaccination of sheep and goats on human brucellosis in Greece." Anastasios Minas, **Markos Minas**, Athanasia Stournara, Stayros Tselepidis. Prev Vet Med. 2004 Jun 10;64(1):41-7.

## E-Letters

COPD questionnaires: A need in primary care. **Markos Minas**, Konstantinos I. Gourgoulianis. Chest online 2006 Jul.

## Κριτής (Reviewer) σε διεθνή περιοδικά

- Thorax (Φεβρουάριος 2006, Ιούλιος 2006)

## Μεταφραστικό Έργο

- Oxford Εγχειρίδιο Πνευμονολογίας. Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2008.
- Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική Έννοιες και Πρακτική Τόμος I-II (& σύντομος κλινικός οδηγός). Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2009.

## Εργασίες σε Επιστημονικά Συνέδρια

1. “Απεικόνιση στη ΧΑΠ – Ο ρόλος της HRCT”. Α.Ι. Παπαϊωάννου, **M. Μηνάς**, Κ. Κωστίκας. 25<sup>ο</sup> Μεταπτυχιακό σεμινάριο Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρίας. Αθήνα 2009.
2. “Επιπολασμός χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) σε πληθυσμό που προσέρχεται σε ιατρείο μελέτης διαταραχών της αναπνοής κατά τον ύπνο”. **M. Μηνάς**, Χ. Παστάκα, Χ. Γκίκα, Ρ. Τσαρούχα, Α. Ζηκύρη, Ε. Καρέτση, Γ. Σεϊτανίδης, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Κ. Κωστίκας. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.
3. “Συνοπάρχοντες παθήσεις σε ασθενείς ιατρείου άσθματος τριτοβάθμιου νοσοκομείου”. Ε. Νικολάου, **M. Μηνάς**, Π. Μυστρίδου, Ι. Τζανογιώργης, Ε. Καρέτση, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Κ. Κωστίκας. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.
4. “Το εκπνεόμενο ΝΟ μπορεί να προβλέψει την απώλεια ελέγχου του άσθματος σε ασθενείς με συνοπάρχουσα αλλεργική ρινίτιδα”. Α.Ι. Παπαϊωάννου, **M.**

**Μηνάς**, Κ. Τανού, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Κ. Κωστίκας. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.

5. “Εκπνεόμενο ΝΟ και pH στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα στην εκτίμηση του ελέγχου του άσθματος”. Α.Ι. Παπαϊωάννου, Κ. Κωστίκας, Κ. Τανού, Α. Γκιουλέκα, Α. Κουτσοκέρα, **Μ. Μηνάς**, Σ. Παπίρης, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Σ. Λουκίδης. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.
6. “Το pH στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα ασθενών με σταθερή ΧΑΠ: συσχετίσεις με την βαρύτητα της νόσου και τα αποτελέσματα των λειτουργικών δοκιμασιών του αναπνευστικού”. Α.Ι. Παπαϊωάννου, Σ. Λουκίδης, **Μ. Μηνάς**, Π. Μυστρίδου, Π. Μπακάκος, Β. Μπέσσα, Σ. Παπίρης, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Κ. Κωστίκας. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.
7. “Αντίσταση στην ινσουλίνη και παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο”. Ν. Μυστρίδου, **Μ. Μηνάς**, Χ. Παστάκα, Ε. Καρέτση, Κ. Κωστίκας, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.
8. “Η βραχυχρόνια έκθεση σε παθητικό κάπνισμα σχετίζεται με εμφάνιση ενδογενούς οξινοποίησης και αποφρακτικού τύπου διαταραχής των αεραγωγών”. **Μ. Μηνάς**, Ε. Νικολάου, Ε. Ταγταλιανίδου, Α.Ι. Παπαϊωάννου, Β. Κωνσταντικάκη, Ε. Γκουντουβά, Ν. Μυστρίδου, Α. Φλουρής, Γ. Μέτσιος, Ι. Κουτεντάκης, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Κ. Κωστίκας. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.

9. "pH in exhaled breath condensate of patients with stable COPD: associations with disease severity and pulmonary function tests". A.I. Papaioannou, S. Loukides, **M. Minas**, N. Mystridou, P. Bakakos, V. Bessa, S. Papiris, K. Gourgoulianis, K. Kostikas.. European respiratory society annual congress. Vienna 2009.
10. "Exhaled NO and exhaled breath condensate pH in the assessment of asthma control: a real-life study". K. Kostikas, A.I. Papaioannou, K. Tanou, A. Giouleka, A. Koutsokera, **M. Minas**, S.Papiris, K.I. Gourgoulianis, S. Loukides. European respiratory society annual congress. Vienna 2009.
11. "Differences between newly and already diagnosed COPD patients in a spirometry program". **M. Minas**, C. Hatzoglou, E. Karetsi, A.I. Papaioannou, K. Tanou, R. Tsaroucha, E. Gogou, K.I. Gourgoulianis, K. Kostikas. 13<sup>th</sup> State of the Art. Athens 2009.
12. "Εξοπλισμός κέντρων υγείας της Θεσσαλίας για την αντιμετώπιση πνευμονολογικών περιστατικών". N. Κουκόσιας, K. Κωστίκας, **M. Μηνάς**, K.I. Γουργουλιάνης. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος. Αλεξανδρούπολη 2008.
13. "Αξιολόγηση παραμέτρων για τη δημιουργία μιας κλίμακας προσυμπτωματικού ελέγχου για τη διάγνωση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας". **M. Μηνάς**, K. Κωστίκας, K. Τανού, B. Κουλουμέντα, Θ. Κερενίδη, X. Χατζόγλου, K.I. Γουργουλιάνης. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος. Αθήνα 2007.
14. Κλινικό φροντιστήριο πνευμονολογίας. Νοσήματα αναπνευστικού συστήματος – συζήτηση περιστατικών. 12<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας. Λάρισα 2006.

15. Στρογγυλή τράπεζα Ωτορινολαρυγγολογίας – χειρουργικής κεφαλής και τραχήλου. Διαταραχές επικοινωνίας στον άνθρωπο και η αντιμετώπισή τους από την πλευρά κυρίως του Ω.Ρ.Λ. - χειρουργού κεφαλής και τραχήλου 11<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας. Αλεξανδρούπολη 2005.
16. Κλινικό φροντιστήριο πνευμονολογίας. Νοσήματα αναπνευστικού συστήματος – συζήτηση περιστατικών. 11<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας. Αλεξανδρούπολη 2005.
17. Εφαρμοσμένο φροντιστήριο ορθοπεδικής: παρουσίαση εμφυτευμάτων ορθοπεδικής στο ανθρώπινο σώμα. 10<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας. Θεσσαλονίκη 2004.
18. Στρογγυλή Τράπεζα Ωτορινολαρυγγολογίας: Νευροαισθητήριος Βαρηκοΐα. Ο ρόλος της μοριακής βιολογίας και γενετικής στη μελέτη της Νευροαισθητήριας Βαρηκοΐας. 10<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας. Θεσσαλονίκη 2004
19. “Ορολογική μέθοδος διάγνωσης της φυματίωσης”. Ε. Γερογιάννη, Α. Μηνάς, **M. Μηνάς**, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. 13<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο. Αθήνα 2004.
20. “Ιατρείο Διακοπής Καπνίσματος”. Α. Ανάλατος, Κ. Δημητρόπουλος, **M. Μηνάς**, Π. Μουρμούρης, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Γερογιάννη Ε. 9<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας. Αθήνα 2003.
21. “Μελέτη σπιρομετρικών εξετάσεων κατά την παγκόσμια ημέρα της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας”. Α. Ανάλατος, Κ. Δημητρόπουλος, **M. Μηνάς**, Π. Μουρμούρης, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. 9<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας. Αθήνα 2003.

22. “Επίπεδα λιπιδίων ορού αίματος και διαταραχές συμπεριφοράς”. Α. Ανάλατος, Κ. Δημητρόπουλος, **M. Μηνάς**, Π. Μουρμούρης, Ν.Β. Αγγελόπουλος . 9<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας. Αθήνα 2003.
23. “Επιδημιολογική μελέτη κρουσμάτων βρουκέλλωσης στην περιοχή της Λάρισας τα έτη 2000-2001”. **M. Μηνάς**, Κ.Ι. Γουργουλιάννης. 9<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας. Αθήνα 2003.
24. “Τα αποφρακτικά νοσήματα των πνευμόνων στο γενικό νοσοκομείο”. Ι. Μαμαλούδης, **M. Μηνάς**, Η. Σαρβάνης, Κ.Ι. Γουργουλιάννης. 8<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας. Ιωάννινα 2002.
25. “Η φυματίωση στο γενικό νοσοκομείο”. Ι. Μαμαλούδης, **M. Μηνάς**, Η. Σαρβάνης, Κ.Ι. Γουργουλιάννης. 8<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας. Ιωάννινα 2002.

### **Συμμετοχή σε συνέδρια**

1. Συνεχιζόμενη εκπαίδευση επαγγελματιών υγείας για την οργάνωση ιατρικών διακοπής καπνίσματος. Λάρισα 2010.
2. Εκπαιδευτικές ημερίδες πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας «Γ. Παπαδάκης». Αθήνα 2010.
3. 25<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο της Ελληνικής βρογχολογικής εταιρίας. Αθήνα 2010.
4. ERS School seminar “Asthma Phenotypes”. Thessaloniki 2009.
5. 18<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.
6. European respiratory society annual congress 2009. Vienna 2009.
7. Ημέρες Ποιοτικής Εξασφάλισης. Λάρισα 2009.
8. 1<sup>ο</sup> Πανθεσσαλικό συμπόσιο Γενικής Ιατρικής. Λάρισα 2009.

9. Ημέρες πνευμονολογίας 2009. Λάρισα 2009.
10. 1<sup>ο</sup> Εκπαιδευτικό σεμινάριο της Ομάδας Άσθματος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας. Βόλος 2009.
11. 13<sup>th</sup> State of the Art, Athens 2009.
12. Ημέρες πνευμονολογίας 2008. Καρδίτσα 2008.
13. 17<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος. Αλεξανδρούπολη 2008.
14. 2<sup>εσ</sup> Αλλεργιολογικές εξελίξεις 2008. Λάρισα 2008.
15. Ημέρες πνευμονολογίας 2007. Βόλος 2007.
16. 7<sup>ο</sup> Παιδιατρικό συμπόσιο κεντρικής Ελλάδας. Λάρισα 2007.
17. 16<sup>ο</sup> Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος. Αθήνα 2007.
18. Αντιβιοτικά και αντιμετώπιση λοιμώξεων, Λάρισα 2006
19. 12<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα 2006
20. 11<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας, Αλεξανδρούπολη 2005
21. Εκπαιδευτικό πρόγραμμα «Νοσήματα του Υπεζοκώτα», Λάρισα 2004
22. 10<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας, Θεσσαλονίκη 2004
23. 6<sup>ο</sup> Καρδιολογικό συνέδριο κεντρικής Ελλάδος, Λάρισα 2003
24. Συμπόσιο Ορθοπαιδικής κλινικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα 2003
25. First international symposium on “Integrated research approaches for clinical applications and practices”, Λάρισα 2003
26. 9<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας, Αθήνα 2003
27. 8<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας, Ιωάννινα 2002
28. 7<sup>ο</sup> Επιστημονικό συνέδριο φοιτητών ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα 2001



## Άλλες Δραστηριότητες

1. Συμμέτοχη στην κλινική μελέτη SATURN της εταιρίας ASTRAZENECA.  
(Απρίλιος 2008 – Απρίλιος 2010)
2. Ομιλία με θέμα: «Κάπνισμα και έγκαιρη διάγνωση αναπνευστικών διαταραχών». 1<sup>ο</sup> Αναπτυξιακό συνέδριο νομού Καρδίτσας, Καρδίτσα 2009.
3. Συμμέτοχη στην κλινική μελέτη 1046.1 της εταιρίας Boehringer Ingelheim  
(Δεκέμβριος 2006- Μάιος 2008)
4. Συμμέτοχη στην κλινική μελέτη EUROSMART της εταιρίας ASTRAZENECA.  
(Ιούνιος 2007 – Δεκέμβριος 2008)
5. Συμμέτοχη στην κλινική μελέτη UPLIFT της εταιρίας Boehringer Ingelheim  
(Δεκέμβριος 2006- Οκτώβριος 2007)
6. Μέλος οργανωτικής επιτροπής 12<sup>ου</sup> Επιστημονικού συνεδρίου φοιτητών ιατρικής Ελλάδας, Υπεύθυνος Τύπου, Λάρισα 2006
7. Μέλος οργανωτικής επιτροπής 10<sup>ου</sup> Επιστημονικού συνεδρίου φοιτητών ιατρικής Ελλάδας, Υπεύθυνος Ολυμπιάδας ιατρικής γνώσης παραρτήματος Λάρισας, Θεσσαλονίκη 2004
8. Μέλος οργανωτικής επιτροπής 9<sup>ου</sup> Επιστημονικού συνεδρίου φοιτητών ιατρικής Ελλάδας, Αθήνα 2003
9. Μέλος οργανωτικής επιτροπής 8<sup>ου</sup> Επιστημονικού συνεδρίου φοιτητών ιατρικής Ελλάδας, Ιωάννινα 2002
10. Μέλος Διοικητικού συμβουλίου Επιστημονικής Εταιρίας Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Παραρτήματος Λάρισας 2002-2005
11. Αντιπρόεδρος Διοικητικού συμβουλίου Επιστημονικής Εταιρίας Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Παραρτήματος Λάρισας 2005-2006

12. Μέλος Γενικής συνέλευσης φοιτητικού συλλόγου φοιτητών ιατρικής πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2001- 2002
13. Συμμετοχή στο πρόγραμμα: «Έγκαιρη διάγνωση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας» της πνευμονολογικής κλινικής πανεπιστημίου Θεσσαλίας 2004 – 2009
14. Συντονιστής σε ημερίδα της Επιστημονικής Εταιρίας Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Παραρτήματος Λάρισας με τίτλο “Μετά το Πτυχίο...τι;”, Λάρισα 2004

## Συντομογραφίες

### Αγγλικές συντομογραφίες

%BF:	% Body Fat (επί τοις εκατό αναλογία λίπους του σώματος)
6MWD:	6 Minute Walking Distance (Δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών)
ATP III:	Adult Treatment Panel III
ATS:	American Thoracic Society
BIA:	Bioelectrical Impedance Analysis (μέθοδος μέτρησης της βιοηλεκτρικής αντίστασης)
BMI:	Body mass index (Δείκτης μάζας σώματος)
BODE:	Body mass index (Δείκτης μάζας σώματος), airflow Obstruction (Απόφραξη της ροής του αέρα), Dyspnea (Δύσπνοια), Exercise performance (Ικανότητα για άσκηση)
CRP:	C-Reactive Protein (C αντιδρώσα πρωτεΐνη)
DEXA:	Dual Energy X-ray Absorptiometry (Απορροφησιμετρία διπλής ενέργειας)
DL <sub>CO</sub> :	Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα του μονοξειδίου του άνθρακα)
FEV <sub>1</sub> :	Forced Expiratory Volume in the 1 <sup>st</sup> second (Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο)
FFM:	Fat Free Mass (Μάζα ελεύθερη λίπους)
FFMI:	Fat Free Mass Index (Δείκτης μάζας ελεύθερης λίπους)
FFQ:	Food Frequency Questionnaire (Ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφών)
FM:	Fat Mass (Μάζα λίπους)
FMI:	Fat Mass Index (Δείκτης μάζας λίπους)

FVC:	Forced Vital Capacity (Δυναμική ζωτική χωρητικότητα)
GINA:	Global Initiative for Asthma
GOLD:	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HOMA:	Homeostatic Model Assessment
IC:	Inspiratory Capacity (Εισπνευστική χωρητικότητα)
IgE:	Ανοσοσφαιρίνες της κλάσεως E
IL-6:	Interleukin-6 (Ιντερλευκίνη-6)
NHANES:	National Health And Nutrition Examination Survey
PEF:	Peak Expiratory Flow (Μέγιστη εκπνευστική ροή)
PFTs:	Pulmonary Function Tests (Λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού)
PYS:	Pack-Years (πακέτα-έτη)
ROS:	Reactive Oxygen Species (Αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου)
RV:	Residual Volume (Υπολειπόμενος όγκος)
SGRQ:	Saint George's Respiratory Questionnaire
SRA:	Severe Refractory Asthma (Σοβαρό ανθιστάμενο στη θεραπεία βρογχικό άσθμα)
TLC:	Total Lung Capacity (Ολική πνευμονική χωρητικότητα)
TNF-α:	Tumor Necrosis Factor-α (παράγοντας νέκρωσης των όγκων-α)
TBW:	Total Body Water (Ολικό ύδωρ του σώματος)
WHO:	World Health Organization (Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας)
WHR:	Waist to Hip Ratio (Αναλογία οσφύος προς ισχίου)

### **Ελληνικές συντομογραφίες**

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

## ***A. Γενικό Μέρος***

## 1. Κάπνισμα

Η εισπνοή καπνού, τους τελευταίους τέσσερις αιώνες θεωρείται η συχνότερη εθιστική συνήθεια του ανθρώπου, η οποία επηρεάζει τη συμπεριφορά του και αποτελεί ίσως τη μεγαλύτερη απειλή για την υγεία του, καθόσον είναι η δεύτερη αιτία θανάτου παγκοσμίως (1). Εφόσον διατηρηθεί η τρέχουσα τάση, όσον αφορά την καπνισματική συνήθεια, έως το 2030 η εισπνοή καπνού θα είναι υπεύθυνη για το θάνατο περισσότερων από εννέα εκατομμύρια ανθρώπων ετησίως (2).

Έχει προσδιοριστεί από μελέτες, ότι σε παγκόσμια κλίμακα το 47.5% των ανδρών και το 10.3% των γυναικών κατά μέσο όρο, είναι ενεργοί καπνιστές (3). Στον αναπτυσσόμενο κόσμο, η συχνότητα του καπνίσματος αυξάνεται σταθερά (1), ενώ στις χώρες με υψηλό κατά κεφαλήν εισόδημα, ο επιπολασμός της κατανάλωσης του καπνού μειώνεται στους άνδρες, ενώ αυξάνεται στους νέους και στις γυναίκες (3).

Η εισπνοή καπνού επηρεάζει τη λειτουργία πολλών οργάνων και προδιαθέτει στην ανάπτυξη νοσημάτων, όπως η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και κακοήθων νοσημάτων με κυριότερα τον καρκίνο του πνεύμονα, του λάρυγγα και της γλώσσας (4, 5). Ο πρωτογενής στόχος του εισπνεόμενου καπνού είναι οι πνεύμονες, στους οποίους η βλαπτική επίδρασή του οφείλεται στην άμεση χημική έκθεση του οργάνου. Ο καπνός όμως προκαλεί και σημαντικού βαθμού εξωπνευμονική τοξικότητα, με αποτέλεσμα η έμμεση έκθεση του οργανισμού στον καπνό του τσιγάρου να προκαλεί την ανάπτυξη χρόνιων νοσημάτων σε άλλα οργανικά συστήματα, εκτός του αναπνευστικού (3). Εντούτοις, παρά τις πολυάριθμες μελέτες που αναδεικνύουν τη σχέση του καπνίσματος με πολλά «συστηματικά» νοσήματα, όπως η αρτηριοσκλήρυνση και η ΧΑΠ, η οποία εκτός των πνευμονικών

έχει και πολλές εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, δεν έχει διευκρινιστεί ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο προκαλούνται οι συστηματικές επιδράσεις του καπνού.

Η εισπνοή καπνού έχει αποδειχθεί ότι εκτός των άλλων έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη συστηματικής φλεγμονής. Η συστηματική φλεγμονή χαρακτηρίζεται από την ενεργοποίηση και/την απελευθέρωση φλεγμονωδών κυττάρων στην κυκλοφορία του αίματος και την αύξηση των κυκλοφορούντων μεσολαβητών φλεγμονής, όπως οι πρωτεΐνες οξείας φάσης και οι προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες. Η συστηματική φλεγμονώδης απάντηση του οργανισμού χαρακτηρίζεται από διέγερση του αιμοποιητικού συστήματος, ιδιαίτερα του μυελού των οστών με αποτέλεσμα την απελευθέρωση λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία του αίματος (3).

Από πολλές μελέτες προκύπτει ότι η μακροχρόνια χρήση του καπνού αυξάνει τον ολικό αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στους καπνιστές, κυρίως λόγω της αύξησης του αριθμού των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων κυττάρων στην κυκλοφορία (6). Από μελέτη στην οποία συμμετείχαν 6.902 άνδρες και 8.405 γυναίκες, διαπιστώθηκε ότι το ενεργό κάπνισμα και όχι η συνολική έκθεση στον καπνό, μετρημένη σε πακέτα-έτη (Pack-Years, PYS), είχε έντονη επίδραση στη μέση τιμή του ολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων (7). Ωστόσο, από άλλες μελέτες προέκυψε ότι η σχέση μεταξύ των πακέτων-ετών και του ολικού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία του αίματος είναι δόσο-εξαρτώμενη (8).

Η φλεγμονώδης απάντηση στους καπνιστές χαρακτηρίζεται όχι μόνο από αύξηση των κυκλοφορούντων κυττάρων αλλά και από φαινοτυπικές μεταβολές τους. Η ουδετεροφιλία, που σχετίζεται με τη χρόνια καπνισματική συνήθεια, συνδέεται με αύξηση του αριθμού των κυκλοφορούντων πρόωρων κυττάρων, με χαρακτηριστική πρόωμη απελευθέρωση πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων από τον μυελό των

οστών και με αύξηση της έκφρασης της L-σελεκτίνης, ενός μορίου προσκόλλησης κυττάρων, το οποίο κατά κύριο λόγο εκφράζεται από τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα που βρίσκονται σε διαδικασία ωρίμανσης (6). Η L-σελεκτίνη πιθανόν να ενεργοποιεί την προσκόλληση των πολυμορφοπύρρηνων ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο ενώ έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την μετακίνηση των πολυμορφοπύρρηνων ουδετερόφιλων προς τον φλεγμαίνοντα ιστό (9). Στα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα των καπνιστών διαπιστώνεται υψηλή συγκέντρωση μυελοϋπεροξειδάσης, ενός ενζύμου που παράγεται στα πρώιμα στάδια του πολλαπλασιασμού των πολυμορφοπύρρηνων ουδετερόφιλων (6). Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι το κάπνισμα προκαλεί διέγερση του μυελού των οστών και απελευθέρωση πρόωρων κυττάρων. Οι van Eeden και συν. διατύπωσαν την υπόθεση ότι οι κυκλοφορούσες κυτταροκίνες, όπως η ιντερλευκίνη-1β (Interleukin-1β, IL-1β) και η ιντερλευκίνη-6 (Interleukin-6, IL-6), μπορεί να είναι υπεύθυνες για τη διέγερση του μυελού των οστών και απέδειξαν ότι η IL-6 διεγείρει τον μυελό των οστών για την απελευθέρωση λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων (10).

Οι ερευνητές έχουν επισημάνει επίσης τον ρόλο των T-λεμφοκυττάρων ως παράγοντα της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης, η οποία σχετίζεται με νοσήματα που προκαλούνται από το κάπνισμα, όπως η ΧΑΠ (11). Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται ότι σε άτομα που εκτίθενται σε καπνό, παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός κυκλοφορούντων T-λεμφοκυττάρων (12). Τα αποτελέσματα όμως των μελετών που αφορούν την επίδραση του καπνίσματος στους υποτύπους των λεμφοκυττάρων είναι αντικρουόμενα. Σε καπνιστές με έντονη καπνισματική συνήθεια, έχει αναφερθεί μείωση των CD4<sup>+</sup> κυττάρων (βοηθητικά T-κύτταρα) και αύξηση των CD8<sup>+</sup> κυττάρων (κατασταλτικά T-κύτταρα), με επακόλουθη μείωση της αναλογίας CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (12). Αντίθετα, οι Tollerud και συν., διαπίστωσαν πως το



κάπνισμα τσιγάρων σχετίζεται με αύξηση των λευκοκυττάρων, με επιλεκτική αύξηση των CD4<sup>+</sup> κυττάρων, με αποτέλεσμα την αύξηση της αναλογίας CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> σε υγιή άτομα (13). Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται και από άλλες μελέτες (14, 15). Επίσης, στους καπνιστές παρατηρείται μεγαλύτερος απόλυτος αριθμός T-κυττάρων μνήμης στο περιφερικό αίμα, σε σχέση με τους μη καπνιστές (15). Από την ανάλυση του υπότυπου των T-κυττάρων σε καπνιστές με έντονη και μέτρια καπνισματική συνήθεια προέκυψε ότι ο αριθμός των T-κυττάρων μνήμης συσχετίζεται σημαντικά με την ημερήσια κατανάλωση τσιγάρων (16). Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αποδεικνύουν πως το κάπνισμα μπορεί να ασκήσει επιλεκτική επίδραση στους υποτύπους των T-κυττάρων. Όμως για την πλήρη κατανόηση του ρόλου των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων στους καπνιστές, είναι απαραίτητες επιπρόσθετες μελέτες.

Τα ενεργοποιημένα φλεγμονώδη κύτταρα, ως απάντηση στην εισπνοή καπνού, παράγουν μεσολαβητές φλεγμονής, κυρίως πρωτεΐνες οξείας φάσης και κυτταροκίνες, οι οποίοι έχουν μελετηθεί ως πιθανοί δείκτες λανθανουσών και χρόνιων συστηματικών μεταβολών. Σε πολλές μελέτες, σε υγιείς καπνιστές, διαπιστώθηκαν μεταβολές στη συγκέντρωση των φλεγμονωδών διαμεσολαβητών, όχι μόνο στους πνεύμονες αλλά και στο κυκλοφορικό σύστημα. Επιπλέον, έχει αναφερθεί δόσο-εξαρτώμενη συσχέτιση (17) του καπνίσματος και των πρωτεϊνών οξείας φάσης, όπως της C αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-Reactive Protein, CRP) και του ινωδογόνου (18, 19). Αυτό προέκυψε από την ανάλυση στοιχείων που συλλέχθηκαν από 4.187 ενεργούς, 4.791 πρώην καπνιστές και 8.375 μη καπνιστές. Δεδομένα από προοπτικές μελέτες υποστηρίζουν την υπόθεση, ότι οι συγκεντρώσεις της CRP και του ινωδογόνου σχετίζονται κυρίως με την μακροχρόνια έκθεση στο κάπνισμα και όχι με το χρονικό διάστημα από τη διακοπή του καπνίσματος. Το τελευταίο

διαπιστώθηκε από τις μελέτες MONICA Ausberg και Speedwell, όπου η συγκέντρωση της CRP παρέμεινε σημαντικά αυξημένη σε πρώην καπνιστές ακόμη και 10 έτη μετά την διακοπή του καπνίσματος (19, 20). Επίσης, από την μελέτη British Regional Heart διαπιστώθηκε ότι αν και η διακοπή του καπνίσματος έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία μείωση των αιμοστατικών και φλεγμονωδών μεσολαβητών, η συγκέντρωση της CRP παραμένει υψηλή 10 έως 19 έτη μετά τη διακοπή του καπνίσματος και δεν επανέρχεται στο επίπεδο των μη καπνιστών, ακόμη και 20 έτη μετά τη διακοπή. Ο ρυθμός μείωσης της συγκέντρωσής της CRP μετά τη διακοπή του καπνίσματος εξαρτιόταν από την ένταση της καπνισματικής συνήθειας (21). Επίσης, δοσο-εξαρτώμενη σχέση έχει αναφερθεί μεταξύ του αριθμού των τσιγάρων που καταναλώνονται ημερησίως και της συγκέντρωσης του ινωδογόνου στο πλάσμα (22, 23).

Με τη μελέτη Third National Health And Nutrition Examination Survey (NHANES III) επιβεβαιώθηκε ότι το κάπνισμα συμβάλλει σημαντικά στην ανάπτυξη ήπιας συστηματικής φλεγμονής και διαπιστώθηκε ότι η μειωμένη αναπνευστική λειτουργία από μόνη της αυξάνει την πιθανότητα ύπαρξης υψηλής συγκέντρωσης CRP, ινωδογόνου και λευκών αιμοσφαιρίων στο αίμα. Έχει αποδειχθεί ότι σε επιρρεπή άτομα, η συνύπαρξη καπνίσματος και μειωμένης αναπνευστικής λειτουργίας προκαλεί εντονότερη συστηματική φλεγμονή (24).

Η χαμηλή τιμή της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητα (Forced Vital Capacity, FVC) έχει συσχετιστεί με υψηλές τιμές συγκέντρωσης ινωδογόνου,  $\alpha_1$ -αντιθρυψίνης, απποσφαιρίνης, και σερουλοπλασμίνης στο πλάσμα, όπως επίσης και με αυξημένη επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου και θανάτου λόγω καρδιαγγειακού νοσήματος (25). Τα ευρήματα όμως των παραπάνω ερευνών δεν έχουν διευκρινιστεί και δικαιολογηθεί απόλυτα.

Στην συστηματική φλεγμονή, ο ρόλος άλλων πρωτεϊνών οξειάς φάσης δεν έχει μελετηθεί τόσο λεπτομερώς, όπως αυτός της CRP και του ινωδογόνου. Έχει αναφερθεί ότι οι συγκεντρώσεις της σερουλοπλασμίνης και της α<sub>2</sub>-μακροσφαιρίνης στο πλάσμα καπνιστών είναι υψηλότερες κατά 28% και 12% αντίστοιχα, σε σχέση με των μη καπνιστών (26). Από τη μεγάλη προοπτική μελέτη Malmo Preventive Project, που διήρκησε 18 έτη, διαπιστώθηκε ότι οι συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών οξειάς φάσης που προσδιορίστηκαν ήταν αυξημένες και η αύξηση αυτή συσχετιζόταν με την αύξηση της κατανάλωσης τσιγάρων σε υγιείς ενήλικες, ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων γνωστών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου (27). Οι μεταβολές αυτές μπορεί να αποτελούν δείκτες καταστροφής των ιστών λόγω του καπνίσματος, είναι πιθανό όμως οι υψηλές συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών οξειάς φάσης να έχουν ως άμεσο αποτέλεσμα την προαγωγή καρδιαγγειακού νοσήματος. Τα αυξημένα επίπεδα της CRP και του ινωδογόνου, με βάση πολλές μεγάλες προοπτικές μελέτες, σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για επακόλουθο καρδιαγγειακό συμβάν (28, 29). Από μελέτη διαπιστώθηκε ότι η CRP δεν είναι μόνο βιολογικός δείκτης διαφορετικών καρδιαγγειακών νοσημάτων, αλλά μπορεί να εμπλέκεται άμεσα στην παθογένεια της αρτηριοσκλήρυνσης και στη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων (30). Έχει αποδειχθεί σε ποντικούς με ανεπάρκεια της απολιποπρωτεΐνης E, ότι η CRP αφενός διεγείρει την παραγωγή της IL-6 και της ενδοθηλίνης-1 και ανατροφοδοτεί την παραγωγή μορίων προσκόλλησης, πυροδοτώντας σειρά γεγονότων, τα οποία οδηγούν στη δημιουργία θρόμβων και αφετέρου προάγει την αθηρωμάτωση. Ωστόσο, ο ακριβής ρόλος της CRP σχετικά με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων παραμένει ασαφής (31).

Για το ρόλο του ινωδογόνου στην αρτηριοσκλήρυνση έχουν διατυπωθεί διαφορετικές υποθέσεις. Πιθανώς, το ινωδογόνο προάγει την ανάπτυξη

καρδιαγγειακών νοσημάτων μέσω μεταβολών στο ιξώδες του αίματος, στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και στο σχηματισμό ινώδους (32). Τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι λόγω της χρόνιας έκθεσης σε εισπνεόμενο καπνό, οι συγκεντρώσεις της CRP και του ινωδογόνου στους καπνιστές είναι σημαντικά αυξημένες και πιθανώς συμβάλλουν στην ανάπτυξη προφλεγμονωδών και προαρτηριοσκληρυντικών καταστάσεων.

Τα αυξημένα επίπεδα των πρωτεϊνών οξείας φάσης στο πλάσμα μπορεί εν μέρει να αντανakλούν την αύξηση της συγκέντρωσης των φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της IL-6 και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α), που είναι οι κύριοι παράγοντες που προάγουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης, ρυθμίζοντας με αυτό τον τρόπο τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση. Όπως και για τις πρωτεΐνες οξείας φάσης, έχει αποδειχθεί ότι η αυξημένη συγκέντρωση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως της IL-6 και του TNF-α, αποτελούν επίσης παράγοντα κινδύνου και συγχρόνως προγνωστικό δείκτη για την ανάπτυξη εμφράγματος του μυοκαρδίου, στεφανιαίας νόσου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (33, 34).

Σε αρκετές μελέτες που αφορούσαν καπνιστές έχουν προσδιοριστεί υψηλές συγκεντρώσεις TNF-α και IL-6 (35). Από τη μελέτη MONICA III North Glasgow διαπιστώθηκε ότι η μέση τιμή της συγκέντρωσης της IL-6 ήταν σημαντικά αυξημένη στους ενεργούς καπνιστές, περίπου κατά 46%, σε σχέση με μη καπνιστές, ενώ σε πρώην καπνιστές ήταν ανάλογη με την αντίστοιχη σε μη καπνιστές (36). Επιπλέον, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της IL-6 και του ινωδογόνου και του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, αντανakλώντας τον σημαντικό ρόλο της IL-6 στην προώθηση της παραγωγής ινωδογόνου (36). Στη μελέτη Women's Health, που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ, αποδείχθηκε ότι η

συγκέντρωση της IL-6 αυξάνει προοδευτικά μεταξύ των μη καπνιστών, των πρώην καπνιστών και των ενεργών καπνιστών γυναικών (35). Επιπλέον, οι Wirtz και συν. ανέφεραν ότι υπήρχε τάση για υψηλότερες αρχικές συγκεντρώσεις αναφοράς του TNF-α μεταξύ υγιών καπνιστών (37). Ωστόσο, σε μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Gander και συν. δεν προσδιορίστηκαν σημαντικές επιδράσεις του καπνίσματος στη συγκέντρωση του TNF-α στο πλάσμα (38).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, διαπιστώνεται ότι τα στοιχεία που αφορούν την συγκέντρωση της IL-6 και του TNF-α στην κυκλοφορία του αίματος σε υγιείς καπνιστές είναι περιορισμένα. Το γεγονός ότι οι βιολογικοί μηχανισμοί, οι οποίοι ενεργοποιούνται από την εισπνοή καπνού και ευθύνονται για τα νοσήματα που προκαλούνται από τη συνήθεια αυτή, είναι πολυάριθμοι και οι προσπάθειες για τον προσδιορισμό της αιτιώδους συσχέτισης βρίσκονται σε εξέλιξη οδηγεί στο συμπέρασμα ότι είναι πολύ σημαντικό να αποκαλυφθούν οι μηχανισμοί μέσω των οποίων το κάπνισμα επιδρά στην υγεία. Αν και οι επιδράσεις του καπνίσματος στους φλεγμονώδεις δείκτες μπορεί να επιμένουν για πολλά έτη, ωστόσο είναι αναστρέψιμες. Συνεπώς, η διακοπή του καπνίσματος μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης νοσημάτων που σχετίζονται με το κάπνισμα και αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης (3).

## 2. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Ως ΧΑΠ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), ορίζεται το νόσημα με σημαντικές εξωπνευμονικές επιδράσεις, οι οποίες μπορεί να διαφέρουν σε ένταση από άτομο σε άτομο, και μπορεί να προληφθεί και να θεραπευθεί. Οι πνευμονικές επιδράσεις του νοσήματος χαρακτηρίζονται από προοδευτικά επιδεινούμενο περιορισμό της ροής του αέρα στους αεραγωγούς, που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμος και σχετίζεται με παθολογική φλεγμονώδη απάντηση των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια (39).

### Επιδημιολογία

Η ΧΑΠ αποτελεί σημαντικό παράγοντα νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Τα υπάρχοντα στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό της ΧΑΠ εμφανίζουν μεγάλες διακυμάνσεις οι οποίες οφείλονται στις διαφορετικές μεθοδολογίες έρευνας, στα διαγνωστικά κριτήρια που χρησιμοποιούνται αλλά και σε διαφορετικές προσεγγίσεις για την ανάλυση των δεδομένων (40). Ωστόσο, σύμφωνα με μετα-ανάλυση μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε 28 χώρες την περίοδο από το 1990 έως το 2004 προκύπτει ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι υψηλότερος σε καπνιστές και πρώην καπνιστές, σε σχέση με τους μη καπνιστές (40). Με τη μελέτη PLATINO προσδιορίστηκε ο επιπολασμός της ΧΑΠ σε 5 πόλεις της Λατινικής Αμερικής και διαπιστώθηκε ότι σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών κυμαινόταν από 18.4% στο Μεξικό έως 32.1% στο Μοντεβιδέο (41). Στη μελέτη BOLD, η οποία διενεργήθηκε σε 12 χώρες παγκοσμίως, αναφέρεται ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ ήταν 10.1% (42). Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της ΧΑΠ έχει προσδιοριστεί στο

8.4% σε καπνιστές άνω των 35 ετών (43). Όσον αφορά τη θνησιμότητα που οφείλεται στη ΧΑΠ, έχει υπολογιστεί ότι η ΧΑΠ το 1990 αποτελούσε την 6<sup>η</sup> αιτία θανάτου, ενώ έως το 2020 θα αποτελεί την 3<sup>η</sup> αιτία θανάτου (44).

### **Παράγοντες κινδύνου**

Οι παράγοντες που σχετίζονται με την ανάπτυξη της ΧΑΠ είναι κληρονομικοί και περιβαλλοντικοί ενώ η εκδήλωση της νόσου είναι αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτών των παραγόντων. Ο γενετικός παράγοντας που αναφέρεται περισσότερο, είναι η κληρονομική ανεπάρκεια του ενζύμου α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης (45). Σε καπνιστές και μη καπνιστές, οι οποίοι παρουσιάζουν την ανεπάρκεια αυτή, εμφανίζεται πρόωμη και επιταχυνόμενη ανάπτυξη πανλοβιδιακού εμφυσήματος και έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας, ενώ παράλληλα το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Ο σημαντικότερος περιβαλλοντικός παράγοντας, ο οποίος ευθύνεται για την ανάπτυξη της ΧΑΠ, είναι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου. Στους καπνιστές παρατηρείται μεγαλύτερος ρυθμός έκπτωσης στην τιμή του βίαια εκπνεόμενου όγκου αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in the 1<sup>st</sup> second, FEV<sub>1</sub>) ετησίως και υψηλότερο ποσοστό θανάτων από ΧΑΠ σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Ωστόσο, δεν αναπτύσσουν κλινικά σημαντικού βαθμού ΧΑΠ όλοι οι καπνιστές, γεγονός το οποίο υποδηλώνει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου σε κάθε άτομο εξαρτάται επίσης από γενετικούς παράγοντες (46). Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για το έμβρυο επηρεάζοντας τη φυσιολογική ανάπτυξη των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της κύησης και πιθανώς την ανάπτυξη του ανοσοποιητικού συστήματος (47).

Εξωγενείς παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί, είναι η έκθεση σε αιωρούμενα σωματίδια και χημικούς παράγοντες στο χώρο εργασίας αλλά και η ρύπανση του περιβάλλοντος. Όταν η έκθεση στο χώρο εργασίας είναι παρατεταμένη ή μεγάλης έντασης, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΧΑΠ αυξάνει ανεξάρτητα από την καπνισματική συνήθεια, ενώ όταν συνυπάρχει καπνισματική συνήθεια, ο κίνδυνος αυξάνει σε μεγαλύτερο βαθμό (48). Τα αυξημένα επίπεδα αστικής ρύπανσης αποτελούν επίσης επιβαρυντικό παράγοντα, ειδικά όταν προϋπάρχει ιστορικό καρδιαγγειακού ή αναπνευστικού νοσήματος. Η ρόλος της ρύπανσης του περιβάλλοντος δεν είναι σαφής στην παθογένεια της ΧΑΠ, αλλά η επίδρασή της είναι σαφώς ασθενέστερη από την επίδραση του καπνού (39).

Όσον αφορά την επίδραση του φύλου στην ανάπτυξη της ΧΑΠ αυτή δεν έχει διευκρινιστεί (49). Σε παλαιότερες μελέτες είχε διαπιστωθεί ότι ο επιπολασμός και η θνησιμότητα που οφείλεται σε ΧΑΠ ήταν αυξημένη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες. Ωστόσο, σε νεότερες μελέτες που έγιναν σε αναπτυγμένες χώρες αναφέρεται ότι ο επιπολασμός της νόσου είναι περίπου αντίστοιχος και στα δύο φύλα. Αυτό πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι τις τελευταίες δεκαετίες έχουν μεταβληθεί τα πρότυπα της καπνισματικής συνήθειας στο γυναικείο φύλο (50).

Στους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνονται οι σοβαρές λοιμώξεις του αναπνευστικού κατά την παιδική ηλικία, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας και εκδήλωση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό μετά την ενηλικίωση (51).

Το άσθμα μπορεί επίσης να αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ, αν και τα στοιχεία που υπάρχουν δεν είναι αποδεικτικά. Από επιδημιολογική μελέτη, η οποία πραγματοποιήθηκε σε άτομα που έπασχαν από άσθμα και σε υγιή, διαπιστώθηκε, μετά από στάθμιση ως προς τον παράγοντα



κάπνισμα, ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΧΑΠ στο μέλλον των ασθενών με άσθμα ήταν δώδεκα φορές υψηλότερος από τον αντίστοιχο των υγιών ατόμων (52).

Λαμβάνοντας υπόψη τα υφιστάμενα δεδομένα, στους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ συμπεριλαμβάνονται και κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες. Δεν έχει όμως διευκρινιστεί εάν αυτό οφείλεται στην ρύπανση του περιβάλλοντος, τη φτωχή διατροφή ή την πυκνότητα του πληθυσμού που συνδέονται με μειωμένες κοινωνικοοικονομικές συνθήκες (39, 53).

### **Παθοφυσιολογία**

Η ΧΑΠ αποτελεί φλεγμονώδη νόσο που οδηγεί σε δομικές μεταβολές των αεραγωγών, με αποτέλεσμα τον προοδευτικό περιορισμό της ροής του αέρα. Ο περιορισμός της ροής του αέρα που παρατηρείται στην ΧΑΠ είναι αποτέλεσμα τριών διαφορετικών μηχανισμών: α) της πάχυνσης και της ίνωσης των μικρών αεραγωγών, τα οποία είναι αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής, β) της ανάπτυξης εμφυσήματος και γ) της απόφραξης του αυλού των αεραγωγών, η οποία οφείλεται σε υπερέκκριση βλέννης λόγω της φλεγμονής. Οι παραπάνω μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα την παγίδευση του αέρα και την υπερδιάταση των πνευμόνων, την εμφάνιση δύσπνοιας και τον περιορισμό της ικανότητας για άσκηση (54).

Στο παρελθόν και για μεγάλο χρονικό διάστημα θεωρούταν ότι στην φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων στον καπνό του τσιγάρου εμπλέκονται τα ουδετερόφιλα, τα μακροφάγα και οι πρωτεϊνάσες, οι οποίες παράγονται από τα κύτταρα αυτά, οι οποίες είναι υπεύθυνες για τις αλλοιώσεις των πνευμόνων που παρατηρούνται στη ΧΑΠ. Νεότερα στοιχεία έδειξαν ότι στο πνευμονικό παρέγχυμα, και στους κεντρικούς και περιφερικούς αεραγωγούς ασθενών με ΧΑΠ παρατηρείται διήθηση από Τ-λεμφοκύτταρα, με επικράτηση του υπότυπου CD8<sup>+</sup>, αν και τα Τ-

λεμφοκύτταρα του υποτύπου CD4<sup>+</sup> είναι επίσης πολυάριθμα. Εντούτοις, αν και έχει αναφερθεί παθολογικός αριθμός πολλών φλεγμονωδών κυττάρων στη ΧΑΠ, η σχέση μεταξύ των δύο υποτύπων των T-λεμφοκυττάρων καθώς και η σειρά εμφάνισής τους δεν έχει κατανοηθεί πλήρως (55). Επίσης, διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των T-λεμφοκυττάρων, της έκτασης της κυψελιδικής καταστροφής και της βαρύτητας της απόφραξης στη ροή του αέρα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους τα CD8<sup>+</sup> κύτταρα και σε λιγότερη έκταση τα CD4<sup>+</sup> κύτταρα συγκεντρώνονται στο παρέγχυμα των ασθενών με ΧΑΠ δεν είναι κατανοητός (56). Επίσης, ο ρόλος των T-λεμφοκυττάρων στην παθοφυσιολογία της νόσου παραμένει ασαφής, αν και τα T-λεμφοκύτταρα έχουν την ικανότητα να προκαλούν κυτταρόλυση και απόπτωση του κυψελιδικού επιθηλίου μέσω της έκκρισης περφορινών (perforins) και TNF-α (57, 58).

Επίσης, σε ασθενείς με ΧΑΠ διαπιστώνεται αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων τόσο στα πτύελα, όσο και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (59), παρόλο που στους αεραγωγούς ή στο πνευμονικό παρέγχυμα δεν διαπιστώνεται αντίστοιχου βαθμού αύξηση των ουδετερόφιλων. Η διαφορά που παρατηρείται στον αριθμό των ουδετερόφιλων μεταξύ πτυέλων ή βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και αεραγωγών ή παρεγχύματος πιθανόν να οφείλεται στην ταχεία μεταφορά τους από το πνευμονικό παρέγχυμα στον αυλό των αεραγωγών. Αν και ο ρόλος των ουδετεροφίλων στην ΧΑΠ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, ο αριθμός τους στα προκλητά πτύελα συσχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου (59) και με το ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας (60). Η μετανάστευση των ουδετερόφιλων στους αεραγωγούς οφείλεται στην προσκόλλησή τους στα ενδοθηλιακά κύτταρα και στην E-σελεκτίνη, η οποία συντίθεται σε μεγάλο βαθμό και εναποτίθεται στην εξωτερική επιφάνεια των ενδοθηλιακών κυττάρων στους ασθενείς με ΧΑΠ (61). Τα

προσκολλημένα ουδετερόφιλα μετακινούνται στην αναπνευστική οδό υπό την καθοδήγηση χημειοτακτικών παραγόντων στους οποίους περιλαμβάνονται το λευκοτριένιο B<sub>4</sub> (Leukotriene B<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>), η CXCL8 και άλλες CXC χημειοκίνες, οι οποίες είναι αυξημένες στους ασθενείς με ΧΑΠ (62). Οι μεσολαβητές αυτοί προέρχονται από τα κυψελιδικά μακροφάγα, τα T-λεμφοκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα, αλλά πηγή της CXCL8 αποτελούν και τα ίδια τα ουδετερόφιλα. Τα ουδετερόφιλα από τη συστηματική κυκλοφορία μετακινούνται στην πνευμονική κυκλοφορία και προσκολλώνται στα κυψελιδικά τοιχώματα από όπου μετακινούνται στο εσωτερικό των κυψελίδων και των αεραγωγών. Τα ουδετερόφιλα εκκρίνουν πρωτεάσες, οι οποίες αφενός συμβάλλουν στην καταστροφή των κυψελίδων, αφετέρου προκαλούν την υπερέκκριση βλέννης από τους υποβλεννογόνιους αδένες (39).

Τα κύτταρα που διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ και ευθύνονται για τα χαρακτηριστικά της νόσου είναι τα μακροφάγα (63). Τα μακροφάγα εντοπίζονται στα σημεία καταστροφής του τοιχώματος των κυψελίδων σε ασθενείς με εμφύσημα και υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του αριθμού τους στο παρέγχυμα και της βαρύτητας του εμφυσήματος (64). Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται από τον καπνό του τσιγάρου και παράγουν μεσολαβητές φλεγμονής δημιουργώντας έναν μηχανισμό που συνδέει το κάπνισμα με την φλεγμονή στην ΧΑΠ. Επίσης, τα κυψελιδικά μακροφάγα στους ασθενείς με ΧΑΠ εκκρίνουν μεγαλύτερη ποσότητα φλεγμονωδών πρωτεϊνών και έχουν μεγαλύτερη ελαστολυτική δραστηριότητα σε σχέση με τα αντίστοιχα των υγιών καπνιστών (65).

Σε ασθενείς με ΧΑΠ έχει διαπιστωθεί αύξηση του οξειδωτικού stress, με αύξηση της συγκέντρωσης των αντιδραστικών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS), οι οποίες έχουν σημαντικές επιδράσεις στους αεραγωγούς και το

πνευμονικό παρέγχυμα και αυξάνουν την φλεγμονώδη απάντηση (66). Οι ROS αυξάνουν τον πυρηνικό παράγοντα κB (Nuclear Factor-κB, NF-κB), ο οποίος διευρύνει την φλεγμονώδη απόκριση μέσω αύξησης των CXC χημειοκινών και του TNF-α. Επίσης, το οξειδωτικό stress επιδρά στην λειτουργία των αντιπρωτεασών, όπως της α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης και με τον τρόπο αυτό επιταχύνεται η καταστροφή της ελαστίνης και του πνευμονικού παρεγχύματος.

Επιπλέον, σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΧΑΠ παρατηρούνται αρκετές συστηματικές επιπλοκές, οι κυριότερες των οποίων είναι η καχεξία, με απώλεια μυϊκής μάζας, η οστεοπόρωση, η κατάθλιψη, η ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία και ο αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος, ο οποίος συσχετίζεται με αυξημένη συγκέντρωση της CRP. Ο μηχανισμός όμως με τον οποίο προκαλούνται οι παραπάνω επιπλοκές δεν είναι κατανοητός (39).

### **Κλινική εικόνα - Διάγνωση**

Το πρώτο κλινικό σύμπτωμα που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι συνήθως ο χρόνιος βήχας. Στα αρχικά στάδια είναι διαλείπων, ενώ με την εξέλιξη της νόσου, ο βήχας εκδηλώνεται καθημερινά και, όχι σπάνια, κατά τη διάρκεια της νύχτας. Ο βήχας συνοδεύεται από αποβολή μικρής ποσότητας πτυέλων. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως η απόφραξη των αεραγωγών, αν και είναι σοβαρού βαθμού, δεν συνοδεύεται από βήχα (39).

Η εμφάνιση δύσπνοιας είναι το κύριο σύμπτωμα που οδηγεί τον ασθενή στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας και αποτελεί την κυριότερη αιτία ανικανότητας και άγχους, τα οποία σχετίζονται με τη νόσο. Η δύσπνοια που αναπτύσσεται λόγω της ΧΑΠ είναι συνήθως εμμένουσα και καθώς η νόσος εξελίσσεται επιδεινώνεται προοδευτικά. Μη ειδικά συμπτώματα που μπορεί να εμφανιστούν είναι, συριγμός

κατά την εκπνοή, όπως και αίσθημα βάρους στο στήθος. Η απουσία των συμπτωμάτων αυτών δεν αποκλείει την ύπαρξη της νόσου (39).

Η ύπαρξη ΧΑΠ δεν θα πρέπει να αποκλείεται και θα πρέπει να διερευνάται σε οποιονδήποτε ασθενή αναφέρει δύσπνοια, χρόνια βήχα με/ή χωρίς παραγωγή πτυέλων και/ή έχει ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου της νόσου. Η επιβεβαίωση ή μη της κλινικής υποψίας που τίθεται γίνεται με τη χρήση αντικειμενικών μεθόδων ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας και ειδικά με την σπιρομέτρηση.

Μη την σπιρομέτρηση αξιολογούνται ο  $FEV_1$  και ο FVC από τη θέση μέγιστης εισπνοής, ενώ ο λόγος των δύο παραπάνω όγκων ( $FEV_1/FVC$ ) θα πρέπει να υπολογίζεται. Οι μετρούμενες τιμές της σπιρομέτρησης αξιολογούνται μετά από σύγκριση με τιμές αναφοράς, οι οποίες λαμβάνουν υπόψη την ηλικία, το ύψος, το φύλο και τη φυλή του ατόμου (67). Οι ασθενείς με ΧΑΠ συνήθως παρουσιάζουν έκπτωση στις τιμές και των δύο παραμέτρων, ενώ τιμή του λόγου  $FEV_1/FVC < 0.7$ , μετά την χορήγηση ενός βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, δηλώνει περιορισμό στη ροή του αέρα.

## Σταδιοποίηση

Ο προσδιορισμός της βαρύτητας της ΧΑΠ βασίζεται στην ένταση των συμπτωμάτων του ασθενή, στη βαρύτητα των διαταραχών της σπιρομέτρησης και στην παρουσία επιπλοκών, όπως αναπνευστικής ανεπάρκειας, δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, απώλειας σωματικού βάρους και αρτηριακής υποξυγοναιμίας (39). Η νόσος, με βάση τις τιμές της σπιρομέτρησης, σταδιοποιείται σε τέσσερα στάδια παρόλο που τα όρια τιμών που χρησιμοποιούνται δεν έχουν αξιολογηθεί κλινικά. Η σταδιοποίηση αυτή παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

**Πίνακας 1.** Σταδιοποίηση της ΧΑΠ βασισμένη στην τιμή του FEV<sub>1</sub> μετά από τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου.

Στάδιο I	Ήπια	FEV <sub>1</sub> /FVC<0.70  FEV <sub>1</sub> ≥80% της προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο II	Μέτρια	FEV <sub>1</sub> /FVC<0.70  50%≤FEV <sub>1</sub> ≤80% της προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο III	Σοβαρή	FEV <sub>1</sub> /FVC<0.70  30%≤FEV <sub>1</sub> ≤50% της προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο IV	Πολύ σοβαρή	FEV <sub>1</sub> /FVC<0.70  FEV <sub>1</sub> <30% της προβλεπόμενης τιμής ή FEV <sub>1</sub> ≤50% της προβλεπόμενης τιμής συν χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια

### 3. Μεταβολικό σύνδρομο

Το μεταβολικό σύνδρομο έχει αναγνωριστεί ως ένας σύνθετος παράγοντας κινδύνου των καρδιαγγειακών νοσημάτων (68). Μέχρι το 1988 αναφερόταν ως σύνδρομο X, όταν ο Reaven (69) διαπίστωσε πως αρκετοί παράγοντες κινδύνου συνυπήρχαν με καρδιαγγειακά νοσήματα. Επειδή οι περισσότεροι από τους παράγοντες αυτούς ήταν μεταβολικοί, το σύνδρομο X μετονομάστηκε σε μεταβολικό σύνδρομο.

Οι παράγοντες του μεταβολικού συνδρόμου που συσχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα είναι οι ακόλουθοι (68):

- Κοιλιακή παχυσαρκία
- Δυσλιπιδαιμία
- Αυξημένη αρτηριακή πίεση
- Αντίσταση στην ινσουλίνη ± ανοχή στη γλυκόζη
- Προφλεγμονώδης κατάσταση
- Προθρομβωτική κατάσταση

Οι προαναφερθείσες παράμετροι σχετίζονται και με άλλους παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακό νόσημα, όπως την παχυσαρκία, την καθιστική ζωή, την κακή διατροφή, το κάπνισμα, την υπέρταση, την υψηλή συγκέντρωση LDL χοληστερόλης, την μειωμένη συγκέντρωση HDL χοληστερόλης, το οικογενειακό ιστορικό πρώιμης στεφανιαίας νόσου, την προχωρημένη ηλικία, την αυξημένη συγκέντρωση τριγλυκεριδίων, τα μικρά μόρια LDL, την αντίσταση στην ινσουλίνη, την ανοχή στη γλυκόζη, και την προφλεγμονώδη και προθρομβωτική κατάσταση.

## Παθογένεια

Πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες που έχουν αναγνωρισθεί για την ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου, είναι η παχυσαρκία και οι λειτουργικές διαταραχές του λιπώδους ιστού, η αντίσταση στην ινσουλίνη και άλλοι ανεξάρτητοι παράγοντες.

Η παχυσαρκία συμβάλλει στην ανάπτυξη υπέρτασης, υπεργλυκαιμίας, υψηλής συγκέντρωσης χοληστερόλης στον ορό του αίματος και χαμηλής συγκέντρωσης HDL χοληστερόλης και για τους λόγους αυτούς σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος. Η παχυσαρκία συνδυάζεται επίσης με αυξημένη συγκέντρωση CRP στον ορό του αίματος, η οποία μπορεί να πυροδοτεί την παραγωγή περίσσειας κυτταροκινών, οι οποίες σηματοδοτούν προφλεγμονώδη κατάσταση (70).

Η αντίσταση στην ινσουλίνη πιθανώς είναι σημαντικότερος αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου από την παχυσαρκία (69, 71), αν και η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με την παχυσαρκία. Το μεγαλύτερο ποσοστό των παχύσαρκων ατόμων με δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI)  $>30\text{kg/m}^2$  εμφανίζουν υπερινσουλιαιμία μετά τα γεύματα και σχετικά χαμηλή ευαισθησία στην ινσουλίνη (72). Επίσης, η υπερινσουλιαιμία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της συγκέντρωσης των κυκλοφορούντων τριγλυκεριδίων, όπως και σε αύξηση της τιμής της αρτηριακής πίεσης (70).

Εκτός των παραπάνω, στην παθογένεια του συνδρόμου συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες, τόσο γενετικοί, όσο και επίκτητοι. Ο μεταβολισμός των λιποπρωτεϊνών και η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης ανήκουν στους γενετικούς παράγοντες, ενώ η προχωρημένη ηλικία και οι ορμονικοί παράγοντες στους επίκτητους (73).



## Κριτήρια διάγνωσης

Για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου, τρεις οργανισμοί (World Health Organization - WHO, Adult Treatment Panel III - ATP III, American Association of Clinical Endocrinologists - AACE) προτείνουν κριτήρια, τα οποία συνοπτικά παρουσιάζονται στους Πίνακες 2 - 4 (70).

### Πίνακας 2. Κριτήρια διάγνωσης μεταβολικού συνδρόμου (κατά WHO)

---

Αντίσταση στην ινσουλίνη, που ορίζεται με ένα από τα παρακάτω:

- Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2
- Διαταραχή γλυκόζης νηστείας
- Διαταραχή ανοχής της γλυκόζης
- ή σε άτομα με φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας (<110mg/dl), πρόσληψη γλυκόζης <από το κατώτερο τεταρτημόριο για τα δεδομένα του υπό διερεύνηση πληθυσμού σε υπερινσουλιναϊκές, νορμογλυκαιμικές συνθήκες

---

Συν οποιαδήποτε δύο από τα ακόλουθα:

- Αντιυπερτασική αγωγή και/ή υψηλή αρτηριακή πίεση ( $\geq 140$ mmHg συστολική ή  $\geq 90$ mmHg διαστολική πίεση)
  - Τριγλυκερίδια πλάσματος  $\geq 150$ mg/dl
  - Χοληστερόλη HDL <35mg/dl στους άντρες ή <39mg/dl στις γυναίκες
  - BMI  $>30$ kg/m<sup>2</sup> και/ή αναλογία γλουτών/οσφύς  $>0.9$  στους άντρες,  $>0.85$  στις γυναίκες
  - Ρυθμός έκκρισης αλβουμίνης ούρων  $\geq 20$ μg/λεπτό ή αναλογία αλβουμίνης/κρεατινίνης  $\geq 30$ mg/g
-

**Πίνακας 3.** Κριτήρια διάγνωσης μεταβολικού συνδρόμου (κατά ATP III)\*

Παράγοντες κινδύνου	Παθολογικές τιμές
• Κοιλιακή παχυσαρκία (περιφέρεια μέσης)	
Άνδρες	>102 εκ.
Γυναίκες	>88 εκ.
• Τριγλυκερίδια	≥150mg/dl
• Χοληστερόλη HDL	
Άνδρες	<40mg/dl
Γυναίκες	<50mg/dl
• Αρτηριακή πίεση	≥130/≥85mmHg
• Γλυκόζη νηστείας	≥110mg/dl

\*Για τη διάγνωση απαιτείται να καλύπτονται 3 από τα 5 κριτήρια

**Πίνακας 4.** Κριτήρια διάγνωσης μεταβολικού συνδρόμου (κατά AACE, η διάγνωση τίθεται κλινικά, βασισμένη σε παράγοντες κινδύνου)

Παράγοντες κινδύνου	Κατώτερα όρια παθολογικών τιμών
Υπέρβαρο/ παχύσαρκο άτομο	BMI >25kg/m <sup>2</sup>
Υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων	≥150mg/dl
Χαμηλά επίπεδα HDL χοληστερόλης	
Άνδρες	<40mg/dl
Γυναίκες	<50mg/dl
Αυξημένη αρτηριακή πίεση	≥130/85mmHg
Επίπεδα γλυκόζης 2 ώρες μετά από δοκιμασία ανοχής γλυκόζης	>140mg/dl
Γλυκόζη νηστείας	110-126mg/dl
Άλλοι παράγοντες κινδύνου	Οικογενειακό ιστορικό διαβήτη τύπου 2, υπέρτασης ή καρδιαγγειακού νοσήματος Σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών Καθιστική ζωή Προχωρημένη ηλικία Φυλή με υψηλό κίνδυνο για διαβήτη τύπου 2 ή καρδιαγγειακό νόσημα

## Μέθοδοι αποτίμησης του μεταβολισμού της γλυκόζης

Για την αξιολόγηση του μεταβολισμού της γλυκόζης στις διάφορες μελέτες χρησιμοποιούνται πολλές μέθοδοι, οι οποίες αναφέρονται συνοπτικά στον Πίνακα 5 (74).

**Πίνακας 5.** Μέθοδοι αποτίμησης του μεταβολισμού της γλυκόζης

Μέθοδος	Περιγραφή	Αξιοπιστία και ερμηνεία
Ινσουλίνη και γλυκόζη νηστείας	Μέτρηση επιπέδων ινσουλίνης ορού και γλυκόζης πλάσματος νηστείας	Διαταραχή γλυκόζης νηστείας σε επίπεδα γλυκόζης νηστείας 110-125mg/dl Διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη σε επίπεδα γλυκόζης νηστείας $\geq 126$ mg/dl
Αιμοσφαιρίνη A1c	Μέτρηση σε ένα δείγμα αίματος. Αντανακλάται η μέση τιμή γλυκόζης αίματος των τελευταίων 2-3 μηνών	Δείκτης ελέγχου της γλυκόζης σε διαβητικούς ασθενείς (φυσιολογική τιμή <6%)
Δείκτης αντίστασης στην ινσουλίνη (HOMA*)	Τιτλοποιημένο παράγωγο ινσουλίνης και γλυκόζης νηστείας υπολογιζόμενο από την ακόλουθη εξίσωση (ινσουλίνη ορού νηστείας x γλυκόζη πλάσματος νηστείας / 22.5)	Αξιόπιστη και σταθμισμένη εκτίμηση της αντίστασης στην ινσουλίνη. Υψηλά επίπεδα HOMA υποδηλώνουν υψηλό βαθμό αντίστασης στην ινσουλίνη.
Δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη	Χορήγηση 75gr γλυκόζης και μέτρηση των συγκεντρώσεων ινσουλίνης και γλυκόζης στα 30,60,90 και 120 λεπτά για την αξιολόγηση της ανοχής στη γλυκόζη	Χρησιμοποιείται για τη διάγνωση σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2
Σύστημα συνεχούς παρακολούθησης γλυκόζης	Μέτρηση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο διάμεσο υγρό με τη χρήση υποδόριου αισθητήρα προσαρμοσμένου σε συσκευή συνεχούς παρακολούθησης. Καταγράφει τιμές ανά 5 λεπτά παρέχοντας 288 τιμές γλυκόζης/ημέρα	Χρησιμοποιείται στην κλινική πρακτική για την αποτίμηση της 24ωρης διακύμανσης των επιπέδων γλυκόζης
Τεχνική νορμογλυκαιμικής-υπερινσουλιαιμικής καθήλωσης	Ποσοτικοποίηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης γλυκόζης υπό σταθερές συνθήκες νορμογλυκαιμίας	Ο «χρυσός κανόνας» για την εκτίμηση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη.
Ενδοφλέβια δοκιμασία ανοχής στη γλυκόζη	Μέτρηση των συγκεντρώσεων ινσουλίνης-γλυκόζης νηστείας και μετά από ενδοφλέβια έγχυση γλυκόζης σε τακτά διαστήματα για 4 ώρες	Σταθμισμένη εξέταση που επιτρέπει την ταυτόχρονη αποτίμηση της ανοχής στη γλυκόζη, της λειτουργίας των β-κυττάρων και της αντίστασης στην ινσουλίνη μέσω ενός μαθηματικού μοντέλου

\*HOMA: Homeostatic Model Assessment

## **Το μεταβολικό σύνδρομο ως παράγοντας κινδύνου**

Η σχέση μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου και της ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδους διαβήτη έχει μελετηθεί εκτενώς σε δείγμα 3.323 ασθενών με διάρκεια παρακολούθησης 8 ετών (70).

Από τη ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης προκύπτει ότι οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων, ενώ από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι η ύπαρξη μόνο του μεταβολικού συνδρόμου προέβλεψε την εμφάνιση του 25% των νέων καρδιαγγειακών συμβάντων. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών νοσημάτων εντός δεκαετίας σε άντρες με μεταβολικό σύνδρομο κυμαίνονταν από 10% έως 20%, ενώ κατά τη διάρκεια της οκταετούς μελέτης στις γυναίκες παρατηρήθηκαν λιγότερα καρδιαγγειακά επεισόδια. Το γεγονός αυτό αποδόθηκε στο υψηλό ποσοστό γυναικών ηλικίας κάτω των 50 ετών που συμμετείχαν στην μελέτη. Παρόλο που το μεταβολικό σύνδρομο στις γυναίκες αυτές εμφανίστηκε ότι συνοδεύονταν από αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακού νοσήματος, ωστόσο η διαφορά στον κίνδυνο μεταξύ γυναικών με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Εκτός των καρδιαγγειακών νοσημάτων, η ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου συνδυάζεται και με την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη (75).

#### 4. Βρογχικό Άσθμα

Το άσθμα είναι διαταραχή του αναπνευστικού συστήματος που ορίζεται αφού ληφθούν υπόψη τα κλινικά, τα φυσιολογικά και τα παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου. Το κύριο φυσιολογικό χαρακτηριστικό του βρογχικού άσθματος είναι ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής του αέρα, ενώ το κύριο παθολογοανατομικό χαρακτηριστικό είναι η φλεγμονή των αεραγωγών. Με βάση τις παραμέτρους αυτές, στις κατευθυντήριες οδηγίες (Global Initiative for Asthma, GINA) αναφέρεται ότι: ως βρογχικό άσθμα ορίζεται η χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών, στην οποία πολλά κύτταρα και κυτταρικά στοιχεία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Η χρόνια φλεγμονή σχετίζεται με βρογχική υπεραντιδραστικότητα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα επαναλαμβανόμενα επεισόδια συριγμού, δύσπνοιας, αισθήματος βάρους στο στήθος, και βήχα ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της νύχτας και τις πρώτες πρωινές ώρες. Τα επεισόδια αυτά συνήθως σχετίζονται με ευρεία, ποικίλου βαθμού απόφραξη των αεραγωγών, η οποία συνήθως είναι αναστρέψιμη, είτε αυτόματα, είτε μετά από θεραπεία (76).

#### Επιδημιολογία

Το βρογχικό άσθμα έχει παγκόσμιο επιπολασμό, ο οποίος κυμαίνεται από 1-18%, αν και είναι δύσκολο να εκτιμηθεί επακριβώς. Υπολογίζεται ότι περίπου 300 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από το νόσημα αυτό παγκοσμίως. Από νεότερα στοιχεία διαπιστώνεται ότι ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος διεθνώς, στην ηλικιακή ομάδα από 13-14 ετών έχει μειωθεί τόσο στη Βόρεια Αμερική, όσο και στη Δυτική Ευρώπη, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση σε περιοχές όπου κυμαίνονταν σε χαμηλό επίπεδο. Όσον αφορά τη θνησιμότητα που οφείλεται στο βρογχικό άσθμα,

εκτιμάται ότι περίπου 250.000 άτομα ετησίως πεθαίνουν από το νόσημα αυτό, ενώ δεν έχει διαπιστωθεί συσχέτιση της θνησιμότητας με τον επιπολασμό της νόσου (76, 77).

### **Παράγοντες κινδύνου**

Οι παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο ανάπτυξης βρογχικού άσθματος κατατάσσονται σε αυτούς που προκαλούν την ανάπτυξη της νόσου και εκείνους που πυροδοτούν τα κλινικά συμπτώματά της. Στην πρώτη ομάδα περιλαμβάνονται οι ενδογενείς παράγοντες του ασθενούς, οι οποίοι είναι κυρίως γενετικοί, ενώ στη δεύτερη ομάδα ανήκουν συνήθως οι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Στους παράγοντες του ασθενούς περιλαμβάνονται οι γενετικοί παράγοντες, η παχυσαρκία και το φύλο, ενώ στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, τα αλλεργιογόνα εσωτερικού και εξωτερικού χώρου, οι λοιμώξεις, το κάπνισμα και η διατροφή (76).

Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι στην παθογένεια του άσθματος πιθανόν να εμπλέκονται πολλαπλά γονίδια, τα οποία σε διαφορετικές εθνικές ομάδες μπορεί να είναι διαφορετικά (78). Ο έλεγχος για τον προσδιορισμό των γονιδίων που συνδέονται με την ανάπτυξη του άσθματος αφορά τέσσερις τομείς: στα γονίδια που κωδικοποιείται η παραγωγή ανοσοσφαιρινών της κλάσεως E (IgE) έναντι συγκεκριμένων αλλεργιογόνων, στα γονίδια που κωδικοποιείται η έκφραση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, σε αυτά που κωδικοποιείται η παραγωγή μεσολαβητών φλεγμονής και στα αντίστοιχα που κωδικοποιείται η ρύθμιση της αναλογίας μεταξύ της Th1 και Th2 ανοσολογικής απάντησης (79). Εκτός από τα γονίδια που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη του βρογχικού άσθματος, υπάρχουν αντίστοιχα γονίδια τα οποία σχετίζονται με την ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η παχυσαρκία αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος. Η λεπτίνη, η οποία εκκρίνεται από τον λιπώδη ιστό, ενεργεί ως μεσολαβητής φλεγμονής και, με τη συνέργεια άλλων μεσολαβητών, πιθανόν να επηρεάζουν την αναπνευστική λειτουργία και να αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης βρογχικού άσθματος (80).

Το φύλο αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος στα παιδιά. Από τα αποτελέσματα επιδημιολογικών ερευνών διαπιστώθηκε ότι πριν από την ηλικία των 14 ετών ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος είναι σχεδόν διπλάσιος στα αγόρια σε σχέση με τα κορίτσια (81). Όσο η ηλικία αυξάνει και τα παιδιά αναπτύσσονται, η διαφορά στον επιπολασμό μεταξύ των δύο φύλων μειώνεται και στην ενήλικη ζωή ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες (76).

Όσον αφορά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες, αν και είναι γνωστό ότι τα αλλεργιογόνα του εσωτερικού και του εξωτερικού χώρου προκαλούν παροξύνσεις άσθματος, εντούτοις ο ρόλος τους στην ανάπτυξη της νόσου δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Για ορισμένα αλλεργιογόνα, όπως αυτά που προέρχονται από τους μύκητες της οικιακής σκόνης, η συχνότητα της ευαισθητοποίησης σχετίζεται άμεσα με τον βαθμό έκθεσης σε αυτά (82).

Η λοίμωξη από αναπνευστικό συγκυτιακό ιό (Respiratory Syncytial Virus, RSV) και ιό της παραϊνφλουένσας κατά την βρεφική ηλικία, προκαλεί την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων, τα οποία προσομοιάζουν με τα αντίστοιχα συμπτώματα του άσθματος της παιδικής ηλικίας (83). Η αλληλεπίδραση ανάμεσα στην ατοπία και στις ιογενείς λοιμώξεις είναι σύνθετη και η ύπαρξη ατοπίας πιθανόν να επηρεάσει την αντίδραση των κατώτερων αεραγωγών στις ιογενείς λοιμώξεις. Οι ιογενείς λοιμώξεις είναι δυνατό να επηρεάσουν την ανάπτυξη αλλεργικής ευαισθητοποίησης, ενώ

μπορεί να συμβούν αλληλεπιδράσεις, όταν τα άτομα εκτίθενται ταυτόχρονα σε αλλεργιογόνα και ιούς (84).

Όσον αφορά στο κάπνισμα, είναι αποδεδειγμένο ότι, σε ασθενείς με άσθμα, σχετίζεται με αύξηση της έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, με αύξηση της βαρύτητας του άσθματος και με μείωση της πιθανότητας ελέγχου της νόσου (85). Η έκθεση της μητέρας στον καπνό του τσιγάρου κατά την κύηση και μετά τον τοκετό σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης συμπτωμάτων άσθματος του νεογνού στην πρώιμη παιδική ηλικία (76).

### **Παθοφυσιολογία**

Το άσθμα είναι φλεγμονώδης διαταραχή των αεραγωγών στην οποία εμπλέκονται πολλά φλεγμονώδη κύτταρα και μεσολαβητές φλεγμονής που οδηγούν σε χαρακτηριστικές παθοφυσιολογικές μεταβολές (86).

Σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση του βρογχικού άσθματος διαδραματίζουν τα μαστοκύτταρα, καθώς στους αεραγωγούς των ασθενών με άσθμα παρατηρείται διήθηση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών με μαστοκύτταρα, η ύπαρξη των οποίων σχετίζεται με την αναπνευστική λειτουργία (87). Επιπλέον, σε ασθενείς με εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα, ο αριθμός των μαστοκυττάρων στα προκλητά πτύελα σχετίζεται με το βαθμό της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (88). Τα μαστοκύτταρα ενεργοποιούνται από αλλεργιογόνα μέσω ενός μηχανισμού εξαρτώμενου από την IgE και εκκρίνουν μεσολαβητές φλεγμονής, οι οποίοι προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων (76, 89).

Επίσης, η διήθηση του τοιχώματος των αεραγωγών με ηωσινόφιλα αποτελεί χαρακτηριστικό των ασθενών με άσθμα και διαφοροποιεί το άσθμα από άλλες φλεγμονώδεις καταστάσεις των αεραγωγών. Η μετακίνηση των ηωσινοφίλων, αρχικά



προκαλείται από την προσκόλλησή τους σε ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων της κυκλοφορίας των αεραγωγών από όπου και μεταναστεύουν στη συνέχεια στον υποβλεννογόνο ιστό, όπου και ενεργοποιούνται. Η ύπαρξη ηωσινόφιλων στους αεραγωγούς συνδέεται με ανάπτυξη βρογχικής υπεραντιδραστικότητας μέσω της απελευθέρωσης πρωτεϊνών και ελευθέρων ριζών (76).

Στους αεραγωγούς είναι αυξημένος επίσης ο αριθμός των Τ-λεμφοκυττάρων, τα οποία εκκρίνουν κυτταροκίνες, όπως ιντερλευκίνη-4 (Interleukin-4, IL-4), ιντερλευκίνη-5 (Interleukin-5, IL-5), ιντερλευκίνη-9 (Interleukin-9, IL-9) και ιντερλευκίνη-13 (Interleukin-13, IL-13), οι οποίες ρυθμίζουν την ηωσινοφιλική φλεγμονή και την παραγωγή IgE από τα Β-λεμφοκύτταρα (76, 90).

Στους ασθενείς με άσθμα, εκτός από τη χρόνια φλεγμονή, παρατηρούνται στους αεραγωγούς χαρακτηριστικές δομικές μεταβολές, ορισμένες από τις οποίες μπορεί να είναι αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής. Η υποεπιθηλιακή ίνωση είναι αποτέλεσμα της εναπόθεσης ινών κολλαγόνου και πρωτεογλυκανών κάτω από την βασική μεμβράνη. Επίσης παρατηρείται υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών, η οποία προκαλεί πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών. Η διαδικασία αυτή σχετίζεται με την βαρύτητα της νόσου και προκαλείται από μεσολαβητές φλεγμονής. Παρατηρείται, επίσης υπερέκκριση βλέννης, η οποία είναι αποτέλεσμα της αύξησης του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων στο αναπνευστικό επιθήλιο και της αύξησης του μεγέθους των υποβλεννογόνιων αδένων (76, 91).

### **Κλινική εικόνα - Διάγνωση**

Η διάγνωση του βρογχικού άσθματος τίθεται κυρίως από το ιστορικό και βασίζεται στην παρουσία των χαρακτηριστικών συμπτωμάτων της νόσου, όπως επεισόδια δύσπνοιας, συριγμό, αίσθημα βάρους στο στήθος και βήχα (92). Επιπλέον

στη διάγνωση της νόσου βοηθούν σημαντικά η εμφάνιση συμπτωμάτων μετά από έκθεση σε αλλεργιογόνα, η εποχιακή διακύμανση των συμπτωμάτων και το θετικό οικογενειακό ιστορικό άσθματος και ατοπίας. Το άσθμα που σχετίζεται με την ύπαρξη αλλεργικής ρινίτιδας μπορεί να εμφανίζεται κατά περιόδους (διαλείπον), ενώ ο ασθενής στα μεσοδιαστήματα παραμένει ασυμπτωματικός. Τη διάγνωση του άσθματος, επικουρικά, ενισχύουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά, όπως η διακύμανση των συμπτωμάτων, η ύπαρξη μη ειδικών παραγόντων, όπως ο καπνός του τσιγάρου, οι έντονες οσμές, η άσκηση, η επιδείνωση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της νύχτας και η ανταπόκριση στη θεραπεία. Επιπλέον σε ορισμένα ευαίσθητοποιημένα άτομα, μπορεί να συμβαίνουν παροξύνσεις άσθματος μόνο όταν υπάρχει αύξηση της συγκέντρωσης ορισμένων αεροαλλεργιογόνων (76).

Σημαντικό ρόλο στη διάγνωση του άσθματος έχει η εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας με αντικειμενικές μεθόδους, οι οποίες επιπρόσθετα παρέχουν μια εκτίμηση της βαρύτητας της απόφραξης των αεραγωγών, της ύπαρξης αναστρεψιμότητάς της αλλά και της διακύμανσης συγκεκριμένων παραμέτρων. Αν και η εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας δεν σχετίζεται σημαντικά με τα κλινικά συμπτώματα ή με άλλα μέτρα ελέγχου της νόσου στους ενήλικες και στα παιδιά, η εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας παρέχει διαφορετικές πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο της νόσου (93).

Η εκτίμηση της βρογχικής απόφραξης είναι δυνατό να γίνει με πολλές μεθόδους, αλλά μόνον δύο τυγχάνουν ευρύτερης αποδοχής και χρησιμοποιούνται σε ευρεία κλίμακα: η σπιρομέτρηση που περιλαμβάνει κυρίως τη μέτρηση του FEV<sub>1</sub> και της FVC, και η μέτρηση της μέγιστης εκπνευστικής ροής (Peak Expiratory Flow, PEF). Οι προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές των παραμέτρων αυτών με βάση την

ηλικία, το φύλο και το ύψος έχουν προσδιοριστεί μετά από επιδημιολογικές μελέτες (76).

Όσον αφορά την αναστρεψιμότητα, αυτή αφορά στη βελτίωση του FEV<sub>1</sub> (ή της PEF) μετά από τη χορήγηση εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, συνήθως 200-400mg σαλβουταμόλης ή στη βελτίωση μετά από ημέρες ή εβδομάδες μετά την λήψη αποτελεσματικής θεραπείας συντήρησης. Η μεταβολή στην τιμή του FEV<sub>1</sub>, μετά την χορήγηση του φαρμάκου, η οποία υποδεικνύει διάγνωση του άσθματος είναι αύξηση  $\geq 12\%$  και  $\geq 200\text{ml}$  από την αρχική τιμή του FEV<sub>1</sub>, πριν τη χορήγηση του φαρμάκου (67). Ωστόσο η ευαισθησία της μεθόδου είναι μειωμένη, καθώς ασθενείς που βρίσκονται ήδη σε θεραπεία δεν καταφέρνουν να ξεπεράσουν το όριο αυτό. Αντίθετα, ο όρος διακύμανση αναφέρεται στην βελτίωση ή στον περιορισμό των συμπτωμάτων και της αναπνευστικής λειτουργίας σε βάθος χρόνου.

Η διάγνωση και η παρακολούθηση του άσθματος μπορεί να πραγματοποιηθεί με τη μέτρηση της PEF, η οποία γίνεται με τη χρήση του ροομέτρου. Ωστόσο με τη χρήση της PEF μπορεί να υποεκτιμηθεί η βαρύτητα της βρογχικής απόφραξης. Επιπλέον, οι τιμές της PEF θα πρέπει να συγκρίνονται με προηγούμενες φυσιολογικές τιμές του ίδιου ασθενούς χρησιμοποιώντας το ίδιο ροόμετρο (94). Ως καλύτερη προσωπική τιμή, η οποία χρησιμοποιείται για σύγκριση, λαμβάνεται αυτή που επιτυγχάνεται όταν ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός ή υπό πλήρη φαρμακευτική αγωγή. Βελτίωση στην τιμή της PEF μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού, σε σχέση με την τιμή πριν από τη χορήγηση του εισπνεόμενου φαρμάκου,  $\geq 20\%$  (ή 60 L/min) μπορεί να θέσει διάγνωση του άσθματος (95). Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς που συστηματικά καταγράφουν τα συμπτώματα και τις μετρήσεις της PEF για την παρακολούθηση των παροξύνσεων, έχουν καλύτερη έκβαση στην πορεία της νόσου (96).

Η μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας μπορεί να συμβάλει στη διάγνωση του άσθματος σε ασθενείς με συμπτώματα, αλλά με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία (97). Η μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας πραγματοποιείται με τη χρήση δοκιμασιών όπως η δοκιμασία πρόκλησης με τη χορήγηση μεταχολίνης, ισταμίνης ή μαννιτόλης ή με την δοκιμασία άσκησης (97). Η μέτρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας αντανακλά την ευαισθησία των αεραγωγών σε παράγοντες που προκαλούν συμπτώματα άσθματος. Οι μέθοδοι αυτές έχουν υψηλή ευαισθησία, αλλά χαμηλή ειδικότητα (98). Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών εκφράζονται συνήθως με βάση τη συγκέντρωση ή τη δοσολογία του αγωνιστή, η οποία προκαλεί μία συγκεκριμένη μείωση στην τιμή του FEV<sub>1</sub> (συνήθως 20%) (76).

Η εκτίμηση της φλεγμονής των αεραγωγών είναι δυνατό να πραγματοποιηθεί με την εξέταση αυτόματων ή προκλητών πτυέλων, με σκοπό την αναγνώριση ουδετεροφιλικής ή ηωσινοφιλικής φλεγμονής (99). Επίσης στους ασθενείς με άσθμα που δεν λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι αυξημένο το κλάσμα του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου (Fraction of Exhaled Nitric Oxide, FeNO) (100). Ωστόσο, οι παραπάνω μέθοδοι δεν έχουν αξιολογηθεί προοπτικά σε σχέση με τη διάγνωση του άσθματος.

Εξαιτίας της ισχυρής συσχέτισης του άσθματος με την αλλεργική ρινίτιδα, η παρουσία αλλεργίας αυξάνει την πιθανότητα της διάγνωσης του άσθματος σε ασθενείς με συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα. Επιπλέον, η παρουσία αλλεργίας σε ασθενείς με άσθμα μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση των παραγόντων κινδύνου που προκαλούν συμπτώματα άσθματος. Οι δερματικές δοκιμασίες με αλλεργιογόνα αποτελούν το πρωταρχικό διαγνωστικό εργαλείο για την αποτίμηση της αλλεργικής κατάστασης. Οι δοκιμασίες αυτές είναι απλές στην

εφαρμογή τους, παρέχουν άμεσα αποτελέσματα, έχουν χαμηλό κόστος και υψηλή ευαισθησία. Ωστόσο, όταν δεν εφαρμόζονται σωστά, μπορεί να οδηγήσουν σε ψευδώς θετικά ή αρνητικά αποτελέσματα. Ο κύριος περιορισμός των μεθόδων αποτίμησης της αλλεργικής κατάστασης είναι ότι μία θετική δοκιμασία δεν σημαίνει ότι η νόσος είναι αλλεργικής φύσεως ή ότι υπάρχει υπόβαθρο άσθματος, καθώς υπάρχουν άτομα τα οποία φέρουν ειδικές IgE χωρίς να εκδηλώνουν οποιοδήποτε σύμπτωμα (76).

### **Κατηγοριοποίηση**

Υπάρχουν δύο μέθοδοι κατηγοριοποίησης του βρογχικού άσθματος, οι οποίες προτείνονται στις κατευθυντήριες οδηγίες και βασίζονται στην βαρύτητα και στον έλεγχο του άσθματος, αντίστοιχα (76).

Για την κατηγοριοποίηση του άσθματος, με βάση τη βαρύτητα της νόσου, αξιολογούνται η βαρύτητα των συμπτωμάτων, ο περιορισμός στη ροή του αέρα και η διακύμανση της αναπνευστικής λειτουργίας. Με βάση τις παραπάνω παραμέτρους, το άσθμα κατατάσσεται σε τέσσερις κατηγορίες: διαλείπον, ήπιο επιμένον, μέτριο επιμένον και σοβαρό επιμένον. Ωστόσο, η κατηγοριοποίηση με βάση τη βαρύτητα του άσθματος περιλαμβάνει και την ανταπόκριση του ασθενούς στην θεραπεία (76). Η κατηγοριοποίηση παρουσιάζεται στον Πίνακα 6.

**Πίνακας 6.** Κατηγοριοποίηση της βαρύτητας του άσθματος με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά πριν την έναρξη θεραπείας.

---

#### **Διαλείπον**

- Συμπτώματα λιγότερο από μία φορά την εβδομάδα
- Μικρής διάρκειας παροξύνσεις
- Νυχτερινά συμπτώματα λιγότερο από δύο φορές το μήνα
- FEV<sub>1</sub> ή PEF ≥80% της προβλεπόμενης τιμής
- Διακύμανση της PEF ή του FEV<sub>1</sub> <20%

---

#### **Ήπιο επιμένον**

- Συμπτώματα περισσότερο από μία φορά την εβδομάδα, αλλά λιγότερο από μια φορά την ημέρα
- Παροξύνσεις που επηρεάζουν τη δραστηριότητα και τον ύπνο
- Νυχτερινά συμπτώματα περισσότερο από δύο φορές το μήνα
- FEV<sub>1</sub> ή PEF ≥80% της προβλεπόμενης τιμής
- Διακύμανση της PEF ή του FEV<sub>1</sub> <20%-30%

---

#### **Μέτριο επιμένον**

- Καθημερινά συμπτώματα
- Παροξύνσεις που επηρεάζουν τη δραστηριότητα και τον ύπνο
- Νυχτερινά συμπτώματα περισσότερο από μια φορά την εβδομάδα
- Καθημερινή χρήση εισπνεόμενων β<sub>2</sub> αγωνιστών βραχείας διάρκειας
- FEV<sub>1</sub> ή PEF 60-80% της προβλεπόμενης τιμής
- Διακύμανση της PEF ή του FEV<sub>1</sub> <30%

---

#### **Σοβαρό επιμένον**

- Καθημερινά συμπτώματα
  - Συχνές παροξύνσεις
  - Συχνά νυχτερινά συμπτώματα άσθματος
  - Περιορισμός φυσικών δραστηριοτήτων
  - FEV<sub>1</sub> ή PEF ≤60% της προβλεπόμενης τιμής
  - Διακύμανση της PEF ή του FEV<sub>1</sub> >30%
- 

Το άσθμα κατηγοριοποιείται επίσης με βάση τον έλεγχο του. Η κατηγοριοποίηση μπορεί να γίνει με πολλούς τρόπους. Ένα προτεινόμενο σχήμα παρατίθεται στον Πίνακα 7. Με βάση το σχήμα αυτό το άσθμα χαρακτηρίζεται σε ελεγχόμενο, μερικώς ελεγχόμενο και μη ελεγχόμενο. Παρόλο που η πλειοψηφία των ασθενών επιτυγχάνει το επιθυμητό επίπεδο ελέγχου, ορισμένοι ασθενείς δεν

επιτυγχάνουν τον έλεγχο ακόμη και με την λήψη της καλύτερης δυνατής θεραπείας. Οι ασθενείς αυτοί θεωρείται ότι πάσχουν από άσθμα ανθιστάμενο στην θεραπεία (101).

**Πίνακας 7.** Επίπεδα ελέγχου του άσθματος

<b>Χαρακτηριστικά</b>	<b>Ελεγχόμενο άσθμα (Όλα από τα παρακάτω)</b>	<b>Μερικώς ελεγχόμενο άσθμα (Οποιοδήποτε από τα παρακάτω σε οποιαδήποτε εβδομάδα)</b>	<b>Μη ελεγχόμενο άσθμα</b>
Ημερήσια συμπτώματα	Καθόλου (δύο φορές ή λιγότερο/εβδομάδα)	Περισσότερο από δύο φορές την εβδομάδα	Τρία ή περισσότερα
Περιορισμός δραστηριοτήτων	Καθόλου	Οποιοσδήποτε	χαρακτηριστικά του
Νυχτερινά συμπτώματα/αφυπνίσεις	Καθόλου	Οποιοσδήποτε	μερικώς ελεγχόμενου
Ανάγκη ανακουφιστικής θεραπείας	Καθόλου (δύο φορές ή λιγότερο/εβδομάδα)	Περισσότερο από δύο φορές την εβδομάδα	άσθματος σε
Αναπνευστική λειτουργία (PEF ή FEV <sub>1</sub> )	Φυσιολογική	<80% της προβλεπόμενης τιμής ή της καλύτερη τιμής του ασθενή	οποιαδήποτε
Παροξύνσεις	Καθόλου	Μία ή περισσότερες ανά έτος	εβδομάδα
			Μία σε οποιαδήποτε
			εβδομάδα

## 5. Σύσταση του σώματος

Η διατήρηση σε φυσιολογικό επίπεδο τόσο του βάρους όσο και της περιεκτικότητας σε λίπος του σώματος αποτελούν σημαντικά στοιχεία για υγιή και μακρά διαβίωση. Τα υπέρβαρα και τα λιποβαρή άτομα, με επίπεδο λίπους στα όρια του φυσιολογικού είναι πιθανό να έχουν σοβαρά προβλήματα υγείας, τα οποία μειώνουν το προσδόκιμο επιβίωσης και επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής. Τα άτομα που είναι υπέρβαρα ή παχύσαρκα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακών, πνευμονικών και μεταβολικών νοσημάτων, καθώς επίσης και οστεοαρθρίτιδας και αρκετών τύπων καρκίνων (102).

Τα λιποβαρή άτομα με χαμηλό επίπεδο λίπους στο σώμα τους τείνουν να είναι υποσιτισμένα και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης διαταραχών των ηλεκτρολυτών, της νεφρικής και της αναπαραγωγικής λειτουργίας, οστεοπόρωσης και οστεοπενίας, καθώς επίσης και απώλειας μυϊκής μάζας (103).

Ο BMI (= βάρος/ύψος<sup>2</sup>), χρησιμοποιείται σε μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες, για την αναγνώριση των ατόμων, τα οποία είναι υπέρβαρα, παχύσαρκα ή λιποβαρή. Για κάθε δεδομένη τιμή του BMI υπάρχουν όμως αξιοσημείωτες διακυμάνσεις. Για παράδειγμα τα ηλικιωμένα άτομα, έχουν μεγαλύτερο ποσοστό λίπους για κάθε δεδομένη τιμή BMI σε σχέση με τα άτομα νεότερης ηλικίας (104). Επίσης ορισμένα άτομα με μικρή τιμή BMI μπορεί να έχουν υψηλότερο ποσοστό λίπους σε σχέση με τα αντίστοιχα με μεγαλύτερη τιμή BMI. Επειδή με τον υπολογισμό του BMI δεν συνυπολογίζεται η σύσταση του σώματος του ατόμου, μπορεί να γίνει λανθασμένη κατηγοριοποίηση των λιποβαρών, των υπέρβαρων και των παχύσαρκων ατόμων. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο να αναπτυχθούν έγκυρες μέθοδοι με τις οποίες θα εκτιμάται με ακρίβεια η περιεκτικότητα του σώματος σε λίπος.



Σύμφωνα με τα ισχύοντα, όταν η τιμή του BMI κυμαίνεται μεταξύ 25 και  $29.9\text{kg/m}^2$  το άτομο θεωρείται παχύσαρκο, ενώ όταν είναι  $>30\text{kg/m}^2$  το άτομο θεωρείται υπέρβαρο. Αντίθετα λιποβαρές θεωρείται το άτομο του οποίου η τιμή του BMI είναι  $<18.5\text{kg/m}^2$  (102). Ωστόσο, κατά την κατηγοριοποίηση με βάση την τιμή του BMI δεν λαμβάνεται υπόψη η σύσταση του σώματος του ατόμου. Για παράδειγμα άτομα με υψηλή τιμή BMI μπορεί να έχουν είτε υπερβολική ποσότητα λίπους ή υπερβολική ποσότητα μυϊκής μάζας. Για το λόγο αυτό η παχυσαρκία είναι καλύτερα να ορίζεται ως υπερβολική ποσότητα λίπους σε σχέση με το βάρος του σώματος.

Η απόλυτη ποσότητα λίπους του σώματος ορίζεται ως μάζα λίπους (Fat Mass, FM) και περιλαμβάνει όλη την ποσότητα λίπους από τον λιπώδη και άλλους ιστούς. Η μάζα ελεύθερη λίπους (Fat Free Mass, FFM) αποτελείται από όλες τις υπόλοιπες χημικές ενώσεις και στοιχεία και τους ιστούς, στα οποία περιλαμβάνονται το ύδωρ, οι μύες, τα οστά, ο συνδετικός ιστός και τα εσωτερικά όργανα. Για την ταξινόμηση του λίπους του σώματος χρησιμοποιείται ο όρος σχετικό λίπος του σώματος ή επί τοις εκατό λίπος του σώματος, το οποίο ορίζεται ως η επί τοις εκατό αναλογία της FM σε σχέση με το ολικό βάρος του σώματος (% Body Fat, %BF) (=  $\text{FM}/\text{βάρος σώματος} \times 100$ ). Η ελάχιστη, η μέση και η μέγιστη φυσιολογική τιμή του λίπους διαφέρει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και την δραστηριότητα του ατόμου. Για παράδειγμα, η μέση ή η διάμεση τιμή του %BF για τους ενήλικες (18–34 ετών) είναι 13% για τους άντρες και 28% για τις γυναίκες, οι ελάχιστες τιμές 8% και 20% αντίστοιχα, ενώ τα όρια της παχυσαρκίας είναι  $>22\%$  και  $>35\%$  αντίστοιχα.

## Αξιολόγηση της σύστασης του σώματος

Οι εργαστηριακές μέθοδοι που παρέχουν μετρήσεις αναφοράς για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος έχουν υψηλό κόστος, προκαλούν δυσφορία στους ασθενείς και είναι χρονοβόρες, αλλά παρέχουν μεγαλύτερη ακρίβεια. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι όλες οι μέθοδοι βασίζονται σε ορισμένες υποθέσεις και υπόκεινται σε σφάλματα. Για το λόγο αυτό δεν υπάρχει στον τομέα της ανάλυσης της σύστασης του σώματος ο «χρυσός κανών» (Gold Standard).

Οι μέθοδοι αναφοράς που χρησιμοποιούνται συχνότερα για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος είναι η υδροπυκνομετρία (Hydrodensitometry), η πληθυσμογραφία μετατόπισης του αέρα (Air displacement plethysmography), η υδρομετρία (Hydrometry) και η απορροφησιμετρία διπλής ενέργειας (Dual energy X-ray absorptiometry, DEXA).

Η υδροπυκνομετρία βασίζεται στην μέτρηση της πυκνότητας του σώματος για τον υπολογισμό της οποίας, διαιρείται η μάζα με τον όγκο του σώματος. Ο υπολογισμός του όγκου του σώματος εκτιμάται από την εκτόπιση του υγρού που προκαλείται όταν το σώμα βυθίζεται πλήρως σε ύδωρ, σύμφωνα με την αρχή του Αρχιμήδη. Η αξιοπιστία της συγκεκριμένης μεθόδου είναι δύσκολο να εκτιμηθεί επειδή αποτελεί την μέθοδο με την οποία συγκρίνονται οι υπόλοιπες με αποτέλεσμα η συγκεκριμένη μέθοδος να είναι γενικώς αποδεκτή για την μέτρηση της πυκνότητας. Ο παράγοντας που ευθύνεται για το σφάλμα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι ο υπολειπόμενος όγκος (Residual Volume, RV) του πνεύμονα.

Η πληθυσμογραφία μετατόπισης του αέρα, είναι μια άλλη μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του όγκου του σώματος και της πυκνότητας. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιεί για τον υπολογισμό του όγκου του σώματος, την εκτόπιση του αέρα αντί για την εκτόπιση του νερού και βασίζεται στη μεταβολές

ανάμεσα στην πίεση και τον όγκο, όταν το άτομο τοποθετείται σε κλειστό θάλαμο, σύμφωνα με το νόμο του Boyle. Η ακρίβεια της μεθόδου σε σχέση με την υδροπυκνομετρία έχει εκτιμηθεί και έχουν αναφερθεί μικρές και μεγαλύτερες διαφορές στη μέση τιμή της πυκνότητας του σώματος μεταξύ των δύο μεθόδων (105, 106). Ωστόσο, παρά τις διαφορές των αποτελεσμάτων θεωρείται ότι η ακρίβεια και η αξία των δύο μεθόδων είναι παρόμοια.

Η υδρομετρία αφορά τη μέτρηση του ύδατος του σώματος. Βασίζεται στην αρχή της διάλυσης, σύμφωνα με την οποία ο όγκος ενός διαλύτη ισούται με την ποσότητα ενός μίγματος που προστίθεται στον διαλύτη διαιρεμένη με την συγκέντρωση του διαλύματος στο συγκεκριμένο διαλύτη (107). Έτσι, εάν η δόση ενός δείκτη βιολογικής δράσης είναι γνωστή και η συγκέντρωση του δείκτη μπορεί να προσδιοριστεί σε ένα δείγμα ύδατος, τότε είναι δυνατόν να υπολογιστεί η ποσότητα του ύδατος του σώματος. Αν και η συγκεκριμένη μέθοδος είναι ακριβής στην εκτίμηση του ολικού και του εξωκυττάριου ύδατος του σώματος (108), η μετατροπή των παραπάνω παραμέτρων σε FFM και %BF βασίζεται στην υπόθεση ότι το κλάσμα του ύδατος της FFM είναι 73%. Παρόλο που κατά μέσο όρο αυτή η τιμή είναι σχετικά σταθερή στους ενήλικες (108), εντούτοις υπάρχει ένα ποσοστό συστηματικού σφάλματος (109).

Όσον αφορά τη μέθοδο DEXA, η βασική αρχή της είναι ότι η εξασθένηση των ακτίνων X υψηλής και χαμηλής ενέργειας είναι μετρήσιμη και εξαρτάται από το πάχος, την πυκνότητα και τη χημική σύσταση του υποκείμενου ιστού. Η εξασθένηση της ενέργειας των ακτίνων X του διαμέσου του λίπους, του μυϊκού ιστού και των οστών διαφέρει λόγω των διαφορών στην πυκνότητα και την χημική σύνθεση αυτών των ιστών. Αυτή η αναλογία εξασθένησης σε δύο διαφορετικές ακτίνες διαφορετικής ενέργειας θεωρείται ότι είναι σταθερή για όλα τα άτομα (110). Η DEXA είναι ακριβής

στον υπολογισμό της οστικής πυκνότητας του σώματος αλλά η ακρίβεια της στον υπολογισμό της τιμής FM και της FFM είναι αμφισβητήσιμη.

### **Μέθοδος των δερματικών πτυχών**

Στις αρχές της δεκαετίας του 90' μετρήθηκε το πάχος του υποδόριου λιπώδους ιστού λαμβάνοντας υπόψη το πάχος δερματικών πτυχών (111). Διαπιστώθηκε ότι παρόλο που το πάχος των πτυχών ήταν διαφορετικό στα διάφορα σημεία του σώματος, εντούτοις υπήρχαν συσχετίσεις μεταξύ των μετρήσεων των πτυχών (111). Η μέθοδος μέτρησης των δερματικών πτυχών χρησιμοποιήθηκε ευρέως στην κλινική πράξη για την εκτίμηση του ολικού λίπους του σώματος. Επειδή η μέθοδος είναι εύκολη στην εφαρμογή και χαμηλού κόστους, θεωρείται κατάλληλη για εκτεταμένες επιδημιολογικές μελέτες. Επίσης οι μετρήσεις των δερματικών πτυχών είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση μεταβολών στην εναπόθεση υποδόριου λίπους σε άτομα που συμμετέχουν σε προγράμματα άσκησης και μείωσης βάρους.

Για τον υπολογισμό της πυκνότητας του σώματος μέσω των τιμών του πάχους των δερματικών πτυχών, έχουν αναπτυχθεί εξισώσεις πρόβλεψης με την χρήση μοντέλων παλινδρόμησης. Υπάρχουν περισσότερες από 100 εξισώσεις για τον υπολογισμό της πυκνότητας του σώματος με βάση διάφορους συνδυασμούς τιμών δερματικών πτυχών, περιφερειών και οστικών διαμέτρων του σώματος (112). Οι εξισώσεις που αναφέρονται σε ειδικούς πληθυσμούς έχουν αναπτυχθεί για την εφαρμογή σε σχετικά ομοιογενείς πληθυσμούς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά όπως ηλικία, φύλο, εθνικότητα ή επίπεδο φυσικών δραστηριοτήτων. Στις περισσότερες εξισώσεις χρησιμοποιούνται δύο ή τρεις τιμές δερματικών πτυχών για τον υπολογισμό της πυκνότητας του σώματος. Στη συνέχεια η πυκνότητα του

σώματος μετατρέπεται σε %BF με τη χρήση ειδικού μαθηματικού τύπου. Για τα περισσότερα άτομα με τη χρήση των κατάλληλων εξισώσεων είναι δυνατός ο υπολογισμός της πυκνότητας του σώματος ή του %BF εντός αποδεκτών ορίων.

### **Ανθρωπομετρία**

Η ανθρωπομετρία αφορά τη μέτρηση του μεγέθους και των αναλογιών του ανθρώπινου σώματος με τη μέτρηση των περιφερειών του σώματος, του πάχους των δερματικών πτυχών, του πλάτους του σκελετού και του μήκους τμημάτων του σώματος. Εκτός από το μέγεθος και τις αναλογίες του σώματος, οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης για τον προσδιορισμό της σύστασης του σώματος. Επίσης οι ανθρωπομετρικές μετρήσεις, όπως η αναλογία οσφύος προς ισχίο (waist to hip ratio, WHR), έχουν χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση ατόμων σε κίνδυνο για την ανάπτυξη νοσημάτων.

Οι εξισώσεις πρόβλεψης των ανθρωπομετρικών μετρήσεων προσδιορίζουν την ολική πυκνότητα, το %BF, ή τη FFM μετά από συνδυασμούς του ύψους και του βάρους, συγκεκριμένων σκελετικών διαμέτρων και περιφερειών του σώματος. Η ανάπτυξη των εξισώσεων στηρίζεται σε αποτελέσματα μετρήσεων που έγιναν σε ειδικά επιλεγμένους πληθυσμούς.

### **Μέθοδος μέτρησης της βιοηλεκτρικής αντίστασης**

Η μέθοδος μέτρησης της βιοηλεκτρικής αντίστασης (Bioelectrical Impedance Analysis, BIA) είναι ταχεία, μη επεμβατική μέθοδος και σχετικά χαμηλού κόστους, για την αξιολόγηση της σύστασης του σώματος. Οι αρχές της μέτρησης με τη χρήση της BIA στηρίχθηκαν στην μελέτη του Thomasset (113). Για την υλοποίηση της μεθόδου, ρεύμα χαμηλής τάσης διαπερνά το σώμα του ατόμου και η αντίσταση μετράται από

τον αναλυτή BIA. Έτσι μπορεί να εκτιμηθεί η τιμή του ολικού ύδατος του σώματος (Total Body Water, TBW), καθώς οι ηλεκτρολύτες του ύδατος του σώματος είναι καλοί αγωγοί του ηλεκτρικού ρεύματος. Η αντίσταση στη ροή του ρεύματος είναι μεγαλύτερη σε άτομα με μεγάλες ποσότητες λιπώδους ιστού, δεδομένου ότι ο λιπώδης ιστός είναι κακός αγωγός του ηλεκτρισμού λόγω της μικρής περιεκτικότητας σε ύδωρ. Επειδή το περιεχόμενο της FFM σε ύδωρ είναι σχετικά υψηλό (~73%), η τιμή της FFM μπορεί να προβλεφθεί από την τιμή του TBW.

Οι Hoffer και συν. διαπίστωσαν έντονη συσχέτιση μεταξύ της ολικής αντίστασης του σώματος και της τιμής του TBW (114), θεωρώντας ότι η μέθοδος BIA μπορεί να είναι χρήσιμη για την ανάλυση της σύστασης του σώματος. Λαμβάνοντας υπόψη την μελέτη του Hoffer και συν., πολλοί ερευνητές ανέπτυξαν εξισώσεις πρόβλεψης που χρησιμοποιούν τα αποτελέσματα των μετρήσεων της μεθόδου BIA για τον υπολογισμό της τιμής του TBW, της FFM και του %BF, ενώ στη μελέτη των Houtkooper και συν. συνοψίζονται 55 τέτοιες εξισώσεις (115). Αν και η ακρίβεια πρόβλεψης με τη μέθοδο BIA είναι παρόμοια με την αντίστοιχη της μέτρησης των δερματικών πτυχών, η μέθοδος BIA προτιμάται διότι δεν χρειάζεται υψηλό επίπεδο δεξιοτήτων του τεχνικού προσωπικού, δεν προκαλεί δυσφορία στο εξεταζόμενο άτομο, πραγματοποιείται χωρίς την αφαίρεση των ενδυμάτων και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της σύστασης του σώματος παχύσαρκων ατόμων (116).

### **Σύσταση σώματος και νοσηρότητα**

Οι επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι τόσο ο υποσιτισμός όσο και η παχυσαρκία, δηλαδή οι χαμηλές και οι υψηλές τιμές του BMI, αυξάνουν τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα (117-119). Επίσης έχει διαπιστωθεί ότι η σύσταση

του σώματος, εκτός από την τιμή του BMI, αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη της θνησιμότητας (120).

Ο επιπολασμός της παχυσαρκίας αυξάνεται σταθερά στις ΗΠΑ αλλά και σε άλλα αναπτυσσόμενα ή αναπτυσσόμενα κράτη. Στοιχεία από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι ένας στους πέντε Αμερικανούς είναι παχύσαρκος. Στοιχεία από ασφαλιστικές εταιρείες δείχνουν ότι τα παχύσαρκα άτομα είναι πιθανότερο να χρησιμοποιήσουν υπηρεσίες υγείας σε σχέση με τα μη παχύσαρκα άτομα αντίστοιχης ηλικίας. Η παχυσαρκία θεωρείται ότι είναι ο κύριος προδιαθεσικός παράγοντας για τον αυξανόμενο επιπολασμό του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 παγκοσμίως (121). Σύγχρονες απόψεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία στη συνέχεια οδηγεί στην ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, δυσλιπιδαιμίας και καρδιαγγειακής νόσου (69).

### **Συνέπειες του καπνίσματος στη σύσταση του σώματος**

Η συνύπαρξη καπνίσματος και παχυσαρκίας έχει σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία. Σύμφωνα με την μελέτη Framingham, το προσδόκιμο επιβίωσης των παχύσαρκων καπνιστών ήταν 13 έτη μικρότερο σε σχέση με το αντίστοιχο μη καπνιστών με φυσιολογικό βάρος (122). Στην ίδια μελέτη διαπιστώθηκε ότι στην ηλικιακή ομάδα 40 με 70 ετών απεβίωσε το 1/3 έως το 1/2 των παχύσαρκων καπνιστών, ενώ από τους μη καπνιστές φυσιολογικού βάρους απεβίωσε μόνο το 10%. Ωστόσο, η σχέση του καπνίσματος με την παχυσαρκία δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Θεωρείται ότι το μειωμένο σωματικό βάρος των καπνιστών οφείλεται στο γεγονός ότι η νικοτίνη οδηγεί σε αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας και σε μείωση της όρεξης, γεγονός που δικαιολογεί επίσης την πρόσληψη βάρους μετά τη διακοπή του καπνίσματος (123, 124). Σε άλλες επιδημιολογικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι οι

καπνιστές με έντονη καπνισματική συνήθεια έχουν υψηλότερη τιμή σωματικού βάρους σε σχέση με τους καπνιστές με ηπιότερη καπνισματική συνήθεια (125, 126). Επίσης υπάρχουν στοιχεία ότι το κάπνισμα επηρεάζει την κατανομή του λίπους στο σώμα και σχετίζεται με την παχυσαρκία κεντρικού τύπου και την αντίσταση στην ινσουλίνη (127).

Τα αποτελέσματα πολλών μελετών δείχνουν ότι η τιμή του σωματικού βάρους ή του BMI, είναι μειωμένη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές (124). Σε μελέτες της WHO και σε όλους τους πληθυσμούς ανδρών και γυναικών που μελετήθηκαν, οι καπνιστές είχαν υψηλότερη τιμή BMI σε σχέση με μη καπνιστές (128). Στην μελέτη NHANES II (1976 – 1980) οι καπνιστές είχαν υψηλότερη τιμή σωματικού βάρους σε σχέση με τους μη καπνιστές και η απώλεια βάρους αυξανόταν με την διάρκεια και όχι με την ένταση του καπνίσματος (129).

Η επίδραση του καπνίσματος στο σωματικό βάρος πιθανόν να οδηγεί σε απώλεια σωματικού βάρους μέσω της αύξησης του μεταβολικού ρυθμού, της μείωσης της ικανότητας για μεταβολισμό ή της μειωμένης πρόσληψης θερμίδων (μείωση της όρεξης), τα οποία σχετίζονται με την χρήση του καπνού (130). Οι μεταβολικές επιδράσεις του καπνίσματος θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν την χαμηλή τιμή του σωματικού βάρους στους καπνιστές. Σε καπνιστές στους οποίους εκτιμήθηκε ο μεταβολισμός, διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα 24 τσιγάρων σε μία ημέρα αυξάνει την ολική κατανάλωση ενέργειας από 2230 σε 2445 kcal/ημέρα. Στην αύξηση της κατανάλωσης ενέργειας πιθανόν να συμβάλει και η διέγερση της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος (123). Η επίδραση του καπνίσματος στην κατανάλωση ενέργειας ήταν ασθενέστερη στα παχύσαρκα άτομα και εξαρτιόταν από την φυσική δραστηριότητα του ατόμου (131, 132). Ωστόσο λίγες μελέτες υπάρχουν σχετικά με τις χρόνιες μεταβολικές επιδράσεις του καπνίσματος ενώ τα



αποτελέσματά τους είναι αντικρουόμενα. Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε γυναίκες, 30 ημέρες μετά την διακοπή του καπνίσματος, ο μεταβολικός ρυθμός σε κατάσταση ηρεμίας ήταν 16% χαμηλότερος σε σχέση με την περίοδο καπνίσματος και η αύξηση της τιμής του σωματικού βάρους που παρατηρήθηκε αποδόθηκε στη μείωση του μεταβολικού ρυθμού σε κατάσταση ηρεμίας και στην πρόσληψη θερμίδων (133).

Δεδομένων των μεταβολικών επιδράσεων του καπνίσματος, αναμένεται ότι όσο περισσότερα τσιγάρα καταναλώνονται, τόσο χαμηλότερη είναι η τιμή του βάρους του σώματος. Ωστόσο μελέτες δείχνουν ότι η έντονη καπνισματική συνήθεια μπορεί να σχετίζεται και με παχυσαρκία (126, 134, 135). Στην μελέτη Cancer Prevention I, αν και οι καπνιστές είχαν χαμηλότερη τιμή βάρους σώματος σε σχέση με τους μη ή τους πρώην καπνιστές, οι καπνιστές με έντονη καπνισματική συνήθεια (>2 πακέτα/ημέρα) είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι παχύσαρκοι σε σχέση με τους υπόλοιπους (135). Σε δείγμα ανδρών από τις ΗΠΑ, ο BMI μετά από διόρθωση ως προς την ηλικία, υπολογίστηκε στα 25.3kg/m<sup>2</sup> στους μη καπνιστές και 24.7kg/m<sup>2</sup>, 24.7kg/m<sup>2</sup> και 26.2kg/m<sup>2</sup> στους καπνιστές με μικρή, μέτρια και έντονη καπνισματική συνήθεια, αντίστοιχα (134). Σε δείγμα ενήλικων ατόμων από τη Γερμανία, οι άνδρες καπνιστές με έντονη καπνισματική συνήθεια είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι παχύσαρκοι, σε σχέση με τους άνδρες καπνιστές με ηπιότερη καπνισματική συνήθεια (126).

Επίσης, σε επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη σε ενήλικες στην Ελβετία διαπιστώθηκε ότι η πιθανότητα να είναι κάποιος παχύσαρκος αυξανόταν προοδευτικά με το κάπνισμα (136). Μετά από στάθμιση ως προς την ηλικία, το μορφωτικό επίπεδο και τον τρόπο ζωής, η αναλογία πιθανοτήτων για την παχυσαρκία στους άνδρες ήταν 1.4 για τους καπνιστές μέτριας καπνισματικής

συνήθειας (10–19 τσιγάρα/ημέρα) και 2.8 για τους καπνιστές με έντονη καπνισματική συνήθεια ( $\geq 20$  τσιγάρα/ημέρα), σε σχέση με τους καπνιστές με ήπια καπνισματική συνήθεια (1–9 τσιγάρα/ημέρα).

Τα ευρήματα του συνόλου των μελετών υποδεικνύουν ότι το κάπνισμα, συχνά, έχει θετική συσχέτιση με την τιμή του σωματικού βάρους και οι καπνιστές με έντονη καπνισματική συνήθεια είναι πιθανότερο να είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι σε σχέση με τους καπνιστές με ελαφριά καπνισματική συνήθεια. Ωστόσο το αίτιο που οδηγεί στα αποτελέσματα αυτά παραμένει άγνωστο. Πιθανόν οι καπνιστές με έντονη καπνισματική συνήθεια υιοθετούν συμπεριφορές που ως αποτέλεσμα έχουν την πρόσληψη βάρους σε σχέση με τους καπνιστές με ελαφριά καπνισματική συνήθεια, ή τους μη καπνιστές. Ωστόσο, είναι απαραίτητο να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες σχετικά με τους παράγοντες που σχετίζονται με το κάπνισμα και τις μεταβολές στο βάρος του σώματος (130).

Παρόλο που ο μηχανισμός επίδρασης του καπνίσματος στην τιμή του βάρους του σώματος δεν έχει διευκρινιστεί, προκύπτουν συνεχώς στοιχεία που αποδεικνύουν ότι το κάπνισμα προάγει τη συγκέντρωση σπλαχνικού λίπους, την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2. Τα στοιχεία πολλών μελετών υποδεικνύουν ότι η τιμή της WHR είναι μεγαλύτερη στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές (125, 134, 137). Επίσης η τιμή της WHR συσχετίζεται θετικά με τον αριθμό των PYS, και υπάρχει δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της τιμής της WHR και του αριθμού των τσιγάρων που καταναλώνονται (134, 137). Σε πρώην καπνιστές, η τιμή της WHR συσχετίζεται αρνητικά με το χρόνο από τη διακοπή του καπνίσματος (137). Οι καπνιστές τείνουν να έχουν μεγαλύτερη τιμή περιφέρειας οσφύος και μικρότερη τιμή περιφέρειας ισχίου σε σχέση με τους μη καπνιστές (137).

Τα ευρήματα αυτά δεν αντανακλούν μόνο τη μεγαλύτερη εναπόθεση κοιλιακού λίπους αλλά επίσης και τη μικρότερη τιμή μυϊκής μάζας στο επίπεδο του ισχίου. Η περιφέρεια οσφύος σχετίζεται έντονα με τη μάζα του κοιλιακού λίπους, η οποία επηρεάζεται από την συγκέντρωση της κορτιζόλης (138, 139). Οι καπνιστές έχουν υψηλότερη συγκέντρωση κορτιζόλης νηστείας στο πλάσμα σε σχέση με τους μη καπνιστές (140) και αυτό μπορεί να είναι συνέπεια της διέγερσης της δραστηριότητας του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, η οποία προκαλείται από το κάπνισμα (124). Στην εναπόθεση λίπους μπορεί να συμβάλουν και οι ορμόνες του φύλου. Σε γυναίκες, η μάζα του κοιλιακού λίπους αυξήθηκε όταν μειώθηκε η συγκέντρωση των οιστρογόνων και αυξήθηκε η συγκέντρωση της τεστοστερόνης, μετά την εμμηνόπαυση (141). Η έλλειψη οιστρογόνων και η περίσσεια ανδρογόνων σχετίστηκε με συσσώρευση κοιλιακού λίπους σε γυναίκες, ενώ η χορήγηση τεστοστερόνης είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της μάζας του κοιλιακού λίπους (142, 143). Από τα παραπάνω προκύπτει ότι, εκτός από την περίσσεια κορτιζόλης, η διαταραχή της ισορροπίας των ορμονών του φύλου στις γυναίκες και η μείωση της τεστοστερόνης στους άνδρες είναι δυνατό να επηρεάσουν τις επιδράσεις του καπνίσματος στον κοιλιακό λιπώδη ιστό (130).

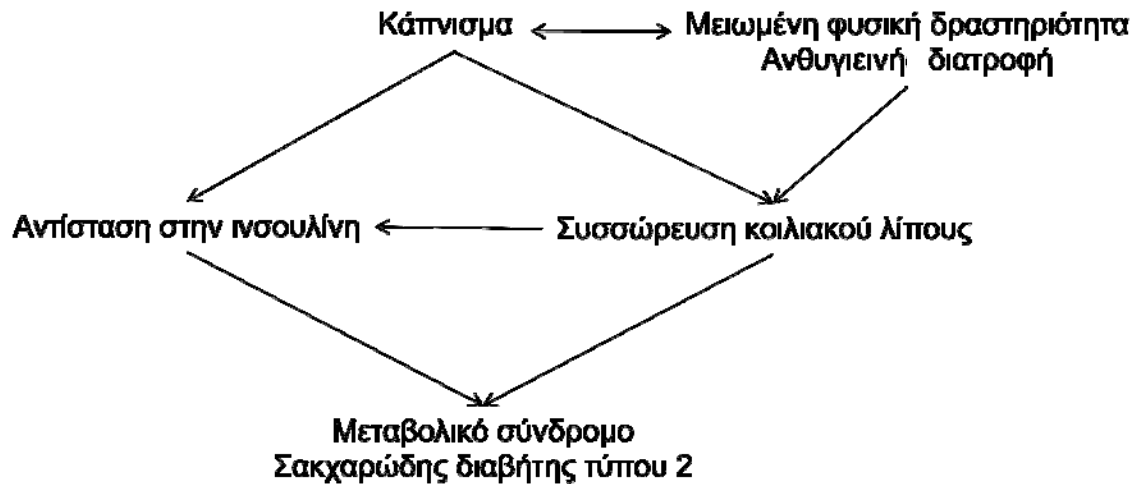
Το κάπνισμα είναι δυνατό να επιδράσει άμεσα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο την αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη (144). Σε υγιείς άνδρες, η χρόνια κατανάλωση καπνού συσχετίστηκε με υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης πλάσματος, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες που επηρεάζουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη (145). Επιπλέον, ακόμη και η μακροχρόνια χρήση τσίχλας νικοτίνης σχετίστηκε με υπερινσουλιναιμία και αντίσταση στην ινσουλίνη (146). Σε μη παχύσαρκους άνδρες, η αντίσταση στην ινσουλίνη βελτιώθηκε 8 εβδομάδες μετά τη διακοπή του καπνίσματος, παρά την αύξηση της τιμής του σωματικού βάρους (147).

Επιπλέον, οι καπνιστές είχαν χαρακτηριστικά συνδρόμου αντίστασης στην ινσουλίνη, συμπεριλαμβανομένης χαμηλής συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης, αυξημένης συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων ορού, των VLDL και της γλυκόζης νηστείας, ενώ εκδήλωναν και μικροαλβουμινουρία (130, 144).

Έχει αποδειχθεί ότι το μεταβολικό σύνδρομο σχετίζεται με το κάπνισμα. Μετά από μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες καπνιστές είχαν σε υψηλότερο ποσοστό μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με τους μη καπνιστές (148). Σε έφηβους 12-19 ετών, ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου αυξανόταν σε σχέση με την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου (149). Στην προοπτική μελέτη CARDIA, η 15ετής επίπτωση την ανοχής στην γλυκόζη υπολογίστηκε σε 11.5% σε μη καπνιστές μη εκτιθέμενους σε παθητικό κάπνισμα, 14.4% σε πρώην καπνιστές, 17.2% σε μη καπνιστές εκτιθέμενους σε παθητικό κάπνισμα, και 21.8% σε καπνιστές (127).

Υπάρχουν όμως και μελέτες από τα αποτελέσματα των οποίων δεν προέκυψε συσχέτιση του καπνίσματος και των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης. Σε εκτεταμένη μελέτη, το κάπνισμα δεν συσχετίστηκε με την αντίσταση στην ινσουλίνη, η οποία αποτιμήθηκε μέσω μιας τροποποιημένης δοκιμασίας ανοχής της γλυκόζης (150). Επίσης σε προοπτική μελέτη που διεξήχθη σε εφήβους για διάρκεια 4-6 ετών, διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της κατανάλωσης του καπνού συσχετιζόταν με μείωση της αρτηριακής πίεσης, της συγκέντρωσης της HDL χοληστερόλης, της τιμής του σωματικού βάρους και της τιμής της WHR αλλά και με αύξηση του λόγου της συγκέντρωσης της ολικής χοληστερόλης προς τη συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης και κατά συνέπεια με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου (151).

Στο Σχήμα 1 παρουσιάζονται οι συσχετίσεις μεταξύ του καπνίσματος, της αντίστασης στην ινσουλίνη, του μεταβολικού συνδρόμου και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (130).

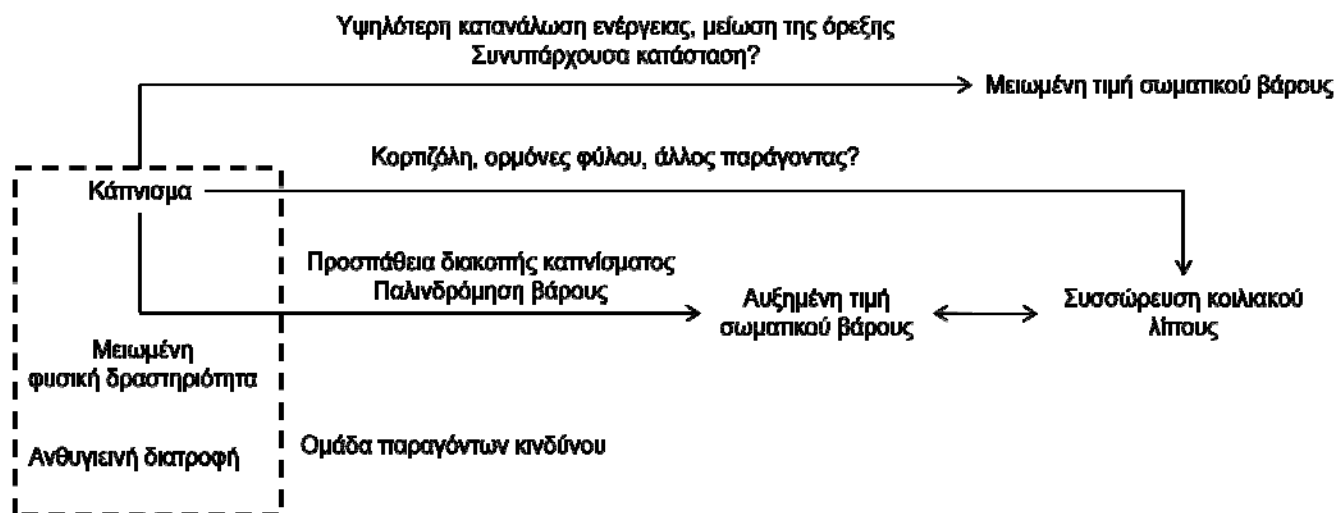


**Σχήμα 1.** Αλληλεπίδραση μεταξύ του καπνίσματος, της αντίστασης στην ινσουλίνη, του μεταβολικού συνδρόμου και του σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που υφίστανται μεταξύ του καπνίσματος, του σωματικού βάρους και της κατανομής του σωματικού λίπους παραμένουν άγνωστοι. Οι πιθανοί μηχανισμοί που υφίστανται παρουσιάζονται στο Σχήμα 2 (130).

Από τη μελέτη του Σχήματος 2 διαπιστώνεται ότι η πρόσληψη βάρους μπορεί να περιοριστεί λόγω του καπνίσματος, της αυξημένης κατανάλωσης ενέργειας και της μειωμένης πρόσληψης τροφής. Επιπλέον, λόγω των παθολογικών καταστάσεων που προκαλούνται από το κάπνισμα, όπως καρκίνος, η χαμηλή τιμή σωματικού βάρους στους καπνιστές μπορεί να είναι αποτέλεσμα συνυπάρχοντος νοσήματος, το οποίο βρίσκεται σε προκλινικό στάδιο. Σε άτομα με χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο η εισπνοή του καπνού του τσιγάρου, συμπεριλαμβάνεται στην ομάδα παραγόντων κινδύνου που δρουν υπέρ της πρόσληψης βάρους. Οι παράγοντες αυτοί είναι δυνατόν να αντισταθμίζουν την δράση του καπνίσματος. Συνεπώς, η

πολυπλοκότητα των συσχετισμών μεταξύ καπνίσματος και άλλων συμπεριφορών, οι οποίες δρουν υπέρ της πρόσληψης βάρους μειώνει την πιθανότητα αποσαφήνισης της επίδρασης του καπνίσματος στο βάρος του σώματος (130).



**Σχήμα 2.** Πιθανοί παράγοντες ανάμεσα στη σχέση του καπνίσματος και του σωματικού βάρους

Το κάπνισμα είναι δυνατό να προκαλέσει εκτός των άλλων και ορμονικές διαταραχές, οι οποίες οδηγούν στην συσσώρευση λίπους και σε αντίσταση στην ινσουλίνη. Η κατάσταση αυτή μπορεί να αποτελεί τον σύνδεσμο μεταξύ του καπνίσματος και του αυξημένου καρδιαγγειακού κινδύνου που προκαλεί το κάπνισμα (152).

Όλα τα παραπάνω υποδεικνύουν ότι θα πρέπει να δοθεί περισσότερη σημασία στον κίνδυνο ανάπτυξης παχυσαρκίας και αντίστασης στην ινσουλίνη στους καπνιστές. Δεδομένου ότι η παχυσαρκία θεωρείται επιδημία και ότι ο επιπολασμός του καπνίσματος είναι υψηλός και αυξάνεται σε πολλά μέρη του πλανήτη, κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες είναι ευνόητο ότι η συνύπαρξη των δύο καταστάσεων θα αυξηθεί, με σοβαρές επιδράσεις στην δημόσια υγεία. Ο επιπολασμός του

μεταβολικού συνδρόμου και του διαβήτη είναι πλέον παράλληλοι με τον αντίστοιχο της παχυσαρκίας και αναμένεται να αυξηθούν περαιτέρω. Έτσι, η επίδραση του καπνίσματος στην αντίσταση στην ινσουλίνη και ο κίνδυνος ανάπτυξης σακχαρώδους διαβήτη πιθανόν να αυξήσει αυτές τις επικίνδυνες τάσεις (130).

### **Σύσταση σώματος και ΧΑΠ**

Έχει διαπιστωθεί ότι η σύσταση του σώματος επηρεάζει την αναπνευστική λειτουργία. Οι Santana και συν. διαπίστωσαν σε ηλικιωμένους, αρνητική συσχέτιση μεταξύ των δεικτών κατανομής του λίπους και του FEV<sub>1</sub> και της FVC (153). Ωστόσο σε επακόλουθη μελέτη, η αυξημένη τιμή της FFM σε ηλικιωμένους συσχετίστηκε με καλύτερη αναπνευστική λειτουργία και χαμηλότερη πιθανότητα ανάπτυξης απόφραξης, όπως αυτή εκφράζεται από το λόγο FEV<sub>1</sub>/FVC (154). Σε νεότερη μελέτη, προσδιορίστηκε ότι η κοιλιακή παχυσαρκία αποτελεί καλύτερο προγνωστικό παράγοντα της αναπνευστικής λειτουργίας σε σχέση με την τιμή του σωματικού βάρους ή του BMI (155). Σε επιδημιολογική έρευνα, με μέση διάρκεια παρακολούθησης των ατόμων 8 έτη, διαπιστώθηκε ότι η πρόσληψη βάρους είναι δυνατό να επιδεινώσει την αναπνευστική λειτουργία, με απώλειες στον FEV<sub>1</sub>, ενώ η απώλεια βάρους έχει ως αποτέλεσμα την βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας (156).

Όσον αφορά την σύσταση του σώματος και τον κίνδυνο ανάπτυξης της ΧΑΠ, σε αναδρομική μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι άνδρες με χαμηλή τιμή BMI έχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΧΑΠ ανεξάρτητα από την ύπαρξη άλλων παραγόντων όπως το κάπνισμα, η ηλικία, ο FEV<sub>1</sub>, η κοιλιακή παχυσαρκία και το μορφωτικό επίπεδο (157).

Για τους ασθενείς με ΧΑΠ, η σύσταση του σώματος αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της τιμής του BMI και της θνητότητας που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΑΠ, τόσο σε αυτούς που νοσηλεύονται, όσο και σε εκείνους που ανήκουν στον γενικό πληθυσμό (158-160). Η προοδευτική μείωση της τιμής του BMI επιβαρύνει την πρόγνωση, ενώ η βελτίωση της τιμής του BMI του ασθενούς την βελτιώνει (161). Επίσης έχει προσδιοριστεί ότι και η τιμή του δείκτη μάζας ελεύθερης λίπους (Fat Free Mass Index, FFMI) σχετίζεται με την πρόγνωση των ασθενών με ΧΑΠ (162).

Ο BMI αποτελεί επίσης ένα παράγοντα, ο οποίος περιλαμβάνεται στο δείκτη BODE. Τιμές BMI  $\leq 21 \text{kg/m}^2$  προσφέρουν 1 βαθμό στη κλίμακα 10 βαθμών του δείκτη (163). Επίσης, υψηλότερες τιμές του δείκτη BMI σχετίζονται με υψηλότερη συγκέντρωση CRP και αυτή η συσχέτιση διαπιστώθηκε ακόμη και σε παχύσαρκους ασθενείς με ΧΑΠ (164, 165). Επίσης μετά από έρευνα προσδιορίστηκε ότι η αναγνώριση εμφυσήματος στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας συσχετίζεται αρνητικά με την τιμή του BMI (166).

Οι ασθενείς με ΧΑΠ διατρέχουν επίσης κίνδυνο μείωσης της τιμής της FFM και κατά συνέπεια του FFMI ακόμα και όταν η τιμή του BMI βρίσκεται εντός φυσιολογικών ορίων. Η μείωση της τιμής του FFMI πιθανόν να οφείλεται στα προβλήματα διατροφής που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με ΧΑΠ ή σε μεταβολές της δομής των σκελετικών μυών, λόγω της παρατεταμένης συστηματικής φλεγμονώδους δράσης (167-169). Έχει διαπιστωθεί μετά από βιοψίες μυών σε ασθενείς με ΧΑΠ, μείωση των μυϊκών ινών τύπου I και αύξηση των μυϊκών ινών τύπου IIX, καθώς επίσης και ατροφία μυϊκών ινών, γεγονός που συνηγορεί στην παραπάνω παρατήρηση (170).



Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν μυϊκή δυσλειτουργία οι Heijdra και συν. έδειξαν ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της τιμής της FFM και συσφικτικής δύναμης, ενώ ταυτόχρονα οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν μειωμένη εισπνευστική δύναμη (171).

### **Παχυσαρκία και άσθμα**

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άσθματος. Από πολλές επιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν σε διάφορα μέρη του κόσμου διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός του άσθματος είναι υψηλότερος στα παχύσαρκα άτομα, σε σχέση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. Επιπλέον, τα αποτελέσματα από πολλές προοπτικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο σχετικός κίνδυνος για την ανάπτυξη άσθματος αυξάνει σε σχέση με την τιμή του BMI. Επίσης, η παχυσαρκία δυσχεραίνει τον έλεγχο του άσθματος και από τα αποτελέσματα ορισμένων μελετών προκύπτει ότι αυξάνει και την βαρύτητα του άσθματος (172, 173).

Στα παχύσαρκα άτομα, η υπολειπόμενη λειτουργική χωρητικότητα (Functional Residual Capacity, FRC) του πνεύμονα μειώνεται εξαιτίας της μεταβολής της ελαστικότητας του θωρακικού τοιχώματος (174). Οι δυνάμεις επαναφοράς του πνευμονικού παρεγχύματος μειώνονται σε χαμηλό πνευμονικό όγκο, ενώ η αναπνοή σε χαμηλό όγκο αυξάνει την βρογχική υπεραντιδραστικότητα (175). Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες, στις οποίες αφού συνυπολογίστηκε ο πνευμονικός όγκος, διαπιστώθηκε απόφραξη των αεραγωγών σε παχύσαρκα άτομα, γεγονός που δηλώνει ότι στην κατάσταση αυτή μπορεί να συμβάλλουν και άλλοι παράγοντες (176).

Ένας από αυτούς τους παράγοντες μπορεί να είναι και ο μειωμένος αναπνεόμενος όγκος αέρα. Τα παχύσαρκα άτομα αναπνέουν σε χαμηλότερο πνευμονικό όγκο σε σχέση με αντίστοιχα άτομα φυσιολογικού βάρους (177). Έτσι, η μείωση του αναπνεόμενου όγκου, που σχετίζεται με την παχυσαρκία, έχει ως αποτέλεσμα μικρού βαθμού διάταση των λείων μυϊκών ινών, η οποία στη συνέχεια οδηγεί σε δυσκαμψία των λείων μυϊκών ινών με αποτέλεσμα την μικρότερη διάταση σε κάθε αναπνοή. Το τελικό αποτέλεσμα είναι εντονότερη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών, η οποία οδηγεί σε στένωση των αεραγωγών (178). Η υπόθεση ότι οι αεραγωγοί των παχύσαρκων ατόμων είναι περισσότερο δύσκαμπτοι υποστηρίζεται επίσης από την παρατήρηση ότι η βαθιά αναπνοή έχει μειωμένη βρογχοδιασταλτική επίδραση στα παχύσαρκα άτομα, σε σχέση με τα αντίστοιχα φυσιολογικού βάρους (172, 179).

Άλλος μηχανικός παράγοντας που πιθανόν να συμβάλλει στη στένωση των αεραγωγών και την βρογχική υπεραντιδραστικότητα στα παχύσαρκα άτομα είναι η σύγκλιση των μικρών αεραγωγών. Η επαναλαμβανόμενη διάνοιξη και σύγκλιση των περιφερικών αεραγωγών είναι δυνατό να οδηγήσει σε ρήξη των προσκολλήσεων των κυψελίδων με τα βρογχιόλια (180). Η μείωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στις κυψελίδες θα μπορούσε να προκαλέσει υποξική αγγειοσύσπαση στις περιοχές αυτές (179). Επίσης, η επαναλαμβανόμενη σύγκλιση των αεραγωγών, οδηγεί σε υποξαιμία, η οποία επιδεινώνει την υποξία του λιπώδους ιστού (181), γεγονός που συμβάλλει στην ανάπτυξη της συστηματικής φλεγμονής της παχυσαρκίας (182).

Είναι πλέον αποδεκτό ότι η παχυσαρκία είναι κατάσταση χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού. Η κατάσταση αυτή προκαλείται από την έκκριση αδιποκινών, η οποία κωδικοποιείται από τα γονίδια του λιπώδους ιστού στα παχύσαρκα άτομα. Η συγκέντρωση των αδιποκινών στον ορό του αίματος σχετίζεται με την τιμή του BMI

και έχει διαπιστωθεί ότι σχετίζεται με τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και την αρτηριοσκλήρυνση (183). Οι αδιποκίνες είναι δυνατό να πυροδοτήσουν το άσθμα. Οι αδιποκίνες, όπως η IL-6, ο TNF-α, ο αναστολέας ενεργοποίησης του πλασμινογόνου 1 (plasminogen activator inhibitor 1), η εοταξίνη (eotaxin), ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) και η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων 1 (monocyte chemotactic protein 1) έχουν συσχετιστεί με το άσθμα και πιθανόν να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο στη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και άσθματος (178). Επίσης, η συγκέντρωση του 8-ισοπροστανίου και άλλων δεικτών οξειδωτικού stress είναι αυξημένες στο αίμα των παχύσαρκων ατόμων με άσθμα και πιθανόν συμβάλλουν επίσης στη σχέση παχυσαρκίας-άσθματος (184).

Λόγω της φλεγμονής του λιπώδους ιστού στα παχύσαρκα άτομα, τα μακροφάγα διαχέονται στον λιπώδη ιστό όπου εκκρίνουν πολλούς παράγοντες της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένων του TNF-α και της IL-6 (185). Εκτός των μακροφάγων, στα φλεγμονώδη διηθήματα που σχηματίζουν δομές, οι οποίες περιβάλλουν τα νεκρωτικά λιποκύτταρα, έχουν παρατηρηθεί και κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα (186).

Ο ρόλος των ορμονών που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό και ρυθμίζουν τον μεταβολισμό, όπως της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης, στην εμφάνιση του άσθματος δεν έχει διευκρινιστεί. Από τα αποτελέσματα μελετών διαπιστώθηκε ότι σε παχύσαρκα άτομα μεταβάλλεται η ποσότητα αυτών των ορμονών που εκκρίνεται (172).

Εφόσον η λεπτίνη είναι προφλεγμονώδης ορμόνη (187) και η συγκέντρωσή της στον ορό είναι αυξημένη στα παχύσαρκα άτομα και το άσθμα είναι μια φλεγμονώδης νόσος, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι οι προφλεγμονώδεις επιδράσεις

της λεπτίνης πιθανόν να αποτελούν τον παράγοντα που συνδέει την παχυσαρκία και το άσθμα (172). Σε δύο μελέτες διαπιστώθηκε ότι η συγκέντρωση της λεπτίνης στον ορό ασθενών με άσθμα ήταν αυξημένη, αλλά αυτό δεν σχετιζόταν με την παχυσαρκία (188, 189). Με βάση τα αποτελέσματα των παραπάνω ερευνών πολλοί ερευνητές θεωρούν ότι η αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης άσθματος. Ωστόσο, από άλλους ερευνητές θεωρείται ότι η φλεγμονή, συμπεριλαμβανομένης και της φλεγμονής ασθματικού τύπου, προάγει την απελευθέρωση λεπτίνης από τα λιποκύτταρα (190). Επομένως, η αυξημένη έκκριση και απελευθέρωση λεπτίνης είναι το αποτέλεσμα των συστηματικών εκδηλώσεων της ασθματικής φλεγμονής των αεραγωγών και όχι προδιαθεσικός παράγοντας του άσθματος (188, 189).

Σε αντίθεση με τις υπόλοιπες αδιποκίνες, η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης είναι μειωμένη σε παχύσαρκα άτομα (191). Η μείωση αυτή είναι πιθανό ότι έχει λειτουργική σημασία διότι έχει διαπιστωθεί ότι στον άνθρωπο, η συγκέντρωση της αδιπονεκτίνης στον ορό, η οποία έχει αντιφλεγμονώδη δράση, σχετίζεται αντίστροφα με τις επιδράσεις της παχυσαρκίας (183). Η αντιφλεγμονώδης δράση της αδιπονεκτίνης εκδηλώνεται με την αναστολή έκκρισης από τα μακροφάγα και τα μονοκύτταρα των προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την παράλληλη αύξηση της παραγωγής του ανταγωνιστή των υποδοχέων της ιντερλευκίνης 10 (Interleukin-10, IL-10) και της ιντερλευκίνης 1 (Interleukin-1, IL-1) (191).

Εκτός των άλλων παραγόντων θεωρείται ότι και τα νοσήματα που συνοδεύουν ή επιπλέκουν την παχυσαρκία, όπως η δυσλιπιδαιμία, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ) ή ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι δυνατό να προκαλούν ή/και να επιδεινώνουν το άσθμα (172, 178).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι πιθανόν η παχυσαρκία και το άσθμα να έχουν κοινή αιτιολογία και η αύξηση του επιπολασμού και της επίπτωσης του άσθματος στα παχύσαρκα άτομα προέρχονται από αυτή την κοινή προδιάθεση (80, 172). Επίσης, η σχέση άσθματος και παχυσαρκίας θα μπορούσε να εξηγηθεί από πολλούς βιολογικούς μηχανισμούς, η κατανόηση των οποίων είναι δυνατό να οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές στρατηγικές για την θεραπεία του άσθματος στα παχύσαρκα άτομα. Η ανάπτυξη τέτοιων στρατηγικών είναι επιτακτική διότι πολλά από τα υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα δεν είναι τόσο αποτελεσματικά στα παχύσαρκα άτομα με άσθμα (172).

## ***B. Ειδικό μέρος***

## Πρωτόκολλο 1

### Διερεύνηση του μεταβολικού συνδρόμου σε άρρενες ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακών νοσημάτων

#### Εισαγωγή

Η ΧΑΠ συμπεριλαμβάνεται στα σημαντικά αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Σύμφωνα με τον ορισμό που προτείνεται στις οδηγίες της GOLD, η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ροής του αέρα, παθολογική φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων και από σημαντικές συστηματικές εκδηλώσεις (39). Στην ΧΑΠ εκτός των πνευμονικών παρατηρούνται και εξωπνευμονικές εκδηλώσεις όπως, καχεξία, απώλεια μυϊκής μάζας, οστεοπόρωση, κατάθλιψη, αναιμία ενώ οι πάσχοντες από ΧΑΠ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρδιαγγειακού νοσήματος. Όλες οι παραπάνω εκδηλώσεις πιθανώς να σχετίζονται με την συστηματική φλεγμονή, η οποία υπάρχει ακόμη και όταν ο ασθενής με ΧΑΠ βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση (192).

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί επίσης μία συχνή αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ηλικιωμένους, ενώ αντιπροσωπεύει έναν σύνθετο παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς είναι προφλεγμονώδης κατάσταση, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγκέντρωση της CRP. Ο συνδετικός κρίκος μεταξύ του μεταβολικού συνδρόμου, του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακού νοσήματος και της αυξημένης συγκέντρωσης της CRP είναι η παχυσαρκία (70).

Η σύσταση του σώματος αποτελεί σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει ή επηρεάζεται από την εξέλιξη της ΧΑΠ. Έχει αποδειχθεί ότι η τιμή του BMI και του FFMI είναι προγνωστικοί δείκτες της θνητότητας στους ασθενείς με ΧΑΠ και οι

χαμηλές τιμές των παραπάνω δεικτών συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου (160, 162, 193). Οι υψηλότερες τιμές του BMI σχετίζονται με υψηλότερες συγκεντρώσεις της CRP και σε πρόσφατη μελέτη αναγνωρίστηκε ότι η σχέση αυτή διατηρείται ακόμη και στους παχύσαρκους ασθενείς με ΧΑΠ (164, 165), στους οποίους συνήθως η νόσος βρίσκεται στα αρχικά στάδια (194).

Αν και το μεταβολικό σύνδρομο στις βιομηχανικές χώρες παρατηρείται πολύ συχνά στον πληθυσμό και τα άτομα >60 ετών σε ποσοστό 40-50% πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης του μεταβολικού συνδρόμου (73), εντούτοις οι ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Σε πρόσφατη μελέτη, οι Watz και συν. αναγνώρισαν ότι η συνύπαρξη της ΧΑΠ και του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται με αυξημένη συστηματική φλεγμονή και μειωμένη φυσική δραστηριότητα (195). Παρόλο που η ΧΑΠ και το μεταβολικό σύνδρομο αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακού νοσήματος (70, 196), η σχέση της ΧΑΠ με το μεταβολικό σύνδρομο δεν έχει προσδιοριστεί σε ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακό νόσημα.

Νεότερες μελέτες έδειξαν ότι ο λιπώδης ιστός παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης, μέσω της παραγωγής κυτταροκινών και ορμονών, στις οποίες περιλαμβάνονται η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη. Η δυσλειτουργία του λιπώδους ιστού και η παχυσαρκία, η οποία εκτιμάται με τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης αυτών των μεσολαβητών, εμπλέκονται σε αρκετούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2, καρδιαγγειακών νοσημάτων και μεταβολικού συνδρόμου (197). Σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ έχουν αναφερθεί αυξημένες συγκεντρώσεις λεπτίνης (198), ενώ σε άλλους ασθενείς κατά τη διάρκεια παροξύνσεων ΧΑΠ έχει διαπιστωθεί αύξηση του λόγου λεπτίνης/αδιπονεκτίνης, ο οποίος μειώνεται κατά τη διάρκεια της λύσης της



παρόξυνσης (199). Η διαταραχή αυτή στις συγκεντρώσεις λεπτίνης και αδιπονεκτίνης έχει συσχετισθεί με την αυξημένη φλεγμονώδη απάντηση, η οποία παρατηρείται κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης της ΧΑΠ (199). Ωστόσο, ο ρόλος της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης σε ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο δεν έχει μελετηθεί ακόμη.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο προσδιορισμός του επιπολασμού του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς καρδιαγγειακό νόσημα και η αξιολόγηση των διαφορών στην αναπνευστική λειτουργία, την ποιότητα ζωής, τη σύσταση του σώματος και τις μεταβολικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανομένου της λεπτίνης, της αδιπονεκτίνης και της αντίστασης στην ινσουλίνη, μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο.

## Υλικό και μέθοδος

### Κριτήρια επιλογής ασθενών

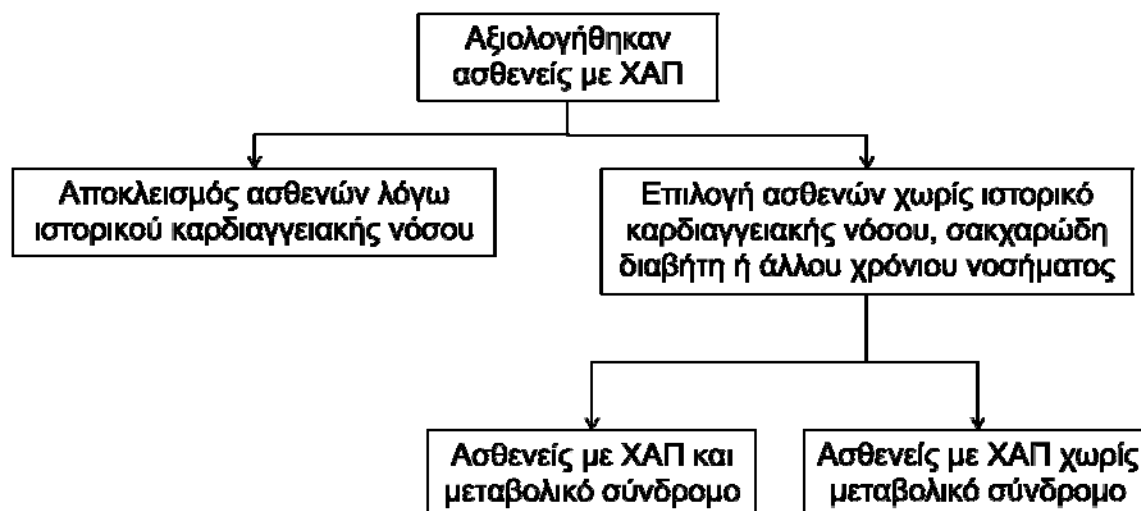
Η επιλογή έγινε από ασθενείς με ΧΑΠ που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση από την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Για την επιλογή των ασθενών στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- 1) Διάγνωση της ΧΑΠ τουλάχιστον προ ενός έτους από ειδικό πνευμονολόγο με ειδικό ενδιαφέρον στην ΧΑΠ, βάση των διεθνών οδηγιών (39) και
- 2) Σταθερή νόσος για όλους τους ασθενείς τους τελευταίους 2 μήνες και λήψη θεραπείας σύμφωνα με το στάδιο της νόσου όπως αναφέρεται στις οδηγίες (39).

Οι ασθενείς με γνωστό ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος, σακχαρώδους διαβήτη, ιστορικό καρκίνου, οποιουδήποτε αναπνευστικού νοσήματος εκτός από ΧΑΠ και οποιουδήποτε άλλου χρόνιου νοσήματος αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Οι ασθενείς που έπασχαν από αρτηριακή υπέρταση η οποία ήταν υπό έλεγχο συμπεριλήφθησαν στη μελέτη.

Η επιλογή έγινε μετά από αξιολόγηση 200 αρρένων ασθενών με ΧΑΠ σταδίου I έως IV κατά GOLD (39). Από τους ασθενείς που αξιολογήθηκαν, 86 δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και εξαιρέθηκαν, ενώ επιλέχθηκαν 114 ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν ιστορικό καρδιαγγειακού νοσήματος και κατατάχθηκαν σε 2 ομάδες σε αυτή με μεταβολικό σύνδρομο και στην αντίστοιχη χωρίς μεταβολικό σύνδρομο.

Η διαδικασία επιλογής των ασθενών παρουσιάζεται στο Σχήμα 3.



**Σχήμα 3.** Διαδικασία επιλογής ασθενών

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την τοπική επιστημονική επιτροπή του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και όλοι οι ασθενείς παρέιχαν προφορική και έγγραφη συγκατάθεση.

### **Εξετάσεις συμμετεχόντων στη μελέτη**

Για όλους τους ασθενείς έγινε λεπτομερής καταγραφή του ιατρικού τους ιστορικού και στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε συστηματική κλινική εξέταση. Μετρήθηκε και καταγράφηκε η περιφέρεια μέσης σε εκατοστά, ενώ η τιμή του BMI υπολογίστηκε με τη χρήση του τύπου:  $\text{βαρ\acute{o}s}/\text{\acute{u}\psi\omicron\varsigma}^2$  και εκφράστηκε σε  $\text{Kg}/\text{m}^2$ . Η δύσπνοια αποτιμήθηκε σε σχέση με την τροποποιημένη κλίμακα 5 βαθμών Medical Research Council (MMRC) (200).

Από κάθε ασθενή που επιλέχθηκε για να συμμετάσχει στη μελέτη (114 ασθενείς) λήφθηκε δείγμα φλεβικού αίματος σε σωληνάριο χωρίς αντιπηκτικό. Το κάθε δείγμα αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά της ώρας προκειμένου

να διαχωριστούν τα έμμορφα συστατικά από τον ορό. Στη συνέχεια τα δείγματα, φυγοκεντρήθηκαν σε ψυχόμενη φυγόκεντρο σε 1500g για 15 λεπτά σε θερμοκρασία 4°C, συλλέχθηκε ο ορός, διαμοιράστηκε σε 4 φιαλίδια, τα οποία αποθηκεύτηκαν στους -80°C μέχρι να πραγματοποιηθούν οι απαιτούμενες δοκιμές.

Από κάθε ασθενή που επιλέχθηκε, λήφθηκε δείγμα αρτηριακού αίματος, μετά από τοποθέτησή του σε καθιστή θέση και σε συνθήκες περιβάλλοντος, προκειμένου να μετρηθεί η μερική πίεση του O<sub>2</sub> (arterial partial pressure of Oxygen, PaO<sub>2</sub>) και η μερική πίεση του CO<sub>2</sub> (arterial partial pressure of CO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>), με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμου αναλυτή αερίων αίματος (Model 1630; Instrumentation Laboratories, Milan Italy). Στη συνέχεια οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε

(α) Δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας (Pulmonary Function Tests, PFTs), με τη χρήση ενός εμπορικά διαθέσιμου συστήματος (Master Screen, Erich Jaeger GmbH, Wuertzburg, Germany) σύμφωνα με τις οδηγίες της American Thoracic Society (ATS), από τον ίδιο τεχνικό (201),

(β) αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση με βάση τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών (6 Minute Walking Distance, 6MWD), σε ένα διάδρομο 60 μέτρων σύμφωνα με τις οδηγίες της ATS (202),

(γ) αποτίμηση της ποιότητας ζωής με τη χρήση του Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) (203) και

(δ) αποτίμηση της σύστασης του σώματος με βάση τη μέθοδο BIA, με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμου αναλυτή (BIA 101 System Analyser, Akern, Florence, Italy) σύμφωνα με τις υπάρχουσες συστάσεις (204, 205).

Σε όλους τους ασθενείς που εξετάστηκαν υπολογίστηκε ο FFMI από τον τύπο (FFM)/ύψος<sup>2</sup> (206) όπως και ο δείκτης BODE, ο οποίος υπολογίζεται από το

άθροισμα της βαθμολόγησης του BMI, της απόφραξης των αεραγωγών, της δύσπνοιας και της ικανότητας για άσκηση (163).

### **Αξιολόγηση του μεταβολικού συνδρόμου**

Η διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου τέθηκε με τη χρήση των κριτηρίων του ATPIII, τα οποία είναι:

- Περιφέρεια μέσης >102εκ,
- Συγκέντρωση τριγλυκεριδίων  $\geq 150\text{mg/dl}$ ,
- Συγκέντρωση HDL χοληστερόλης <40 mg/dL,
- Αρτηριακή πίεση  $\geq 130/\geq 85\text{mmHg}$  και
- Συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας  $\geq 110\text{mg/dL}$ .

Η λήψη θεραπευτικής αγωγής για αρτηριακή υπέρταση θεωρήθηκε ως πλήρωση του κριτηρίου. Προκειμένου να τεθεί διάγνωση μεταβολικού συνδρόμου είναι απαραίτητο να συνυπάρχουν τουλάχιστο τρία από τα παραπάνω κριτήρια (70).

### **Μέτρηση των βιολογικών δεικτών**

Η συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας στον ορό, της HDL χοληστερόλης και των τριγλυκεριδίων μετρήθηκαν με εμπορικά διαθέσιμο βιοχημικό αναλυτή (Olympus 2700 AU, Olympus Life and material Science Europa GmbH, Hamburg, Deutschland). Η συγκέντρωση της ινσουλίνης μετρήθηκε με εμπορικά διαθέσιμο βιοχημικό αναλυτή (Roche E-170 Modular, Indianapolis, USA) ενώ η αντίσταση στην ινσουλίνη αξιολογήθηκε με τον υπολογισμό του δείκτη Homeostatic Model Assessment (HOMA), με βάση τον τύπο: συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας στον ορό (mU/L) x συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας στο πλάσμα (mmol/L)/22.5 (207).

Η συγκέντρωση της λεπτίνης και της αδιπνονεκτίνης στον ορό του αίματος προσδιορίστηκε με ραδιοανοσοδοκιμασία (Radioimmunoassay, RIA) με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμων αντιδραστηρίων (KIPMR44, Biosource Europe SA, Belgium και LINCO Research, USA αντίστοιχα). Η ανάγνωση των αποτελεσμάτων των δοκιμών τόσο της λεπτίνης όσο και της αδιπνονεκτίνης όπως και ο υπολογισμός των συγκεντρώσεων έγινε με αυτόματο μετρητή γ ακτινοβολίας (Cobra II/5010, Packard, USA). Για μεγαλύτερη ακρίβεια όλα τα δείγματα εξετάστηκαν δύο φορές. Σε περίπτωση που οι τιμές που λαμβάνοντας από την εξέταση των δειγμάτων διέφεραν περισσότερο από 5% η μέτρηση επαναλαμβανόταν. Οι συντελεστές διακύμανσης για τις μετρήσεις της λεπτίνης και αδιπνονεκτίνης υπολογίστηκαν σε 2.9% και 3.7% αντίστοιχα.

### **Στατιστική ανάλυση**

Οι τιμές των μεταβλητών που ελέγχθηκαν καταχωρήθηκαν σε φύλλα εργασίας των υπολογιστικών προγραμμάτων και αναλύθηκαν με τη χρήση διαφορετικών στατιστικών δοκιμών. Οι τιμές των μεταβλητών ελέγχθηκαν ως προς το είδος της κατανομής που ακολουθούσαν με τη δοκιμασία κατανομής D'Agostino-Pearson. Όσα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση, ενώ όσα δεδομένα δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή ως διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>-75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση).

Οι συγκρίσεις των μέσων όρων και των διάμεσων τιμών των μεταβλητών στις δύο ομάδες ασθενών πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση του Student's t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή του Mann-Whitney U test για δεδομένα με κανονική και μη κανονική κατανομή, αντίστοιχα.

Η σύγκριση της κατανομής των ασθενών στα στάδια της ΧΑΠ μεταξύ των δύο ομάδων αναλύθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας chi-square test for trend. Ο προσδιορισμός του βαθμού συσχέτισης μεταξύ της ύπαρξης μεταβολικού συνδρόμου και των παραγόντων που σχετίζονται με τη ΧΑΠ έγινε με διπολική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης (Binary Logistic Regression Analysis) μετά από στάθμιση ως προς τους συγχυτικούς παράγοντες.

Όλες οι στατιστικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95% και διαφορές με συντελεστή  $p < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η ανάλυση των στοιχείων, όπως και η δημιουργία των ραβδογραμμάτων και θηκογραμμάτων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των προγραμμάτων για ηλεκτρονικό υπολογιστή GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA) και SPSS 16 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

## Αποτελέσματα

Προκειμένου να επιλεγούν οι ασθενείς που θα συμπεριλαμβάνονταν στη μελέτη ελέγχθηκαν αρχικά 200 ασθενείς με ιστορικό ΧΑΠ εάν πληρούσαν τα κριτήρια που είχαν εκ των προτέρων τεθεί. Από τους ασθενείς με ΧΑΠ που ελέγχθηκαν, 86 δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και εξαιρέθηκαν ενώ στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 114 ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακό νόσημα. Από τους ασθενείς αυτούς οι 24 (21%) είχαν συγχρόνως με τη ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο, σύμφωνα με τα κριτήρια κατά ATP III (70), ενώ οι υπόλοιποι 90 (79%) έπασχαν μόνο από ΧΑΠ.

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και οι παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου παρουσιάζονται στους Πίνακες 8 και 9 αντίστοιχα.

**Πίνακας 8.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά

	Σύνολο (n=114)	ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο (n=24)	ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (n=90)	p-value <sup>^</sup>
Ηλικία (έτη)	66.0 (61.7 – 71.0)	62.5 (50.0 – 71.7)	67.0 (62.0 – 71.0)	<b>0.036</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	25.3 ± 4.6	32.1 ± 2.8	23.5 ± 3.2	<b>&lt;0.001</b>
Ενεργοί καπνιστές (%)	54 (47.3%)	10 (41.7%)	44 (48.9%)	0.689
PYS	60.0 (49.2 – 74.2)	43.5 (31.2 – 50.0)	60.0 (50.0 – 77.7)	<b>&lt;0.001</b>
MMRC	2 (1 – 2)	1.5 (1 – 2)	2 (1 – 2)	0.797
FEV <sub>1</sub> (% προβλ)	55.0 (34.8 – 65.7)	64.1 (53.0 – 67.9)	51.9 (32.1 – 64.5)	<b>0.007</b>
FVC (% προβλ)	71.5 ± 17.5	73.0 ± 18.6	71.1 ± 17.3	0.644
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	57.3 (47.5 – 65.7)	60.9 (56.6 – 66.6)	56.6 (43.2 – 65.7)	<b>0.025</b>

Οι τιμές αναφέρονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση ή διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>-75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση) για δεδομένα με ή χωρίς κανονική κατανομή, αντίστοιχα

<sup>^</sup>Σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο και ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο)

Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τις στατιστικά σημαντικές διαφορές

BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PYS: Pack-years (Πακέτα-έτη), MMRC: Modified Medical Research Council (Τροποποιημένη κλίμακα Medical Research Council) (1-Απουσία δύσπνοιας εκτός μετά από έντονη εργασία, 2-Παρουσία δύσπνοιας όταν βιάζεται σε επίπεδο έδαφος ή όταν ανεβαίνει μικρή ανηφόρα, 3-Βαδίζει βραδύτερα από ανθρώπους της ίδιας ηλικίας σε επίπεδο έδαφος ή σταματά λόγω δύσπνοιας όταν βαδίζει με το ίδιο βήμα σε επίπεδο έδαφος, 4-Σταματά να ανασαίνει στο περπάτημα >100 μέτρα από λίγα λεπτά σε επίπεδο έδαφος, 5-Δεν μπορεί να βγει από το σπίτι ή να ντυθεί ή να ξεντυθεί), FEV<sub>1</sub>: Force Expiratory Volume in the 1<sup>st</sup> second (Δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο 1<sup>ο</sup> δευτερόλεπτο), FVC: Forced Vital Capacity (Δυναμική ζωτική χωρητικότητα)



**Πίνακας 9.** Παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου στον πληθυσμό

	<b>Σύνολο (n=114)</b>	<b>ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο (n=24)</b>	<b>ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (n=90)</b>	<b>p-value<sup>^</sup></b>
Περιφέρεια μέσης (cm)	90.5 ± 8.5	104.0 ± 5.5	88.5 ± 6.9	<b>&lt;0.001</b>
Περιφέρεια μέσης >102cm (%)	32 (28.1%)	14 (58.3%)	18 (20.0%)	<b>&lt;0.001</b>
Τριγλυκερίδια (mg/dl)	115.7 ± 58.6	192.0 ± 77.3	95.3 ± 28.8	<b>&lt;0.001</b>
Τριγλυκερίδια ≥150 mg/dl (%)	26 (22.8%)	18 (75.0%)	8 (8.9%)	<b>&lt;0.001</b>
HDL χοληστερόλη (mg/dl)	55.0 (45.0 – 60.5)	40.5 (38.5 – 55.5)	56.0 (49.0 – 61.2)	<b>&lt;0.001</b>
HDL χοληστερόλη <40mg/dl (%)	19 (16.7%)	12 (50.0%)	7 (7.8%)	<b>&lt;0.001</b>
Υπέρταση (%)	29 (25.4%)	14 (58.3%)	15 (16.7%)	<b>&lt;0.001</b>
Γλυκόζη νηστείας (mg/dl)	101.0 (92.0 – 108.5)	105.5 (95.2 – 129.5)	101.0 (89.0 – 108.0)	<b>0.045</b>
Γλυκόζη νηστείας ≥110mg/dl (%)	28 (24.6%)	10 (41.7%)	18 (20.0%)	0.054

Οι τιμές αναφέρονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση ή διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>-75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση) για δεδομένα με ή χωρίς κανονική κατανομή, αντίστοιχα

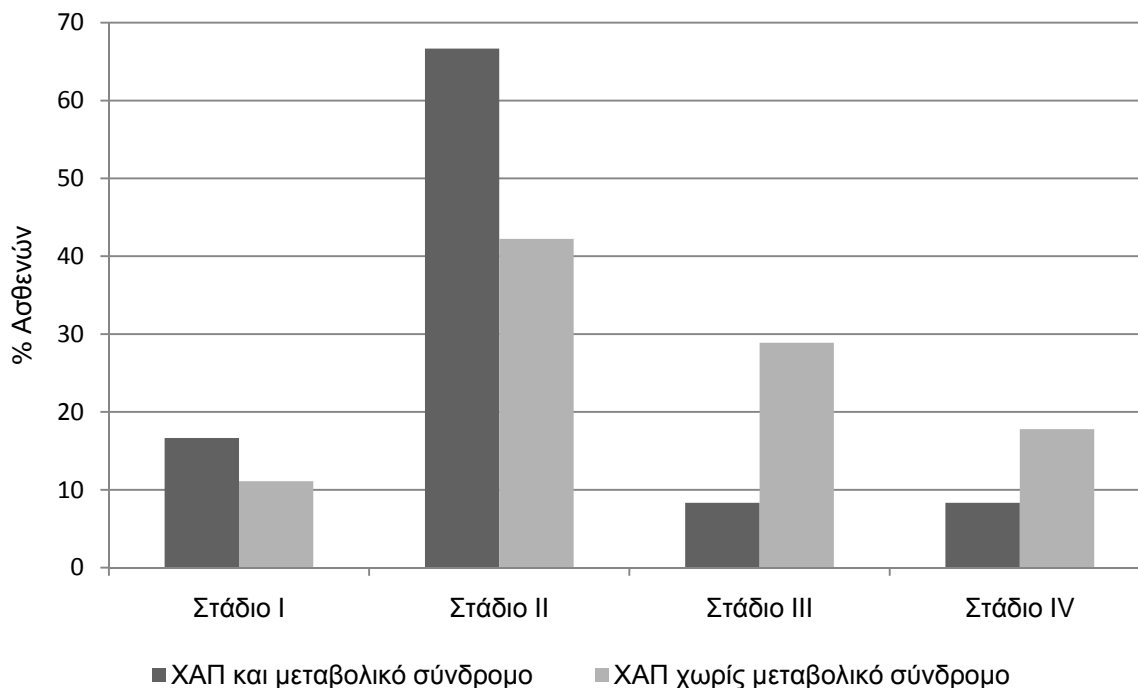
<sup>^</sup>Σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο και ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο)

Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τις στατιστικά σημαντικές διαφορές

Από την μελέτη των στοιχείων του Πίνακα 8 διαπιστώνεται ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο είχαν ηλικία μικρότερη από τους αντίστοιχους με ΧΑΠ, η οποία διέφερε στατιστικά σημαντικά. Η καπνισματική τους συνήθεια εκφρασμένη σε PYS ήταν ηπιότερη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο και η διαφορά των PYS μεταξύ των δύο ομάδων είναι στατιστικά σημαντική. Επιπλέον οι πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο και ΧΑΠ, λαμβάνοντας υπόψη τις τιμές του FEV<sub>1</sub> και του λόγου FEV<sub>1</sub>/FVC, οι οποίες και διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τις αντίστοιχες των πασχόντων μόνο από ΧΑΠ, είχαν μικρότερου βαθμού απόφραξη στους αεραγωγούς από ότι οι πάσχοντες μόνο από ΧΑΠ.

Από τη μελέτη των στοιχείων του Πίνακα 9 διαπιστώνεται ότι ο μέσος όρος της περιφέρειας μέσης στους ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο διέφερε στατιστικά σημαντικά από τον αντίστοιχο των ασθενών που έπασχαν μόνο από ΧΑΠ. Επίσης ο μέσος όρος της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων και οι διάμεσες τιμές της HDL χοληστερόλης και γλυκόζης στον ορό του αίματος διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τις αντίστοιχες των ασθενών μόνον με ΧΑΠ. Ειδικότερα, ο μέσος όρος και η διάμεση τιμή της συγκέντρωσης των τριγλυκεριδίων και της γλυκόζης στον ορό του αίματος των ασθενών με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο ήταν σημαντικά μεγαλύτερες από τις αντίστοιχες των ασθενών μόνον με ΧΑΠ, ενώ η διάμεση τιμή της HDL χοληστερόλης σημαντικά μικρότερη αντίστοιχα. Επίσης τα ποσοστά των ασθενών με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο που είχαν συγκέντρωση τριγλυκεριδίων, HDL χοληστερόλης και γλυκόζης στον ορό του αίματος μεγαλύτερη από την αντίστοιχη τιμή αναφοράς που ορίζεται στα κριτήρια του ATP III, ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερα από τα αντίστοιχα των ασθενών που έπασχαν μόνο από ΧΑΠ.

Η κατανομή των ασθενών κάθε ομάδας ανάλογα με το στάδιο ΧΑΠ σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD παρουσιάζεται με τη μορφή ραβδογράμματος στο Σχήμα 4.



**Σχήμα 4.** Κατανομή των ασθενών με και χωρίς μεταβολικό σύνδρομο στα στάδια της ΧΑΠ

Από τη μελέτη του Σχήματος 4 διαπιστώνεται ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με μεταβολικό σύνδρομο ταξινομείται στα στάδια I και II (16.7% και 66.7%, αντίστοιχα), ενώ οι ασθενείς χωρίς μεταβολικό σύνδρομο ταξινομούνται σχεδόν με κανονική κατανομή στα τέσσερα στάδια της νόσου (11.1%, 42.2%, 28.9% και 17.8% για τα στάδια I έως IV αντίστοιχα). Από την σύγκριση των δύο κατανομών διαπιστώνεται ότι αυτές διαφέρουν στατιστικά σημαντικά ( $p$  for trend = 0.029), και αυτή των ασθενών με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο να παρουσιάζει κύρτωση προς τα αριστερά (στάδιο I και II).

Οι διαφορές μεταξύ των τιμών των PFTs και των μεταβολικών παραμέτρων, όπως και μεταξύ των τιμών των δεικτών προσδιορισμού της ποιότητας ζωής, και των αντίστοιχων δεικτών που προσδιορίζουν την ικανότητα για άσκηση παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10.** Σύγκριση τιμών των PFTs, των δεικτών της ποιότητας ζωής, των δεικτών της ικανότητας για άσκηση, των δεικτών της σύστασης του σώματος και των τιμών των μεταβολικών παραμέτρων των ασθενών με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο με τις αντίστοιχες σε ασθενείς μόνον με ΧΑΠ

	ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο (n=24)	ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (n=90)	p-value <sup>^</sup>
FRC (% προβλ)	128.1 ± 21.4	150.9 ± 39.7	<b>0.015</b>
RV (% προβλ)	132.0 (124.1 – 143.7)	160.2 (142.7 – 197.5)	<b>0.002</b>
IC (% προβλ)	87.4 ± 15.9	74.9 ± 19.6	<b>0.017</b>
TLC (% προβλ)	100.7 ± 15.8	110.1 ± 21.9	0.073
FRC/TLC	0.67 ± 0.08	0.73 ± 0.12	<b>0.032</b>
RV/TLC	0.51 ± 0.06	0.60 ± 0.12	<b>&lt;0.001</b>
IC/TLC	0.39 (0.38 – 0.44)	0.31 (0.21 – 0.37)	<b>&lt;0.001</b>
DLCO (% προβλ)	83.6 ± 13.6	50.5 ± 26.0	<b>&lt;0.001</b>
DLCO/VA (% προβλ)	96.5 ± 11.9	62.3 ± 25.4	<b>&lt;0.001</b>
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	74.5 ± 7.6	74.2 ± 10.1	0.910
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	38.3 (34.3 – 42.4)	39.8 (35.5 – 42.3)	0.351
SGRQ ολικό	30.4 ± 16.8	38.9 ± 19.5	0.053
SGRQ συμπτώματα	36.5 (26.0 – 48.0)	31.6 (18.0 – 50.6)	0.361
SGRQ δραστηριότητες	44.5 (28.4 – 71.2)	59.5 (29.3 – 67.0)	0.446
SGRQ επιπτώσεις	15.9 (9.4 – 32.6)	28.3 (14.4 – 47.2)	<b>0.026</b>
6 MWD (m)	405.0 (326.3 – 451.3)	377.5 (330.0 – 420.1)	0.184
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.6 ± 2.7	18.3 ± 2.4	<b>&lt;0.001</b>
Δείκτης BODE	1.5 (0.5 – 2.0)	3.0 (1.0 – 5.0)	<b>0.018</b>
Λεπτίνη (ng/ml)	9.1 (6.4 – 9.6)	1.9 (1.2 – 4.0)	<b>&lt;0.001</b>
Αδипονεκτίνη (ng/ml)	14.5 ± 5.8	19.7 ± 8.3	<b>0.006</b>
Δείκτης HOMA	9.1 (4.6 – 17.3)	2.0 (1.2 – 2.7)	<b>&lt;0.001</b>

Οι τιμές αναφέρονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση ή διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>-75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση) για δεδομένα με ή χωρίς κανονική κατανομή, αντίστοιχα

<sup>^</sup>Σύγκριση μεταξύ των δύο ομάδων (ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο και ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο)

Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τις στατιστικά σημαντικές διαφορές

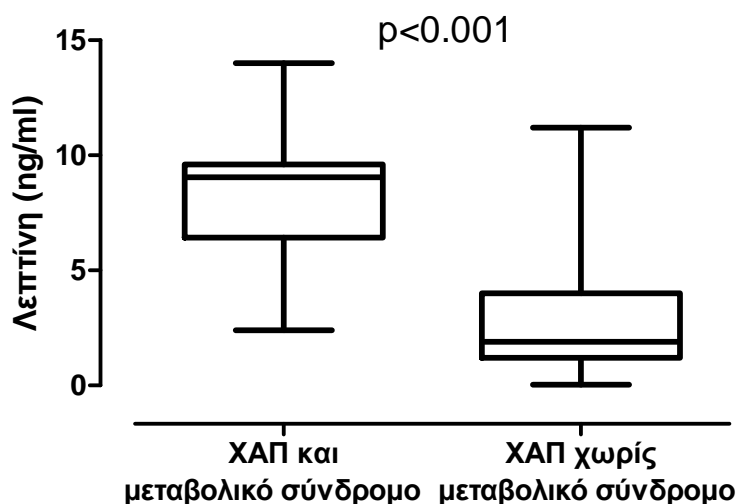
FRC: Functional Residual Capacity (Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα), RV: Residual Volume (Υπολειπόμενος όγκος), IC: Inspiratory Capacity (Εισπνευστική χωρητικότητα), TLC: Total Lung Capacity (Ολική πνευμονική χωρητικότητα), DL<sub>CO</sub>: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), PaO<sub>2</sub>: arterial partial pressure of O<sub>2</sub> (Μερική πίεση του O<sub>2</sub>), PaCO<sub>2</sub>: arterial partial pressure of CO<sub>2</sub> (Μερική πίεση του CO<sub>2</sub>), SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire, 6MWD: 6 Minute Walking Distance (Δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών), FFMI: Fat-Free Mass Index (Δείκτης μάζας ελεύθερης λίπους), BODE: Body mass index (Δείκτης μάζας σώματος), airflow Obstruction (Απόφραξη της ροής του αέρα), Dyspnea (Δύσπνοια), Exercise performance (Ικανότητα για άσκηση), HOMA: Homeostatic Model Assessment

Από τη μελέτη των στοιχείων που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 διαπιστώνεται ότι στους ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο η διαχυτική ικανότητα του μονοξειδίου του άνθρακα (Diffusing capacity for carbon monoxide,  $DL_{CO}$ ) ήταν σημαντικά αυξημένη και διέφερε στατιστικά σημαντικά ( $p<0.001$ ) από την αντίστοιχη των ασθενών μόνο με ΧΑΠ. Επίσης οι ασθενείς αυτοί είχαν μικρότερου βαθμού παγίδευση αέρα, όπως αυτή εκφράζεται με βάση την τιμή του RV και του λόγου RV/ολική πνευμονική χωρητικότητα (Total lung capacity, TLC), η οποία διέφερε στατιστικά σημαντικά ( $p<0.001$ ) από την αντίστοιχη των ασθενών της άλλης ομάδας. Επίσης, στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των δύο ομάδων και στην πνευμονική υπερδιάταση, όπως αυτή εκφράζεται με βάση την τιμή του λόγου της εισπνευστικής χωρητικότητας (Inspiratory capacity, IC)/TLC ( $p<0.001$ ).

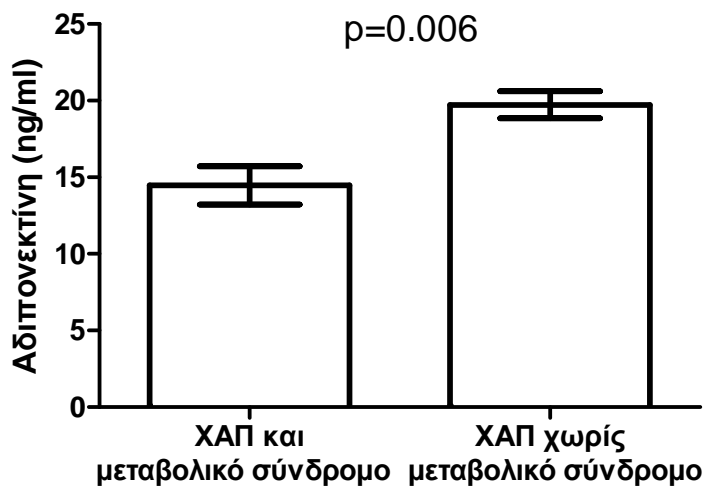
Στατιστικά σημαντικές διαφορές δεν παρατηρούνται μεταξύ των ασθενών των δύο ομάδων στις τιμές των μερικών πιέσεων των αερίων αίματος, όπως και στην ικανότητα για άσκηση, όπως αυτή εκφράζεται από τα αποτελέσματα της δοκιμασίας 6MWD. Όσον αφορά τον προσδιορισμό της ποιότητας ζωής, όπως αυτή προσδιορίζεται από τη συνολική βαθμολογία του SGRQ, αν και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις βαθμολογίες μεταξύ των δύο ομάδων, παρατηρήθηκε τάση ( $p=0.053$ ) για καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο. Αυτό οφείλονταν κυρίως στη χαμηλότερη βαθμολογία της επίδρασης της ΧΑΠ στην καθημερινότητα του ασθενή, η οποία και διέφερε στατιστικά σημαντικά ( $p=0.026$ ) από την αντίστοιχη των ασθενών που έπασχαν μόνο από ΧΑΠ. Επιπλέον, σε ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο, ο μέσος όρος της τιμής του FFMI ήταν υψηλότερος και διέφερε στατιστικά σημαντικά ( $p<0.001$ ) από τον αντίστοιχο των ασθενών μόνο με ΧΑΠ ενώ η διάμεση τιμή του

δείκτη BODE ήταν μικρότερη και διέφερε στατιστικά σημαντικά ( $p=0.018$ ) από την αντίστοιχη που υπολογίστηκε για τους ασθενείς μόνο με ΧΑΠ.

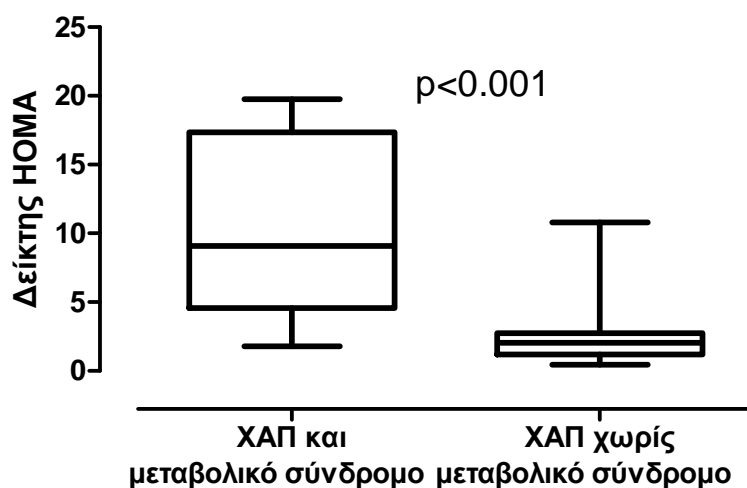
Στους ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο διαπιστώθηκε υψηλότερη συγκέντρωση λεπτίνης στον ορό του αίματος, χαμηλότερη συγκέντρωση αδιπονεκτίνης και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, όπως εκφράζεται από τον δείκτη HOMA. Οι τιμές των παραμέτρων αυτών διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τις αντίστοιχες που υπολογίστηκαν στους ασθενείς μόνο με ΧΑΠ, όπως παρουσιάζονται με τη μορφή θηκογραμμάτων στα Σχήματα 5,6 και 7 αντίστοιχα.



**Σχήμα 5.** Σύγκριση των συγκεντρώσεων λεπτίνης στον ορό του αίματος των ασθενών με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο και των ασθενών με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο



**Σχήμα 6.** Σύγκριση των συγκεντρώσεων αδιπονεκτίνης στον ορό του αίματος των ασθενών με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο και των ασθενών με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο



**Σχήμα 7.** Σύγκριση του δείκτη HOMA μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο και των ασθενών με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο

Οι παράμετροι που σχετίζονται με την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου σύμφωνα με μοντέλο διπολικής λογιστικής ανάλυσης παλινδρόμησης, παρουσιάζονται στον Πίνακα 11.

**Πίνακας 11.** Παράμετροι με στατιστικά σημαντική συσχέτιση για την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου μετά από κατάλληλες σταθμίσεις

Μεταβλητή	Χωρίς στάθμιση			Σταθμισμένο*		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
PaCO <sub>2</sub>	0.967	0.956 – 0.978	<b>&lt;0.001</b>	0.814	0.669 – 0.990	<b>0.039</b>
SGRQ ολικό	0.964	0.951 – 0.977	<b>&lt;0.001</b>	0.867	0.771 – 0.975	<b>0.017</b>
SGRQ δραστηριότητες	0.976	0.968 – 0.985	<b>&lt;0.001</b>	0.870	0.768 – 0.985	<b>0.028</b>
SGRQ επιπτώσεις	0.956	0.940 – 0.973	<b>&lt;0.001</b>	0.917	0.847 – 0.991	<b>0.029</b>
FFMI <sup>#</sup>	0.940	0.918 – 0.963	<b>&lt;0.001</b>	1.316	1.127 – 1.537	<b>0.001</b>
Λεππίνη	1.779	1.431 – 2.211	<b>&lt;0.001</b>	1.859	1.022 – 1.228	<b>0.042</b>
HOMA	1.743	1.400 – 2.171	<b>&lt;0.001</b>	1.616	1.049 – 2.489	<b>0.029</b>

\* Σταθμισμένο για BMI, ηλικία, καπνισματική συνήθεια και FEV<sub>1</sub>

<sup>#</sup> Σταθμισμένο για ηλικία, καπνισματική συνήθεια και FEV<sub>1</sub>

Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τους στατιστικά σημαντικούς συντελεστές

OR: Odds Ratio (Αναλογία πιθανοτήτων), CI: Confidence Interval (Διάστημα εμπιστοσύνης), PaCO<sub>2</sub>: arterial partial pressure of CO<sub>2</sub> (Μερική πίεση του CO<sub>2</sub>), SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire, FFMI: Fat-Free Mass index (Δείκτης μάζας ελεύθερης λίπους), HOMA: Homeostatic Model Assessment

Από τα στοιχεία που παρουσιάζονται στον Πίνακα 11 και μετά από την κατάλληλη στάθμιση (ηλικία, BMI, καπνισματική συνήθεια και FEV<sub>1</sub>), διαπιστώνεται ότι σε ασθενείς με ΧΑΠ η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται με καλύτερη ποιότητα ζωής (χαμηλότερες τιμές στο SGRQ), υψηλότερες τιμές FFMI, καθώς επίσης και υψηλότερη συγκέντρωση λεππίνης, όπως επίσης και δείκτη HOMA.



## Πρωτόκολλο 2

**Σύσταση σώματος σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα ανθιστάμενο στη θεραπεία:**

**Σύγκριση με ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα, ΧΑΠ και υγιείς καπνιστές**

### Εισαγωγή

Η σύσταση του σώματος αποτελεί σημαντικό παράγοντα υγείας για τον άνθρωπο καθώς τόσο ο υποσιτισμός, όσο και η παχυσαρκία, που εκφράζονται με την τιμή του BMI, σχετίζονται με την ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα (119).

Υψηλές τιμές FM και χαμηλές τιμές FFM είναι ανεξάρτητοί προγνωστικοί παράγοντες της ολικής θνησιμότητας από οποιαδήποτε αιτία (208). Επιπλέον, από τα υπάρχοντα στοιχεία που αποδεικνύεται ότι το σωματικό λίπος, η παχυσαρκία κεντρικού τύπου και η τιμή της FFM σχετίζονται με την πνευμονική λειτουργία (154) και η παχυσαρκία κεντρικού τύπου είναι περισσότερο αξιόπιστος παράγων πρόβλεψης της πνευμονικής λειτουργίας από ότι η τιμή του σωματικού βάρους ή του BMI (155). Τα παραπάνω επιβεβαιώνονται και από τα αποτελέσματα επιδημιολογικής μελέτης που διήρκεσε 8 έτη, στην οποία διαπιστώθηκε ότι η απώλεια σωματικού βάρους και η μείωση της τιμής του BMI σχετίζεται με τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας (156).

Έχει αποδειχθεί ότι η σύσταση του σώματος αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ και άσθματος (39, 76). Οι άνδρες με χαμηλή τιμή BMI έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης ΧΑΠ (157). Επιπλέον, αν και δεν είναι απόλυτα σαφές εάν ο υποσιτισμός αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ, ο υποσιτισμός και η απώλεια σωματικού βάρους έχουν ως επακόλουθο τόσο την μείωση της μάζας των αναπνευστικών μυών, όσο και την ισχύ των υπολειπόμενων μυϊκών ινών (39). Αντίθετα, η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την

ανάπτυξη άσθματος (76) καθώς έχει διαπιστωθεί ότι η αύξηση της τιμής του BMI προδιαθέτει στην ανάπτυξη άσθματος σε νεαρές ενήλικες γυναίκες (209), και ότι τόσο οι άνδρες, όσο και οι γυναίκες με αυξημένη τιμή του BMI έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης άσθματος (210).

Μεταξύ σύστασης σώματος, καπνίσματος, ΧΑΠ και άσθματος υπάρχει αμφίδρομη δράση, καθώς τα τελευταία επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό τη σύσταση του σώματος. Υπάρχουν στοιχεία από τα οποία αποδεικνύεται ότι το κάπνισμα προκαλεί απώλεια σωματικού βάρους, ενώ η διακοπή του καπνίσματος προκαλεί αύξηση. Επιπλέον, το κάπνισμα συμβάλλει στη συγκέντρωση σπλαχνικού λίπους και στην ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη, μεταβολικού συνδρόμου και σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (130). Επίσης, ο BMI και ο FFMI είναι δείκτες πρόβλεψης της θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ (160), καθώς οι χαμηλές τιμές του BMI και του FFMI σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με ΧΑΠ (162, 193).

Στους ασθενείς με άσθμα, το σωματικό βάρος και ο BMI σχετίζονται και με τον έλεγχο του άσθματος, καθώς ο έλεγχος της νόσου είναι δύσκολο να επιτευχθεί σε υπέρβαρους ασθενείς (211). Όσον αφορά την κατανόηση της σχέσης άσθματος και παχυσαρκίας, έχουν διατυπωθεί αρκετές υποθέσεις, σύμφωνα με τις οποίες η ανάπτυξη άσθματος σε παχύσαρκους σχετίζεται με τη διαταραχή στην μηχανική του αναπνευστικού συστήματος, την παρουσία συνυπαρχόντων νοσημάτων, την ύπαρξη συστηματικής φλεγμονής, καθώς επίσης και στις ορμόνες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό (172). Αντίθετα από τους ασθενείς με ΧΑΠ, η σύσταση του σώματος, και κυρίως η FFM, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στους ασθενείς με άσθμα.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο προσδιορισμός της σύστασης του σώματος σε ασθενείς με άσθμα και η σύγκρισή με ασθενείς με ΧΑΠ και υγιείς

καπνιστές. Ελέγχθηκε η υπόθεση ότι οι ασθενείς με σοβαρό ανθιστάμενο στη θεραπεία άσθμα (Severe Refractory Asthma, SRA) πιθανώς να έχουν χαμηλότερες τιμές του FFMI σε σχέση με ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα. Επιπλέον, στην ομάδα ασθενών με άσθμα προσδιορίστηκαν οι δείκτες πρόβλεψης του FFMI.

## **Υλικό και μέθοδος**

### **Κριτήρια επιλογής ασθενών**

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με άσθμα, ΧΑΠ και υγιείς καπνιστές χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως καρδιαγγειακό νόσημα, σακχαρώδης διαβήτης, καρκίνος ή άλλο νόσημα του αναπνευστικού ή χρόνια συστηματικό νόσημα, που επηρεάζουν τη σύσταση του σώματος. Οι ασθενείς με ΧΑΠ και άσθμα επιλέχθηκαν από αυτούς που επισκέπτονταν τα εξωτερικά ιατρεία της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και είχαν σταθεροποιημένο νόσημα τουλάχιστο για 8 εβδομάδες πριν από την επιλογή τους. Η διάγνωση της ΧΑΠ και του άσθματος είχε τεθεί τουλάχιστον προ ενός έτους από ειδικό πνευμονολόγο με ειδικό ενδιαφέρον στην ΧΑΠ και το άσθμα, βάση των διεθνών οδηγιών (39, 76). Οι υγιείς καπνιστές κατατάχθηκαν σε ενεργούς καπνιστές και πρώην καπνιστές (αυτοί που είχαν διακόψει το κάπνισμα τουλάχιστον ένα έτος πριν την εισαγωγή τους στη μελέτη).

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την τοπική επιστημονική επιτροπή του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και όλοι οι ασθενείς παρείχαν προφορική και έγγραφη συγκατάθεση.

### **Εξετάσεις συμμετεχόντων στη μελέτη**

Όλοι οι συμμετέχοντες στη μελέτη συμπλήρωσαν δομημένο ερωτηματολόγιο που περιλάμβανε τα δημογραφικά στοιχεία, καθώς και στοιχεία σχετικά με τα νοσήματα που έπασχαν (για τους ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ) και αφορούσαν τη διάρκεια θεραπείας, τη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, την ολική δοσολογία

εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ανά ημέρα εκφρασμένη σε mcg βεκλομεθαζόνης, όπως και τον αριθμό των παροξύνσεων το προηγούμενο έτος.

Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν επίσης ανεξάρτητο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφών (Food Frequency Questionnaire, FFQ), το οποίο είχε χρησιμοποιηθεί και στο παρελθόν σε επιδημιολογική έρευνα στην Ελλάδα, προκειμένου να προσδιοριστεί η θρεπτική κατάσταση του πληθυσμού (212, 213).

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε προσδιορισμό της σύστασης του σώματος, σε μετρήσεις των δερματικών πτυχών, σε μετρήσεις των ανθρωπομετρικών παραμέτρων και σε απλή σπιρομέτρηση.

### **Σύσταση του σώματος, μετρήσεις των δερματικών πτυχών και των ανθρωπομετρικών παραμέτρων**

Η σύσταση του σώματος προσδιορίστηκε με τη μέθοδο BIA, με εμπορικά διαθέσιμο αναλυτή (BIA 101 System Analyser, Akern, Florence, Italy) σύμφωνα με τις υπάρχουσες οδηγίες (204, 205). Ο FFMI προσδιορίστηκε με βάση τον τύπο  $FFM/ύψος^2$ . Οι δερματικές πτυχές μετρήθηκαν με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμου πτυχόμετρου (GIMA, Plicometro skinfold calliper mechanical, San Donato Milanese, Italy) και οι μετρήσεις έγιναν στις δερματικές πτυχές του δικεφάλου, του τρικεφάλου, του θώρακα, της ωμοπλάτης, της μασχάλιαίας χώρας, της κοιλιακής χώρας, στην περιοχή της πρόσθιας άνω λαγόνιας άκανθας, του μηρού και της γαστροκνημίας.

Οι ανθρωπομετρικές παράμετροι μετρήθηκαν με τη χρήση ταινίας μέτρησης. Οι μετρήσεις περιλάμβαναν τις ακόλουθες παραμέτρους: περιφέρεια λαιμού, περιφέρεια θώρακος, περιφέρειας μέσης, περιφέρεια κοιλίας στο επίπεδο του ομφαλού, περιφέρεια στο επίπεδο πρόσθια μεταξύ της ξιφοειδούς απόφυσης και του στέρνου και οπίσθια μεταξύ του τελικού άκρου του θωρακικού κλωβού και των

οπίσθιων λαγόνιων ακανθών, περιφέρεια στο επίπεδο των λαγόνιων ακάνθων, οπίσθια διαμέτρων των λαγόνιων ακάνθων, περιφέρεια ισχίων και περιφέρεια γόνατος. Όλες οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν από τον ίδιο εξειδικευμένο τεχνικό, ο οποίος δεν γνώριζε την κατάσταση των ασθενών.

### **Σπιρομέτρηση**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση από τον ίδιο εξειδικευμένο τεχνικό, με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμου σπιρομέτρου (Master Screen, Erich Jaeger GmbH, Wuerzburg, Germany) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATS (201). Όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ και άσθμα υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση πριν από την χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου και 20 λεπτά της ώρας μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου.

### **Κατάταξη των ασθενών με άσθμα και ΧΑΠ**

Οι ασθενείς με άσθμα κατατάχθηκαν σε δύο ομάδες, ως ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα και ασθενείς με SRA σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATS και της GINA (76, 214, 215).

Οι ασθενείς με ΧΑΠ ταξινομήθηκαν με βάση τα στάδια της νόσου σύμφωνα με τον FEV<sub>1</sub>, όπως αναφέρεται στις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD (Στάδιο I – ηπίου βαθμού ΧΑΠ, FEV<sub>1</sub> ≥80.0% της προβλεπόμενης τιμής; Στάδιο II – μετρίου βαθμού ΧΑΠ, 50.0%≤FEV<sub>1</sub><80.0% της προβλεπόμενης τιμής; Στάδιο III – σοβαρού βαθμού ΧΑΠ, 30.0%≤FEV<sub>1</sub><50.0% της προβλεπόμενης τιμής; Σταδίου IV – πολύ σοβαρού βαθμού ΧΑΠ, FEV<sub>1</sub>≤30.0% της προβλεπόμενης τιμής or FEV<sub>1</sub> <50.0% της προβλεπόμενης τιμής με συνυπάρχουσα αναπνευστική ανεπάρκεια) (39).

## Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των μεταβλητών που ελέγχθηκαν καταχωρήθηκαν σε φύλλα εργασίας των υπολογιστικών προγραμμάτων και αναλύθηκαν με τη χρήση διαφορετικών στατιστικών δοκιμών. Οι τιμές των μεταβλητών ελέγχθηκαν ως προς το είδος της κατανομής που ακολουθούσαν με τη δοκιμασία D'Agostino-Pearson. Όσα δεδομένα ακολουθούν κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέσος όρος  $\pm$  τυπική απόκλιση, ενώ όσα δεδομένα δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή ως διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>-75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση).

Οι συγκρίσεις των μέσων όρων και των διαμέσων τιμών των μεταβλητών στις δύο ομάδες ασθενών έγιναν με τη χρήση του Student's t-test για ανεξάρτητα δείγματα ή του Mann-Whitney U test για δεδομένα με κανονική και μη κανονική κατανομή, αντίστοιχα. Οι συγκρίσεις μεταξύ των μέσων όρων και των διαμέσων τιμών τριών ή περισσότερων μεταβλητών πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση μονόπλευρης ανάλυσης της διακύμανσης (one way analysis of variance, ANOVA) ή δοκιμασίας Kruskal-Wallis για δεδομένα με κανονική και μη κανονική κατανομή ακολουθούμενες από τις κατάλληλες post-hoc αναλύσεις (Bonferroni ή Dunn's, αντίστοιχα).

Για τον προσδιορισμό της συσχέτισης για δεδομένα με κανονική και μη κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης κατά Pearson και Spearman, αντίστοιχα.

Με τη χρήση πολλαπλής λογιστική ανάλυσης παλινδρόμησης (Multiple logistic regression analysis) δημιουργήθηκε μοντέλο πρόβλεψης του FFMI, με εξαρτημένη μεταβλητή τον FFMI και το φύλο, την ηλικία, την καπνισματική συνήθεια, την δοσολογία των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και την κατηγορία του άσθματος (ήπιο-μέτριο άσθμα ή SRA) ως ανεξάρτητες μεταβλητές. Επιπλέον,

χρησιμοποιήθηκε προοδευτική πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης (Stepwise multiple linear regression analysis) για τον προσδιορισμό εξίσωσης πρόβλεψης της FFM των ασθενών με άσθμα, με τη χρήση των μετρήσεων των δερματικών πτυχών και των ανθρωπομετρικών παραμέτρων ως ανεξάρτητων μεταβλητών.

Όλες οι στατιστικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95% και διαφορές με συντελεστή  $p < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η ανάλυση των στοιχείων, όπως και η δημιουργία των θηκογραμμάτων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση των προγραμμάτων για ηλεκτρονικό υπολογιστή GraphPad Prism 5 (GraphPad Software Inc, La Jolla, CA, USA) και SPSS 16 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).



## Αποτελέσματα

Στην μελέτη συμμετείχαν συνολικά, 213 ασθενείς που κατατάχθηκαν σε τρεις ομάδες : 70 υγιείς καπνιστές, 71 ασθενείς με ΧΑΠ και 72 ασθενείς με άσθμα.

Τα δημογραφικά στοιχεία κάθε ομάδας παρουσιάζονται στον Πίνακα 12.

**Πίνακας 12.** Δημογραφικά στοιχεία των ομάδων της μελέτης

	Υγιείς καπνιστές (n=70)	Ασθενείς με ΧΑΠ (n=71)	Ασθενείς με άσθμα (n=72)
Άνδρες/Γυναίκες	58/12	49/22	18/54
Ηλικία (έτη)	56 (49-69)	70 (65-77)	61.5 (51-73.5)
Καπνισματική συνήθεια			
Ενεργοί καπνιστές	48 (68.6%)	26 (36.6%)	3 (4.2%)
Πρώην καπνιστές	22 (31.4%)	45 (63.4%)	3 (4.2%)
Μη καπνιστές	0	0	66 (91.6%)
PYS	40 (22-60)	65 (50-90)	30 (20-40)
FEV <sub>1</sub> (%)	97.7 ± 11.8	57.1 ± 8.6	88.0 ± 18.7
FVC (%)	98.1 ± 12.5	76.0 ± 19.0	93.6 ± 16.7
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	79.4 ± 4.9	57.7 ± 11.3	74.3 ± 11.8
PEF (%)	89.6 ± 19.6	57.7 ± 20.6	75.6 ± 20.2
FEF <sub>25-75</sub> (%)	85.6 ± 25.7	28.1 ± 14.9	59.4 ± 32.6
BW (kg)	85.0 (75.0-92.0)	79.0 (70.0-90.0)	86.5 (75.0-98.5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28.5 (26.5-31.1)	27.0 (25.2-30.9)	33.2 (29.1-36.3)
FM (kg)	19.2 (16.8-22.3)	18.5 (12.7-23.8)	36.2 (23.3-47.9)
FMI (kg/m <sup>2</sup> )	6.7 (5.4-7.8)	6.5 (4.6-8.2)	14.8 (8.8-17.8)
FFM (kg)	65.3 (61.1-72.0)	58.1 (54.1-67.4)	48.5 (44.3-57.8)
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.1 (20.3-23.5)	20.7 (19.0-23.7)	18.8 (17.9-20.7)

Οι τιμές αναφέρονται ως μέσος όρος ± τυπική απόκλιση ή διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>-75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση) για δεδομένα με ή χωρίς κανονική κατανομή, αντίστοιχα

PYS: Pack-years (Πακέτα-έτη), FEV<sub>1</sub>: Force Expiratory Volume in the 1<sup>st</sup> second (Δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο 1<sup>ο</sup> δευτερόλεπτο), FVC: Forced Vital Capacity (Δυναμική ζωτική χωρητικότητα), PEF: Peak Expiratory Flow (Μέγιστη εκπνευστική ροή), FEF<sub>25-75</sub>: Forced mid-Expiratory Flow (Μέσο-εκπνευστική ροή, BW: Body Weight (Βάρος σώματος), BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), FM: Fat Mass (Μάζα λίπους), FMI: Fat Mass Index (Δείκτης μάζας λίπους), FFM: Fat Free Mass (Μάζα ελεύθερη λίπους), FFMI: Fat Free Mass Index (Δείκτης μάζας ελεύθερης λίπους)

Από τη μελέτη των στοιχείων του Πίνακα 12 διαπιστώνεται ότι οι καπνιστές και οι ασθενείς με ΧΑΠ σε μεγαλύτερο ποσοστό ήταν άνδρες, ενώ η ομάδα των ασθενών με άσθμα αποτελούταν κυρίως από γυναίκες. Οι ασθενείς με άσθμα είχαν υψηλότερες τιμές BMI, FM και δείκτη μάζας λίπους (Fat mass index, FMI) .

Στον Πίνακα 13 παρουσιάζεται η θρεπτική κατάσταση της κάθε ομάδας ασθενών, όπως αυτή προσδιορίστηκε με βάση όσα καταγράφηκαν στο ερωτηματολόγιο FFQ.

**Πίνακας 13.** Τροφές που καταναλώνονται σε κάθε ομάδα (σε γεύματα/εβδομάδα)

	Υγιείς καπνιστές	Ασθενείς με ΧΑΠ	Ασθενείς με άσθμα	p-value
Κρέας μόσχου	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-2)	0.856
Χοιρινό κρέας	1 (1-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.394
Κοτόπουλο	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (0-2)	0.056
Ψάρι	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0.503
Αυγό	1 (1-3)	1 (0-2)	1 (0-2)	0.128
Ψωμί και δημητριακά	7 (3-7)	7 (5-7)	7 (6-7)	0.108
Ζυμαρικά και ρύζι	2 (1-3)	2 (1-3)	3 (1-4)	0.677
Πατάτες	2 (2-3)	2 (1-3)	3 (1-3)	0.338
Λαχανικά	7 (4.5-7)	7 (4.5-7)	7 (5-7)	0.575
Φρούτα και χυμοί	6 (4-7)	5 (3-7)	5 (4-7)	0.999
Πλήρη γαλακτοκομικά	2 (0-4.5)	5 (0-7)	5 (0-7)	0.213
Γαλακτοκομικά χαμηλά σε λιπαρά	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0.474
Κίτρινο τυρί	1 (0-4)	0 (0-2)	0 (0-3)	0.079
Λευκό τυρί	6 (4-7)	4.5 (3-7)	5 (4-7)	0.150
Όσπρια	5 (3-5.5)	4 (2-5)	5 (3-6)	0.269
Γλυκά	1 (0-3)	1 (0-2)	2 (1-3)	0.157

Οι τιμές αναφέρονται ως διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>-75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση)

Τα αποτελέσματα της σύγκριση των τιμών των παραμέτρων που αναφέρονται στον Πίνακα 13 δείχνουν ότι η θρεπτική κατάσταση όλων των ασθενών, ανεξάρτητα από την ομάδα που κατατάχθηκαν, ήταν παρόμοια και η διατροφή των ασθενών ήταν παρόμοια. Επίσης, από το τελευταίο προκύπτει ότι οι ασθενείς όλων των ομάδων είχαν παρεμφερείς διατροφικές συνήθειες και δεν είχαν στατιστικά σημαντικά ιδιαίτερη προτίμηση σε ειδικές τροφές.

### Σύσταση του σώματος σε υγιείς καπνιστές και ασθενείς με ΧΑΠ και άσθμα

Στους Πίνακες 14, 15 και 16 παρουσιάζονται οι τιμές των παραμέτρων της σύστασης του σώματος που ελέγχθηκαν στην ομάδα των καπνιστών και ειδικότερα στις υποομάδες των ενεργών και των πρώην καπνιστών, στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ και στις υποομάδες των σταδίων της νόσου και στην ομάδα των ασθενών με άσθμα και στις υποομάδες με ήπιο-μέτριο άσθμα και SRA.

**Πίνακας 14.** Παράμετροι της σύστασης του σώματος σε ενεργούς και πρώην καπνιστές

	Πρώην καπνιστές (n=22)	Ενεργοί καπνιστές (n=48)	p-value
BW (kg)	90.0 (80.0-92.0)	83.0 (71.3-89.3)	<b>0.038</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.1 (27.5-33.8)	27.3 (26.1-29.8)	<b>0.003</b>
FM (kg)	20.4 (17.2-23.2)	19.1 (15.8-21.7)	0.235
FMI (kg/m <sup>2</sup> )	6.9 (5.8-8.0)	6.5 (5.0-7.6)	0.194
FFM (kg)	68.0 (62.7-75.8)	65.0 (59.4-71.8)	0.143
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.5 (21.7-26.9)	21.7 (20.0-23.0)	<b>0.008</b>

Οι τιμές αναφέρονται ως διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>-75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση)

Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τις στατιστικά σημαντικές διαφορές

BW: Body Weight (Βάρος σώματος), BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), FM: Fat Mass (Μάζα λίπους), FMI: Fat Mass Index (Δείκτης μάζας λίπους), FFM: Fat Free Mass (Μάζα ελεύθερη λίπους), FFMI: Fat Free Mass Index (Δείκτης μάζας ελεύθερης λίπους)

**Πίνακας 15.** Παράμετροι της σύστασης του σώματος σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με τα στάδια της νόσου κατά GOLD

	Στάδιο I (n=9)	Στάδιο II (n=32)	Στάδιο III (n=19)	Στάδιο IV (n=11)	p-value
BW (kg)	92.0 (78.0-105.0)	79.0 (70.0-89.3)	75.0 (66.0-80.0)	76.0 (67.0-83.0)	0.073
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30.9 (26.8-34.3)	27.0 (25.2-30.3)	26.0 (24.8-29.4)	26.6 (23.4-28.9)	0.179
FM (kg)	18.1 (12.4-22.8)	18.3 (13.2-22.8)	16.1 (11.2-23.3)	24.0 (12.5-26.9)	0.619
FMI (kg/m <sup>2</sup> )	6.2 (4.4-7.3)	6.4 (4.8-8.1)	5.7 (4.1-9.2)	8.2 (4.4-9.4)	0.586
FFM (kg)	74.6 (63.8-79.7)	58.5 (54.6-67.8) <sup>^</sup>	57.1 (53.6-62.9) <sup>^</sup>	55.1 (48.8-57.7) <sup>^</sup>	<b>0.002</b>
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.4 (22.1-26.9)	20.8 (19.4-23.8)	20.6 (19.3-22.8)	18.8 (17.8-20.1) <sup>^</sup>	<b>0.004</b>

Οι τιμές αναφέρονται ως διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>-75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση)

<sup>^</sup>Υποδεικνύει τη στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με το Στάδιο I

Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τις στατιστικά σημαντικές διαφορές

BW: Body Weight (Βάρος σώματος), BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), FM: Fat Mass (Μάζα λίπους), FMI: Fat Mass Index (Δείκτης μάζας λίπους), FFM: Fat Free Mass (Μάζα ελεύθερη λίπους), FFMI: Fat Free Mass Index (Δείκτης μάζας ελεύθερης λίπους)

**Πίνακας 16.** Παράμετροι της σύστασης του σώματος σε ασθενείς με άσθμα σε σχέση με τα στάδια της νόσου

	Ήπιο-μέτριο άσθμα (n=48)	SRA (n=24)	p-value
BW (kg)	83.0 (69.3-89.5)	97.0 (87.0-103.8)	<b>&lt;0.001</b>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	31.2 (27.3-34.0)	35.0 (34.6-37.4)	<b>&lt;0.001</b>
FM (kg)	26.1 (22.3-37.4)	48.3 (41.7-54.3)	<b>&lt;0.001</b>
FMI (kg/m <sup>2</sup> )	9.7 (7.6-14.9)	17.3 (16.8-19.4)	<b>&lt;0.001</b>
FFM (kg)	49.9 (43.1-65.6)	48.2 (44.7-49.5)	0.199
FFMI (kg/m <sup>2</sup> )	19.5 (18.4-21.5)	18.0 (17.3-18.3)	<b>&lt;0.001</b>

Οι τιμές αναφέρονται ως διάμεση τιμή (25<sup>η</sup>-75<sup>η</sup> εκατοστιαία θέση)

Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τις στατιστικά σημαντικές διαφορές

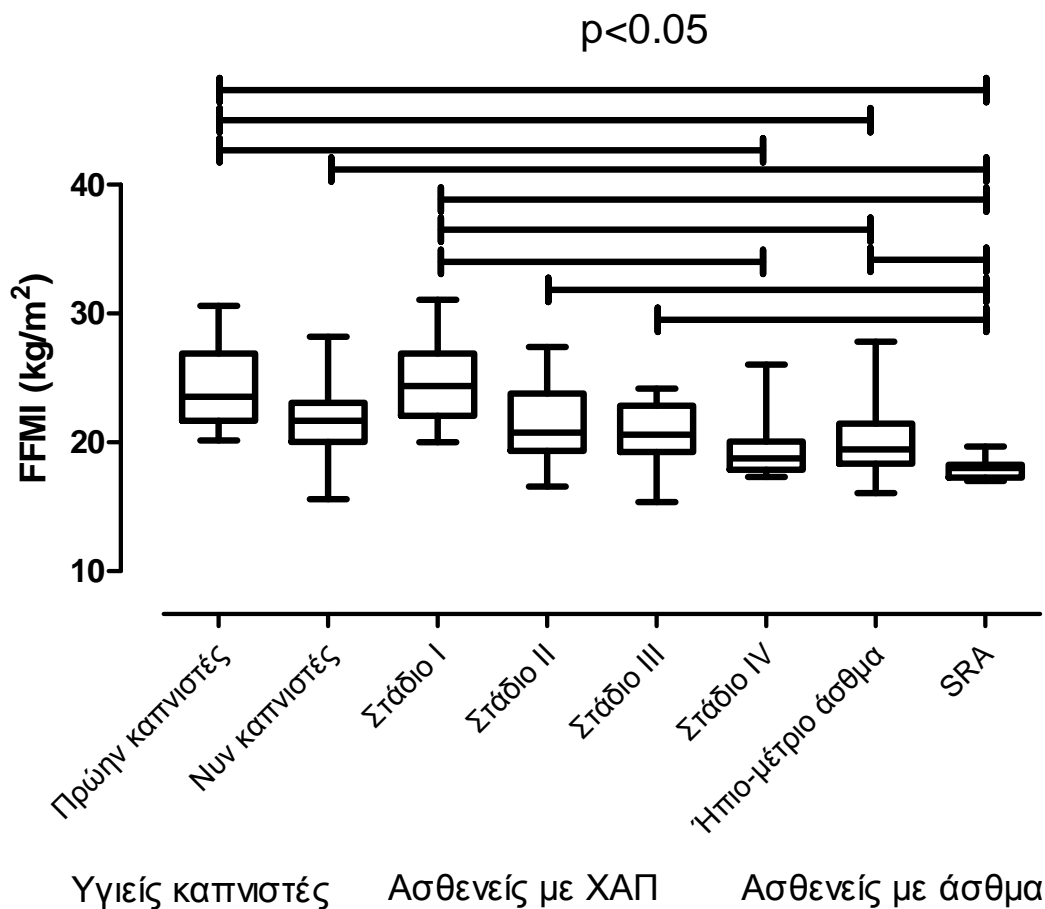
SRA: Severe Refractory Asthma (Σοβαρό άσθμα ανθιστάμενο στη θεραπεία), BW: Body Weight (Βάρος σώματος), BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), FM: Fat Mass (Μάζα λίπους), FMI: Fat Mass Index (Δείκτης μάζας λίπους), FFM: Fat Free Mass (Μάζα ελεύθερη λίπους), FFMI: Fat Free Mass Index (Δείκτης μάζας ελεύθερης λίπους)

Από τη μελέτη των στοιχείων του Πίνακα 14 διαπιστώνεται ότι στην ομάδα των υγιών καπνιστών, οι πρώην καπνιστές είχαν υψηλότερη διάμεση τιμή σωματικού βάρους, BMI και FFMI, οι οποίες διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τις αντίστοιχες των ενεργών καπνιστών.

Οι ασθενείς με πολύ σοβαρού βαθμού ΧΑΠ (Στάδιο IV) (Πίνακας 15) είχαν χαμηλότερη διάμεση τιμή της FFM και του FFMI, σε σχέση με τους ασθενείς που έπασχαν από ΧΑΠ διαφορετικών σταδίων. Η διάμεση τιμή της FFM των ασθενών με ΧΑΠ σταδίου I είναι η μεγαλύτερη και διαφέρει στατιστικά σημαντικά ( $p=0.002$ ) από τις αντίστοιχες των ασθενών στα στάδια II, III και IV της νόσου, οι οποίες όμως δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους. Όσον αφορά την διάμεση τιμή του FFMI, η μεγαλύτερη τιμή παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΑΠ που βρίσκονται στο στάδιο I της νόσου, ενώ στα στάδια II, III και IV η τιμή προοδευτικά μειώνεται. Η τιμή του σταδίου IV διαφέρει στατιστικά σημαντικά ( $p<0.004$ ) από αυτή του σταδίου I, ενώ μεταξύ των υπολοίπων δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά.

Όσον αφορά τα στοιχεία που παρουσιάζονται στον Πίνακα 16 και αφορούν τους ασθενείς με άσθμα, διαπιστώνεται ότι οι ασθενείς με SRA είχαν υψηλότερες διάμεσες τιμές στον BMI, την FM και τον FMI, οι οποίες διαφέρουν στατιστικά σημαντικά από τις αντίστοιχες των ασθενών με ήπιο-μέτριο άσθμα ( $p<0.001$ ), όπως και χαμηλότερη διάμεση τιμή του FFMI, η οποία διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την αντίστοιχη των ασθενών με ήπιο-μέτριο άσθμα ( $p<0.001$ ).

Οι διαφορές στις τιμές του FFMI σε όλες τις υποομάδες των ασθενών απεικονίζονται με μορφή θηκογραμμάτων στο Σχήμα 8.



**Σχήμα 8.** Σύγκριση των τιμών FFMI στις υποομάδες των ασθενών

Από τα στοιχεία του Σχήματος 8 διαπιστώνεται ότι οι ασθενείς με SRA είχαν την χαμηλότερη διάμεση τιμή του FFMI, η οποία διέφερε στατιστικά σημαντικά από τις αντίστοιχες των ενεργών και πρώην υγίων καπνιστών, όπως επίσης και των ασθενών με ΧΑΠ σταδίου I, II και III και των ασθενών με ήπιο-μέτριο άσθμα. Η διάμεση τιμή του FFMI των ασθενών με SRA δεν διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την αντίστοιχη των ασθενών με ΧΑΠ σταδίου IV.

## Δείκτες πρόβλεψης του δείκτη FFMI στους ασθενείς με άσθμα

Στον Πίνακα 17 παρουσιάζεται ο βαθμός επίδρασης συγκεκριμένων παραμέτρων στη διαμόρφωση της τιμής του FFMI στους ασθενείς με άσθμα.

**Πίνακας 17.** Παράμετροι που σχετίζονται με τον δείκτη FFMI στους ασθενείς με άσθμα

	<b>B*</b>	<b>SE</b>	<b>Beta<sup>#</sup></b>	<b>95% CI for B</b>	<b>p-value</b>
Φύλο	2.011	0.907	0.309	0.195, 3.828	<b>0.031</b>
Ηλικία	-0.094	0.031	-0.383	-0.156, -0.032	<b>0.004</b>
Καπνισματική συνήθεια	0.976	1.042	0.123	-1.111, 3.064	0.353
Δοσολογία εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς	-0.001	0.001	-0.218	-0.002, 0.000	0.111
Στάδιο <sup>a</sup>	-1.836	0.817	-0.322	-3.471, -0.201	<b>0.028</b>

\*Μη σταθμισμένοι συντελεστές, SE: Standard Error (τυπικό σφάλμα), <sup>#</sup>Σταθμισμένοι συντελεστές, CI: Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης)

Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τους στατιστικά σημαντικούς συντελεστές

Στάδιο<sup>a</sup>: Ήπιο-μέτριο άσθμα ή SRA

Από την ανάλυση των αποτελεσμάτων του μοντέλου που δημιουργήθηκε με πολλαπλή λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης διαπιστώνεται ότι οι παράμετροι που επηρεάζουν στατιστικά σημαντικά την διαμόρφωση της τιμής του FFMI είναι το φύλο, η ηλικία και η βαρύτητα του άσθματος. Αντίθετα η καπνισματική συνήθεια και η ημερήσια δόση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών δεν είναι παράγοντες που επηρεάζουν την διαμόρφωση της τιμής του δείκτη αυτού σε ασθενείς με άσθμα. Το μοντέλο που διαμορφώθηκε σε περίπτωση μη στάθμισης των παραγόντων είναι ικανό να προβλέψει την τιμή του FFMI περίπου κατά 36.2 % ( $R^2$ : 0.362) ενώ όταν γίνει στάθμιση των παραγόντων το ποσοστό πρόβλεψης μειώνεται στο 30.7% (σταθμισμένο  $R^2$ : 0.307).

Στην ομάδα των ασθενών με άσθμα έγινε υπολογισμός του συντελεστή συσχέτισης μεταξύ των τιμών των μετρήσεων των δερματικών πτυχών σε διαφορετικά σημεία του σώματος, όπως και των ανθρωπομετρικών παραμέτρων και της τιμής του FFMI. Από τα αποτελέσματα του υπολογισμού διαπιστώνεται ότι στους ασθενείς με άσθμα ο FFMI παρουσιάζει στατιστικά σημαντική ασθενή συσχέτιση με την τιμή της δερματικής πτυχής της ωμοπλάτης ( $r=0.354$ ,  $P=0.004$ ), της δερματικής πτυχής στην μασχαλαία χώρα ( $r=0.335$ ,  $P=0.007$ ), της περιφέρειας του λαιμού ( $r=0.268$ ,  $P=0.039$ ) και της περιφέρειας γόνατος ( $r=0.314$ ,  $P=0.025$ ) και στατιστικά σημαντική μέτρια συσχέτιση με την τιμή της περιφέρειας μέσης ( $r=0.417$ ,  $P=0.001$ ) και της οπίσθιας διαμέτρου των λαγόνιων ακάνθων ( $r=0.411$ ,  $P=0.002$ ).

Στον Πίνακα 18 παρουσιάζεται ο βαθμός επίδρασης των ανθρωπομετρικών παραμέτρων στη διαμόρφωση της τιμής της FFM στους ασθενείς με άσθμα.

**Πίνακας 18.** Ανθρωπομετρικοί παράμετροι που συμβάλλουν στη διαμόρφωση της εξίσωσης υπολογισμού της FFM στους ασθενείς με άσθμα

	<b>B*</b>	<b>SE</b>	<b>Beta<sup>#</sup></b>	<b>95% CI for B</b>	<b>p-value</b>
Βάρος (kg)	0.275	0.045	0.519	0.171, 0.379	<b>&lt;0.001</b>
Ύψος (cm)	0.176	0.026	0.575	0.116, 0.236	<b>&lt;0.001</b>
Δερματικές πτυχές (cm)					
Κοιλιακής χώρας	0.327	0.030	0.278	0.258, 0.397	<b>&lt;0.001</b>
Γαστροκνημίας	-0.265	0.097	-0.102	-0.489, -0.042	<b>0.026</b>
Ανθρωπομετρικές παράμετροι (cm)					
Οπίσθια διάμετρος των λαγόνιων ακάνθων	-0.266	0.075	-0.258	-0.440, -0.093	<b>0.008</b>

\*Μη σταθμισμένοι συντελεστές, SE: Standard Error (τυπικό σφάλμα), <sup>#</sup>Σταθμισμένοι συντελεστές, CI: Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης)

Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τους στατιστικά σημαντικούς συντελεστές



Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται στον Πίνακα 18 προκύπτουν μετά από προοδευτική πολλαπλή γραμμική ανάλυση παλινδρόμησης, προκειμένου να διαμορφωθεί η εξίσωση του μοντέλου, έτσι ώστε να προβλεφθεί όσο το δυνατό ακριβέστερα η τιμή της FFM σε ασθενείς με άσθμα. Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα του υπολογισμού, όπως αυτά παρουσιάζονται στον Πίνακα 18 διαπιστώνεται ότι η τιμή της FFM είναι δυνατό να υπολογιστεί αφού ληφθούν υπόψη οι τιμές των μετρήσεων του σωματικού βάρους, του ύψους, της δερματικής πτυχής της κοιλιακής χώρας, της γαστροκνημίας και της οπίσθιας διαμέτρου των λαγόνιων ακάνθων. Το μοντέλο που δημιουργήθηκε είναι εξαιρετικά ακριβές διότι σε περίπτωση μη σταθμισμένου δείγματος είναι σε θέση να προβλέψει την τιμή του δείκτη σε ποσοστό 99,9% (μη σταθμισμένο  $R^2$ : 0.999) και σε σταθμισμένο δείγμα σε ποσοστό 99,8% (σταθμισμένο  $R^2$ : 0.998).

## Συζήτηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι σε ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς την ύπαρξη άλλων νοσημάτων, το μεταβολικό σύνδρομο διαγιγνώσκεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που βρίσκονται στα αρχικά στάδια της νόσου (στάδια I και II). Παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο ήταν νεότεροι σε ηλικία, είχαν καλύτερη αναπνευστική λειτουργία, όπως διαπιστώθηκε από την υψηλή τιμή του FEV<sub>1</sub> και εμφάνιζαν τάση για καλύτερη ποιότητα ζωής, με βάση τα αποτελέσματα του SGRQ, εντούτοις η συγκέντρωση της λεπτίνης στον ορό του αίματος και ο δείκτης HOMA, ο οποίος εκφράζει την αντίσταση στην ινσουλίνη, ακόμη και μετά από την κατάλληλη στάθμιση ήταν μεγαλύτεροι. Το τελευταίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι σε αυτούς τους ασθενείς οι συστηματικές επιπλοκές της νόσου είναι εντονότερες, σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο.

Επίσης, διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν διαφορές στη σύσταση του σώματος μεταξύ των ομάδων των υγιών καπνιστών και των ασθενών με ΧΑΠ και των ασθενών με άσθμα, χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα. Διαφορές όμως στη σύσταση του σώματος παρατηρήθηκαν και μεταξύ των υποομάδων των ομάδων που αναφέρθηκαν. Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με SRA είχαν μικρότερη τιμή FFMI, σε σχέση με τους ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα, παρά τις υψηλότερες τιμές BMI και FMI που διαπιστώθηκαν στους πρώτους. Η τιμή του FFMI στους ασθενείς με SRA ήταν μικρότερη από την αντίστοιχη στους ενεργούς και πρώην καπνιστές και όμοια με εκείνη που προσδιορίστηκε στους ασθενείς με ΧΑΠ πολύ σοβαρού βαθμού (στάδιο IV). Επίσης, το φύλο, η ηλικία και η παρουσία SRA ήταν οι μοναδικοί ανεξάρτητοι παράγοντες που επηρεάζουν την τιμή πρόβλεψης του

FFMI στους ασθενείς με άσθμα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογιστικής ανάλυσης παλινδρόμησης.

Στην παρούσα μελέτη, ο συνολικός επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν 21%, ενώ το μεταβολικό σύνδρομο διαγιγνώσκονταν συχνότερα στους ασθενείς που βρίσκονταν στα στάδια I και II, ενώ ο επιπολασμός του συνδρόμου μειώνεται στο 10% στους ασθενείς με ΧΑΠ που βρίσκονται στα στάδια III και IV. Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου που διαπιστώθηκε στον πληθυσμό που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη ήταν αντίστοιχος με τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου που διαπιστώθηκε στην μελέτη NHANES III, η οποία διενεργήθηκε σε άνδρες αντίστοιχης ηλικίας και ανέρχονταν στο 24%. Ωστόσο στην μελέτη αυτή υπήρχαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά τον επιπολασμό του μεταβολικού συνδρόμου μεταξύ των ηλικιακών ομάδων αλλά και των εθνολογικών ομάδων (73). Αντίθετα οι Watz και συν. έδειξαν ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε έναν πληθυσμό ασθενών με ΧΑΠ ήταν 47.5% (195). Η διαφορά ανάμεσα στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και της μελέτης των Watz και συν. πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός, ότι στην παρούσα μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με καρδιαγγειακό νόσημα, ενώ στον πληθυσμό που μελετήθηκε από τον Watz και συν. το μοναδικό κριτήριο αποκλεισμού από την μελέτη ήταν τα κλινικά σημεία οξείας καρδιακής ανεπάρκειας (216). Ωστόσο, η κατανομή του μεταβολικού συνδρόμου, σε σχέση με το στάδιο της ΧΑΠ που διαπιστώθηκε στη μελέτη των Watz και συν. ήταν παρόμοια με την αντίστοιχη της παρούσας μελέτης, με το σύνδρομο να είναι λιγότερο συχνό σε ασθενείς που κατατάσσονται στο στάδιο III της νόσου (195).

Η ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ΧΑΠ διερευνήθηκε και σε δύο άλλες μελέτες τα αποτελέσματα των οποίων ήταν αντικρουόμενα. Οι Marquis

και συν. ανέδειξαν ότι ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν 47%. Ωστόσο η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι συμμετείχαν σε πρόγραμμα καρδιοπνευμονικής αποκατάστασης και περιελάμβανε ασθενείς με καρδιαγγειακό νόσημα (217). Στη δεύτερη μελέτη διερευνήθηκε η ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου σε παχύσαρκους και μη παχύσαρκους ασθενείς με ΧΑΠ. Θα πρέπει να τονιστεί το γεγονός ότι στη μελέτη αυτή κανένας από τους μη παχύσαρκους ασθενείς με ΧΑΠ δεν πληρούσε τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου, σε αντίθεση με το 50% των παχύσαρκων ασθενών, οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου (218). Σε πρόσφατη ανάλυση της Guangzhou Biobank Cohort στην Κίνα, ο συνολικός επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με απόφραξη των αεραγωγών, ήταν 22.6%, ενώ ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου στον γενικό πληθυσμό ήταν 20% (219). Τα αντιφατικά αποτελέσματα των παραπάνω μελετών υποστηρίζουν την ανάγκη για τη διενέργεια μεγάλων επιδημιολογικών μελετών σε καλά καθορισμένους πληθυσμούς ασθενών με ΧΑΠ, έτσι ώστε να προσδιοριστεί ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου σε αυτούς τους ασθενείς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό.

Η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να επηρεάσει την πορεία της νόσου. Η σύσταση του σώματος, εκφρασμένη είτε ως BMI είτε ως FFMI, έχει δειχθεί ότι στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι δυνατό να αξιοποιηθεί για την πρόβλεψη της θνητότητας (160, 162). Οι Mannino και συν. σε πρόσφατη μελέτη διερεύνησαν τις αιτίες θανάτου των ασθενών με ΧΑΠ σε σχέση με το στάδιο της νόσου. Σε αυτή τη μελέτη, οι αιτίες θανάτου που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα επικρατούσαν στους ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου I και II, ενώ στα στάδια III και IV της νόσου, επικρατούσαν οι αιτίες θανάτου που σχετίζονται με το

αναπνευστικό σύστημα (220). Σε άλλη μελέτη διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακό νόσημα σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν υψηλότερος σε ασθενείς 40 έως 65 ετών σε σχέση με ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (221). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποστηρίζουν περαιτέρω τα παραπάνω ευρήματα, καθώς διαπιστώθηκε ότι το μεταβολικό σύνδρομο ήταν συχνότερο σε ασθενείς με ΧΑΠ που βρίσκονταν στο στάδιο I και II της νόσου και σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 65 ετών. Εφόσον η συνύπαρξη της ΧΑΠ και μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται με αυξημένη συστηματική φλεγμονή και φυσική αδράνεια, (195) οι ασθενείς αυτοί έχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης καρδιαγγειακού επεισοδίου. Το τελευταίο μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα από καρδιαγγειακά επεισόδια στα αρχικά στάδια της νόσου και στους νεότερους σε ηλικία ασθενείς με ΧΑΠ.

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στις τιμές των παραμέτρων αξιολόγησης της αναπνευστικής λειτουργίας μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών με ΧΑΠ. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο εμφάνιζαν μεγαλύτερου βαθμού υπερδιάταση των πνευμόνων (όπως αυτή εκφράζεται από την χαμηλή τιμή του λόγου IC/TLC) και παγίδευση αέρα (όπως εκφράζεται από την υψηλή τιμή του λόγου RV/TLC) καθώς επίσης και από μειωμένη διαχυτική ικανότητα (όπως εκφράζεται από την μειωμένη τιμή της  $DL_{CO}$ ). Οι διαφορές αυτές πιθανόν να σχετίζονται με την παρουσία εντονότερου βαθμού ΧΑΠ, αλλά μπορεί και να είναι ενδεικτικές της παρουσίας εμφυσήματος στους ασθενείς αυτούς. Σε προηγούμενες μελέτες, οι ασθενείς με εμφύσημα είχαν επιδεινωμένες λειτουργικές παραμέτρους, μειωμένες τιμές BMI και FFMI, υψηλότερη τιμή του δείκτη BODE και χειρότερη ποιότητα ζωής (222, 223). Παρά το γεγονός ότι στην παρούσα μελέτη δεν υπάρχουν στοιχεία, όσον αφορά την παρουσία

εμφυσηματος, μετά από αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (High resolution computerized tomography, HRCT), η ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο προσομοιάζει με τον εμφυσηματικό φαινότυπο της νόσου. Με βάση τις παραπάνω παρατηρήσεις, οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο πιθανώς αντιπροσωπεύουν τους ασθενείς με ηπιότερη νόσο χωρίς την επικράτηση εμφυσηματος.

Όσον αφορά τις συγκεντρώσεις των ορμονών του λιπώδους ιστού στον ορό του αίματος, στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο διαπιστώθηκε σημαντικά υψηλότερη συγκέντρωση λεπτίνης και χαμηλότερη συγκέντρωση αδιπονεκτίνης. Από άλλους ερευνητές έχει διαπιστωθεί αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης στην κυκλοφορία σε ασθενείς με σταθερή νόσο (198) καθώς και αυξημένος λόγος λεπτίνης/αδιπονεκτίνης στην έναρξη παρόξυνσης της ΧΑΠ ευρήματα που σχετίζονται με την συνυπάρχουσα έκρηξη της φλεγμονώδους αντίδρασης (199). Στην παρούσα μελέτη, στους ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο διαπιστώθηκε διαταραχή της ομοιοστασίας της λεπτίνης και της αδιπονεκτίνης, με αυξημένη τη συγκέντρωση της λεπτίνης και μειωμένη αυτή της αδιπονεκτίνης. Δεδομένης της σχέσης του λίπους του σώματος και της συγκέντρωσης της λεπτίνης/αδιπονεκτίνης, (224) αυτή η διαταραχή της ομοιοστασίας στους ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στην παρουσία της παχυσαρκίας. Εντούτοις, η διαφορά στη συγκέντρωση της λεπτίνης παρέμεινε ακόμη και μετά από στάθμιση ως προς τον BMI, την ηλικία, την καπνισματική συνήθεια και τον FEV<sub>1</sub>, γεγονός που δηλώνει ότι η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου μπορεί να σχετίζεται με πιο σύνθετες μεταβολικές μεταβολές σε αυτούς τους ασθενείς, παρά το γεγονός ότι παρουσιάζουν ηπιότερη ΧΑΠ.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο παρουσιάζουν αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων ερευνητών που διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο πάσχουν από αντίσταση στην ινσουλίνη (70). Από ερευνητές διατυπώθηκε η άποψη ότι η παρουσία φλεγμονωδών κυτταροκινών και αδιποκινών αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης μεταβολικού συνδρόμου στους παχύσαρκους και μη παχύσαρκους ενήλικες (225). Επιπρόσθετα έχειδειχθεί ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς υποξαιμία εμφανίζουν μεγαλύτερου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη, σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (226). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν μεγαλύτερη αντίσταση στην ινσουλίνη, σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο εμφανίζουν σοβαρότερη ΧΑΠ. Το γεγονός ότι η σχέση της αντίστασης στην ινσουλίνη και του μεταβολικού συνδρόμου παραμένει ακόμη και μετά από τις κατάλληλες σταθμίσεις, συμπεριλαμβανομένης και της βαρύτητας της νόσου και του BMI, δηλώνει ότι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου αντιπροσωπεύει σημαντικό παράγοντα για την ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη στους ασθενείς με ΧΑΠ, η οποία πιθανώς να σχετίζεται με αυξημένη φλεγμονώδη απάντηση στους ασθενείς αυτούς (195).

Ένας πιθανός περιορισμός της μελέτης είναι το γεγονός ότι η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιαγγειακού νοσήματος, αρρυθμίας, καρδιακής ανεπάρκειας, σακχαρώδους διαβήτη και οστεοπόρωσης σε σχέση με άτομα που δεν πάσχουν από ΧΑΠ (227). Σε μία ανάλυση ομάδων η οποία πραγματοποιήθηκε σε

322 ασθενείς με ΧΑΠ, η παρουσία συνυπαρχόντων νοσημάτων αποτελούσε σημαντικό παράγοντα για τον χαρακτηρισμό του φαινοτύπου της ΧΑΠ (228). Επίσης, έχει προταθεί ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και καρδιακή νόσο έχουν βαρύτερη νόσο, χειρότερη ποιότητα ζωής και χρησιμοποιούν περισσότερο τις υπηρεσίες υγείας (229). Η παρουσία συστηματικής φλεγμονής μπορεί να αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό των χρόνιων νοσημάτων, το οποίο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αποτίμηση των ασθενών με ΧΑΠ (230). Για το λόγο αυτό, οι ασθενείς με συνυπάρχοντα νοσήματα αποκλείστηκαν από τη μελέτη, ώστε να προσδιοριστεί η αλληλεπίδραση μεταξύ της ΧΑΠ και του μεταβολικού συνδρόμου, ανεξάρτητα από το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα αποτελούν μόνο ένα μέρος των ασθενών με ΧΑΠ.

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη μελέτη που από τα αποτελέσματά της διαπιστώνεται ότι οι ασθενείς με SRA, παρόλο που είναι παχύσαρκοι, έχουν μειωμένη τιμή του FFMI, ενώ η ύπαρξη SRA αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης του FFMI στους ασθενείς με άσθμα. Οι ασθενείς με SRA είχαν τιμή του FFMI παραπλήσια με αυτή των ασθενών με πολύ σοβαρού βαθμού ΧΑΠ (στάδιο IV), παρόλο που είχαν υψηλότερη τιμή BMI. Στην ανασκόπηση της Shore προτείνονται αρκετοί μηχανισμοί που μπορεί να εμπλέκονται στη σχέση μεταξύ παχυσαρκίας και άσθματος (172). Στην παρούσα μελέτη ο καταλληλότερος μηχανισμός αφορά τους μηχανικούς παράγοντες και/ή τη συστηματική φλεγμονή, εφόσον οι ασθενείς επιλέχθηκαν με προσοχή, ώστε να μην πάσχουν από άλλα νοσήματα. Έχει διαπιστωθεί ότι οι ασθενείς με SRA εμφανίζουν χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, με πιθανή ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων (214). Επίσης, είναι γνωστό ότι η παχυσαρκία προκαλεί συστηματική φλεγμονή, η οποία πιθανόν να οδηγεί στην ανάπτυξη μεταβολικού συνδρόμου, αντίσταση στην ινσουλίνη και σε υψηλή



συγκέντρωση της CRP (121). Η συνύπαρξη έντονου βαθμού τοπικής και συστηματικής φλεγμονής στους ασθενείς με SRA μπορεί να οδηγεί σε απώλεια FFM. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτη υποδεικνύουν ότι πιθανόν οι ασθενείς με SRA να μοιράζονται κοινούς μηχανισμούς φλεγμονής με τους ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΧΑΠ, με αποτέλεσμα να παρουσιάζουν σχεδόν όμοια μείωση στην τιμή του FFM.

Η σύσταση του σώματος έχει μελετηθεί εκτενώς στους ασθενείς με ΧΑΠ και είναι πλέον αποδεδειγμένο ότι η νόσος οδηγεί σε καχεξία και απώλεια FFM που χαρακτηρίζονται ως εξωπνευμονικές εκδηλώσεις (39). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι αντίστοιχα με αυτά της μελέτης των Ischaki και συν, τα οποία δείχνουν ότι οι ασθενείς με μετρίου και σοβαρού βαθμού ΧΑΠ (στάδιο III και IV) έχουν μικρότερες τιμές FFM σε σχέση με τους ασθενείς που βρίσκονται στα αρχικά στάδια της νόσου (στάδιο I και II) (231). Στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς σε στάδιο III και IV είχαν μικρότερες τιμές FFM σε σχέση με τους ασθενείς στο στάδιο I.

Όσον αφορά την απώλεια της FFM στην ΧΑΠ, έχουν διατυπωθεί αρκετές υποθέσεις, οι οποίες υποδηλώνουν ότι η ΧΑΠ επηρεάζει τόσο τη δομή, όσο και τη λειτουργικότητα των σκελετικών μυών (232). Αυτές οι επιδράσεις της νόσου στους σκελετικούς μύες είναι πολύ σημαντικές, καθώς φαίνεται ότι η FFM αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα της θνησιμότητας, ανεξάρτητα από την FM (233). Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η μείωση της τιμής του FFM στους ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να αποδοθεί στα διατροφικά προβλήματα που έχουν αυτοί οι ασθενείς (167). Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, ωστόσο, υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ σε στάδιο III και IV έχουν μικρότερη τιμή του FFM από τους ασθενείς με ΧΑΠ μικρότερου σταδίου, παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί δεν ήταν υποσιτισμένοι σε σχέση με τους υγιείς καπνιστές και του ασθενείς με άσθμα.

Επίσης, από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης διαπιστώθηκε ότι οι τιμές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων, όπως και οι τιμές από τη μέτρηση των δερματικών πτυχών μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό της FFM στους ασθενείς με άσθμα. Η τιμή του FFMI στους ασθενείς με άσθμα συσχετίστηκε με την τιμή της δερματικής πτυχής της ωμοπλάτης, της δερματικής πτυχής στην μασχαλαία χώρα, την τιμή της περιφέρειας λαιμού, της περιφέρειας μέσης, της οπίσθιας διαμέτρου των λαγόνιων ακάνθων και της περιφέρειας γόνατος, ενώ ο συνδυασμός των τιμών από τη μέτρηση των δερματικών πτυχών και των τιμών των ανθρωπομετρικών παραμέτρων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό της τιμής της FFM στους ασθενείς με άσθμα. Πολλοί ερευνητές δημιούργησαν μοντέλα έτσι ώστε με το συνδυασμό των τιμών των μετρήσεων των δερματικών πτυχών και/ή των τιμών των ανθρωπομετρικών παραμέτρων να προσδιορίζεται η σύσταση του σώματος σε συγκεκριμένους πληθυσμούς (234, 235). Οι Peterson και συν. ανέπτυξαν εξισώσεις προκειμένου να γίνεται υπολογισμός της %BF του σώματος σε ένα μοντέλο τεσσάρων τμημάτων με τη χρήση των τιμών των μετρήσεων των δερματικών πτυχών (236). Σε υγιή άτομα η αναλογία σωματικού βάρους προς ύψος ήταν ο καλύτερος δείκτης πρόβλεψης του BF (237), ενώ σε ασθενείς με ΧΑΠ, οι ανθρωπομετρικές παράμετροι έχουν μελετηθεί για τον προσδιορισμό της σύστασης του σώματος (238, 239). Με βάση τις υπάρχουσες γνώσεις στο θέμα αυτό, στην παρούσα μελέτη γίνεται για πρώτη φορά προσπάθεια για τον προσδιορισμό της σύστασης του σώματος σε ασθενείς με άσθμα, με βάση τις τιμές από τις μετρήσεις των δερματικών πτυχών και τις τιμές των ανθρωπομετρικών παραμέτρων. Οι εξισώσεις που δημιουργήθηκαν είναι απαραίτητο να αξιολογηθούν περαιτέρω σε ανεξάρτητους πληθυσμούς.

Παρόλο που στην παρούσα μελέτη η επιλογή των ασθενών έγινε με ιδιαίτερη προσοχή, έτσι ώστε να χρησιμοποιηθούν ασθενείς χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα εντούτοις, η μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς. Ένας σημαντικός περιορισμός είναι ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων, όσον αφορά την καπνισματική συνήθεια και την κατανομή των φύλων. Στην ομάδα των υγιών καπνιστών και των ασθενών με ΧΑΠ υπάρχουν κυρίως άνδρες, ενώ στην ομάδα των ασθενών με άσθμα υπάρχουν κυρίως γυναίκες. Οι διαφορές αυτές είναι δυνατό να αποδοθούν στον επιπολασμό των νοσημάτων στην Ελλάδα αλλά και στην περιοχή της Θεσσαλίας σε σχέση με το φύλο, καθώς το SRA είναι περισσότερο συχνό στις γυναίκες, ενώ οι καπνιστές και οι ασθενείς με ΧΑΠ στην Ελλάδα είναι κυρίως άνδρες (43, 214). Επιπλέον, το γεγονός ότι το SRA αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα πρόβλεψης του FFMI στους ασθενείς με άσθμα υποστηρίζει περαιτέρω τη σημασία του προσδιορισμού της σύστασης του σώματος στον πληθυσμό αυτό. Ένας άλλος περιορισμός της μελέτης είναι η χρήση της μεθόδου BIA για τον προσδιορισμό της FFM. Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι στους ασθενείς με ΧΑΠ, η μέθοδος εκλογής για τον προσδιορισμό της σύστασης του σώματος πρέπει να είναι η μέθοδος DEXA (240), αν και τα αποτελέσματα άλλης μελέτης δείχνουν ότι ο προσδιορισμός της σύστασης του σώματος σε ασθενείς με ΧΑΠ, δε διέφερε μεταξύ της μεθόδου DEXA και της μεθόδου των ανθρωπομετρικών παραμέτρων (241). Επίσης στην ίδια μελέτη ο προσδιορισμός της σύστασης του σώματος δε διέφερε μεταξύ της μεθόδου DEXA και της μεθόδου των ανθρωπομετρικών παραμέτρων ή της μεθόδου BIA σε υγιή πληθυσμό (241). Οι Lerario και συν. έδειξαν επίσης ότι η μέθοδος BIA και η μέτρηση των ανθρωπομετρικών παραμέτρων είχαν καλή αξιοπιστία και συσχέτιση με την μέθοδο DEXA στους ασθενείς με ΧΑΠ (238). Παρά την ευρεία αξιολόγηση των παραπάνω μεθόδων στους ασθενείς με ΧΑΠ και σε υγιείς

μάρτυρες, δεν υπάρχουν στοιχεία σε ασθενείς με άσθμα, και χρειάζονται περαιτέρω μελέτες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης σε σύγκριση με την μέθοδο DEXA.

Συμπερασματικά, στον πληθυσμό ασθενών με ΧΑΠ χωρίς καρδιαγγειακή νόσο, που μελετήθηκε στην παρούσα μελέτη, το μεταβολικό σύνδρομο διαγιγνώσκεται συχνότερα σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας με νόσο ήπιου-μετρίου βαθμού (στάδιο I και II) . Οι ασθενείς αυτοί πιθανόν να αντιπροσωπεύουν έναν διαφορετικό φαινότυπο της ΧΑΠ με μεγάλο βαθμού διαταραχή στην ομοιοστασία λεπτίνης και αδιπνονεκτίνης και μεγάλου βαθμού αντίσταση στην ινσουλίνη, παρά τις μικρότερες διαταραχές στις λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού και την καλύτερη ποιότητα ζωής που παρουσιάζουν. Η πρόγνωση για τους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να καθοριστεί σε προοπτικές μελέτες. Επίσης, από τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι σε υγιείς καπνιστές, σε ασθενείς με άσθμα και ΧΑΠ χωρίς συνυπάρχοντα νοσήματα, η παρουσία SRA σχετίζεται με μείωση της τιμής του FFMI, η οποία είναι αντίστοιχη με εκείνη που παρατηρείται στους ασθενείς με πολύ σοβαρού βαθμού ΧΑΠ (στάδιο IV). Το εύρημα αυτό θα πρέπει να επιβεβαιωθεί και σε μελλοντική έρευνα και να αξιολογηθεί με προοπτικές μελέτες η επίδραση της μείωσης του FFMI στην εξέλιξη του άσθματος στους ασθενείς αυτούς .

## Γ. Βιβλιογραφία

1. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ* 2004;328(7433):217-9.
2. Brundtland GH. From the World Health Organization. Reducing risks to health, promoting healthy life. *JAMA* 2002;288(16):1974.
3. Yanbaeva DG, Dentener MA, Creutzberg EC, Wesseling G, Wouters EF. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007;131(5):1557-66.
4. Crofton J, Bjartveit K. Smoking as a risk factor for chronic airways disease. *Chest* 1989;96(3 Suppl):307S-12S.
5. Boyle P. Cancer, cigarette smoking and premature death in Europe: a review including the Recommendations of European Cancer Experts Consensus Meeting, Helsinki, October 1996. *Lung Cancer* 1997;17(1):1-60.
6. van Eeden SF, Hogg JC. The response of human bone marrow to chronic cigarette smoking. *Eur Respir J* 2000;15(5):915-21.
7. Smith MR, Kinmonth AL, Luben RN, Bingham S, Day NE, Wareham NJ, et al. Smoking status and differential white cell count in men and women in the EPIC-Norfolk population. *Atherosclerosis* 2003;169(2):331-7.
8. Yarnell JW, Sweetnam PM, Rogers S, Elwood PC, Bainton D, Baker IA, et al. Some long term effects of smoking on the haemostatic system: a report from the Caerphilly and Speedwell Collaborative Surveys. *J Clin Pathol* 1987;40(8):909-13.
9. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J* 1995;9(10):866-73.
10. van Eeden SF, Yeung A, Quinlan K, Hogg JC. Systemic response to ambient particulate matter: relevance to chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(1):61-7.

11. Kim WD, Kim WS, Koh Y, Lee SD, Lim CM, Kim DS, et al. Abnormal peripheral blood T-lymphocyte subsets in a subgroup of patients with COPD. *Chest* 2002;122(2):437-44.
12. Miller LG, Goldstein G, Murphy M, Ginns LC. Reversible alterations in immunoregulatory T cells in smoking. Analysis by monoclonal antibodies and flow cytometry. *Chest* 1982;82(5):526-9.
13. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM, Neuland CY, Mann DL, Pankiw-Trost LK, et al. The effects of cigarette smoking on T cell subsets. A population-based survey of healthy caucasians. *Am Rev Respir Dis* 1989;139(6):1446-51.
14. Mili F, Flanders WD, Boring JR, Annet JL, Destefano F. The associations of race, cigarette smoking, and smoking cessation to measures of the immune system in middle-aged men. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;59(2):187-200.
15. Schaberg T, Theilacker C, Nitschke OT, Lode H. Lymphocyte subsets in peripheral blood and smoking habits. *Lung* 1997;175(6):387-94.
16. Tanigawa T, Araki S, Nakata A, Kitamura F, Yasumoto M, Sakurai S, et al. Increase in memory (CD4+CD29+ and CD4+CD45RO+) T and naive (CD4+CD45RA+) T-cell subpopulations in smokers. *Arch Environ Health* 1998;53(6):378-83.
17. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138(11):891-7.
18. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol* 1999;84(9):1018-22.

19. Frohlich M, Sund M, Lowel H, Imhof A, Hoffmeister A, Koenig W. Independent association of various smoking characteristics with markers of systemic inflammation in men. Results from a representative sample of the general population (MONICA Augsburg Survey 1994/95). *Eur Heart J* 2003;24(14):1365-72.
20. Lowe GD, Yarnell JW, Rumley A, Bainton D, Sweetnam PM. C-reactive protein, fibrin D-dimer, and incident ischemic heart disease in the Speedwell study: are inflammation and fibrin turnover linked in pathogenesis? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(4):603-10.
21. Wannamethee SG, Lowe GD, Shaper AG, Rumley A, Lennon L, Whincup PH. Associations between cigarette smoking, pipe/cigar smoking, and smoking cessation, and haemostatic and inflammatory markers for cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2005;26(17):1765-73.
22. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113(4):1006-10.
23. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994;14(1):54-9.
24. Gan WQ, Man SF, Sin DD. The interactions between cigarette smoking and reduced lung function on systemic inflammation. *Chest* 2005;127(2):558-64.
25. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Wollmer P, Stavenow L, Janzon L, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation* 2002;106(20):2555-60.

26. Tappia PS, Troughton KL, Langley-Evans SC, Grimble RF. Cigarette smoking influences cytokine production and antioxidant defences. *Clin Sci (Lond)* 1995;88(4):485-9.
27. Lind P, Engstrom G, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F, Hedblad B. Risk of myocardial infarction and stroke in smokers is related to plasma levels of inflammation-sensitive proteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24(3):577-82.
28. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ* 2000;321(7255):199-204.
29. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98(8):731-3.
30. Szmítko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 2003;108(16):1917-23.
31. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? *Hypertension* 2004;44(1):6-11.
32. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *QJM* 2003;96(10):711-29.
33. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000;101(15):1767-72.
34. Cesari M, Penninx BW, Newman AB, Kritchevsky SB, Nicklas BJ, Sutton-Tyrrell K, et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. *Circulation* 2003;108(19):2317-22.



35. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002;89(9):1117-9.
36. Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Lowe GD. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol* 1999;104(2):246-57.
37. Wirtz PH, von Kanel R, Kunz-Ebrecht S, Ehlert U, Fischer JE. Enhanced glucocorticoid sensitivity of cytokine release from circulating leukocytes stimulated with lipopolysaccharide in healthy male smokers. *Brain Behav Immun* 2004;18(6):536-43.
38. Gander ML, Fischer JE, Maly FE, von Kanel R. Effect of the G-308A polymorphism of the tumor necrosis factor (TNF)-alpha gene promoter site on plasma levels of TNF-alpha and C-reactive protein in smokers: a cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2004;4:17.
39. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(6):532-55.
40. 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.
41. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366(9500):1875-81.

42. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370(9589):741-50.
43. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004;125(3):892-900.
44. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9064):1498-504.
45. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 2005;365(9478):2225-36.
46. Smith CA, Harrison DJ. Association between polymorphism in gene for microsomal epoxide hydrolase and susceptibility to emphysema. *Lancet* 1997;350(9078):630-3.
47. Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987;42(4):241-9.
48. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, Brille D. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979;8(3):201-12.
49. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7(6):1056-61.
50. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002;51(6):1-16.

51. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1988;138(4):837-49.
52. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004;126(1):59-65.
53. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(8):737-41.
54. O'Donnell DE, Laveneziana P. Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007;4(3):225-36.
55. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22(4):672-88.
56. Barnes PJ, Cosio MG. Characterization of T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS Med* 2004;1(1):e20.
57. Hashimoto S, Kobayashi A, Kooguchi K, Kitamura Y, Onodera H, Nakajima H. Upregulation of two death pathways of perforin/granzyme and FasL/Fas in septic acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(1):237-43.
58. Chrysofakis G, Tzanakis N, Kyriakoy D, Tsoumakidou M, Tsiligianni I, Klimathianaki M, et al. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. *Chest* 2004;125(1):71-6.
59. 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.

60. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM, et al. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV1 in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996;51(3):267-71.
61. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, Turato G, Calabro S, Potena A, et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(3 Pt 1):803-10.
62. Traves SL, Culpitt SV, Russell RE, Barnes PJ, Donnelly LE. Increased levels of the chemokines GRO $\alpha$  and MCP-1 in sputum samples from patients with COPD. *Thorax* 2002;57(7):590-5.
63. Barnes PJ. Alveolar macrophages as orchestrators of COPD. *COPD* 2004;1(1):59-70.
64. Meshi B, Vitalis TZ, Ionescu D, Elliott WM, Liu C, Wang XD, et al. Emphysematous lung destruction by cigarette smoke. The effects of latent adenoviral infection on the lung inflammatory response. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002;26(1):52-7.
65. Russell RE, 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.
66. Rahman I. Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43(1):167-88.
67. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26(5):948-68.

68. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25):3143-421.
69. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
70. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109(3):433-8.
71. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia* 1991;34(6):416-22.
72. Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. *Am J Physiol* 1985;248(3 Pt 1):E286-91.
73. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-9.
74. Tasali E, Ip MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5(2):207-17.
75. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288(21):2709-16.

76. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31(1):143-78.
77. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-78.
78. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(5):895-901.
79. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60.
80. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(2):112-9.
81. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75(5):859-68.
82. Huss K, Adkinson NF, Jr., Eggleston PA, Dawson C, Van Natta ML, Hamilton RG. House dust mite and cockroach exposure are strong risk factors for positive allergy skin test responses in the Childhood Asthma Management Program. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):48-54.
83. Gern JE, Busse WW. Relationship of viral infections to wheezing illnesses and asthma. *Nat Rev Immunol* 2002;2(2):132-8.
84. Zambrano JC, Carper HT, Rakes GP, Patrie J, Murphy DD, Platts-Mills TA, et al. Experimental rhinovirus challenges in adults with mild asthma: response to infection in relation to IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):1008-16.

85. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
86. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344(5):350-62.
87. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346(22):1699-705.
88. Foresi A, Leone C, Pelucchi A, Mastropasqua B, Chetta A, D'Ippolito R, et al. Eosinophils, mast cells, and basophils in induced sputum from patients with seasonal allergic rhinitis and perennial asthma: relationship to methacholine responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(1):58-64.
89. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annu Rev Immunol* 2005;23:749-86.
90. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(3):450-63; quiz 64.
91. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2 Suppl):S2-17.
92. Levy ML, Fletcher M, Price DB, Hausen T, Halbert RJ, Yawn BP. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: diagnosis of respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15(1):20-34.
93. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994;49(11):1109-15.

94. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004;59(11):922-4.
95. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992;47(3):162-6.
96. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59(2):94-9.
97. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24(1):19-26.
98. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89(1 Pt 1):23-30.
99. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):866-9.
100. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1997;10(7):1683-93.
101. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(2):149-60.
102. U.S. Department of Health and Human Services. Dietary guidelines for Americans. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 2000.
103. Fohlin L. Body composition, cardiovascular and renal function in adolescent patients with anorexia nervosa. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1977(268):1-20.



104. Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lichtman S, Wang J, Pierson RN, Jr. Body composition in elderly people: effect of criterion estimates on predictive equations. *Am J Clin Nutr* 1991;53(6):1345-53.
105. Vescovi JD, Zimmerman SL, Miller WC, Hildebrandt L, Hammer RL, Fernhall B. Evaluation of the BOD POD for estimating percentage body fat in a heterogeneous group of adult humans. *Eur J Appl Physiol* 2001;85(3-4):326-32.
106. Collins MA, Millard-Stafford ML, Sparling PB, Snow TK, Roskopf LB, Webb SA, et al. Evaluation of the BOD POD for assessing body fat in collegiate football players. *Med Sci Sports Exerc* 1999;31(9):1350-6.
107. Edelman IS, Olney JM, James AH, Brooks L, Moore FD. Body Composition: Studies in the Human Being by the Dilution Principle. *Science* 1952;115(2991):447-54.
108. Wang Z, Deurenberg P, Wang W, Pietrobelli A, Baumgartner RN, Heymsfield SB. Hydration of fat-free body mass: review and critique of a classic body-composition constant. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):833-41.
109. Lohman TG, Harris M, Teixeira PJ, Weiss L. Assessing body composition and changes in body composition. Another look at dual-energy X-ray absorptiometry. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:45-54.
110. Pietrobelli A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy X-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol* 1996;271(6 Pt 1):E941-51.
111. Brozek J, Keys A. The evaluation of leanness-fatness in man; norms and interrelationships. *Br J Nutr* 1951;5(2):194-206.
112. Jackson AS, Pollock ML. Practical assessment of body composition. *Physician and Sportsmedicine* 1985;13:76-90.

113. Thomasett A. Bio-electrical properties of tissue impedance measurements. *Lyon Medical* 1962;207:107-18.
114. Hoffer EC, Meador CK, Simpson DC. Correlation of whole-body impedance with total body water volume. *J Appl Physiol* 1969;27(4):531-4.
115. Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. *Am J Clin Nutr* 1996;64(3 Suppl):436S-48S.
116. Gray DS, Bray GA, Gemayel N, Kaplan K. Effect of obesity on bioelectrical impedance. *Am J Clin Nutr* 1989;50(2):255-60.
117. Buzby GP, Mullen JL, Matthews DC, Hobbs CL, Rosato EF. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *Am J Surg* 1980;139(1):160-7.
118. Allison DB, Gallagher D, Heo M, Pi-Sunyer FX, Heymsfield SB. Body mass index and all-cause mortality among people age 70 and over: the Longitudinal Study of Aging. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1997;21(6):424-31.
119. Heitmann BL, Erikson H, Ellsinger BM, Mikkelsen KL, Larsson B. Mortality associated with body fat, fat-free mass and body mass index among 60-year-old swedish men-a 22-year follow-up. The study of men born in 1913. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(1):33-7.
120. Segal KR, Dunaif A, Gutin B, Albu J, Nyman A, Pi-Sunyer FX. Body composition, not body weight, is related to cardiovascular disease risk factors and sex hormone levels in men. *J Clin Invest* 1987;80(4):1050-5.
121. Chandalia M, Abate N. Metabolic complications of obesity: inflated or inflamed? *J Diabetes Complications* 2007;21(2):128-36.

122. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med* 2003;138(1):24-32.
123. Hofstetter A, Schutz Y, Jequier E, Wahren J. Increased 24-hour energy expenditure in cigarette smokers. *N Engl J Med* 1986;314(2):79-82.
124. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *N Engl J Med* 1991;324(11):739-45.
125. Bamia C, Trichopoulou A, Lenas D, Trichopoulos D. Tobacco smoking in relation to body fat mass and distribution in a general population sample. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(8):1091-6.
126. John U, Hanke M, Rumpf HJ, Thyrian JR. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample. *Int J Obes (Lond)* 2005;29(10):1289-94.
127. Houston TK, Person SD, Pletcher MJ, Liu K, Iribarren C, Kiefe CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance among young adults in a prospective cohort: CARDIA study. *BMJ* 2006;332(7549):1064-9.
128. Molarius A, Seidell JC, Kuulasmaa K, Dobson AJ, Sans S. Smoking and relative body weight: an international perspective from the WHO MONICA Project. *J Epidemiol Community Health* 1997;51(3):252-60.
129. Albanes D, Jones DY, Micozzi MS, Mattson ME. Associations between smoking and body weight in the US population: analysis of NHANES II. *Am J Public Health* 1987;77(4):439-44.

130. Chiolero A, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):801-9.
131. Audrain JE, Klesges RC, Klesges LM. Relationship between obesity and the metabolic effects of smoking in women. *Health Psychol* 1995;14(2):116-23.
132. Perkins KA, Sexton JE. Influence of aerobic fitness, activity level, and smoking history on the acute thermic effect of nicotine. *Physiol Behav* 1995;57(6):1097-102.
133. Moffatt RJ, Owens SG. Cessation from cigarette smoking: changes in body weight, body composition, resting metabolism, and energy consumption. *Metabolism* 1991;40(5):465-70.
134. Shimokata H, Muller DC, Andres R. Studies in the distribution of body fat. III. Effects of cigarette smoking. *JAMA* 1989;261(8):1169-73.
135. Rasky E, Stronegger WJ, Freidl W. The relationship between body weight and patterns of smoking in women and men. *Int J Epidemiol* 1996;25(6):1208-12.
136. Chiolero A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15(5):1311-8.
137. Canoy D, Wareham N, Luben R, Welch A, Bingham S, Day N, et al. Cigarette smoking and fat distribution in 21,828 British men and women: a population-based study. *Obes Res* 2005;13(8):1466-75.
138. Han TS, Sattar N, Lean M. ABC of obesity. Assessment of obesity and its clinical implications. *BMJ* 2006;333(7570):695-8.
139. Pasquali R, Vicennati V. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in different obesity phenotypes. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24 Suppl 2:S47-9.

140. Friedman AJ, Ravnikar VA, Barbieri RL. Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and nonsmokers. *Fertil Steril* 1987;47(3):398-401.
141. Haarbo J, Marslew U, Gotfredsen A, Christiansen C. Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism* 1991;40(12):1323-6.
142. Evans DJ, Barth JH, Burke CW. Body fat topography in women with androgen excess. *Int J Obes* 1988;12(2):157-62.
143. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Megens JA, Gooren LJ. Long-term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(7):2044-7.
144. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. The insulin resistance syndrome in smokers is related to smoking habits. *Arterioscler Thromb* 1994;14(12):1946-50.
145. Ronnema T, Ronnema EM, Puukka P, Pyorala K, Laakso M. Smoking is independently associated with high plasma insulin levels in nondiabetic men. *Diabetes Care* 1996;19(11):1229-32.
146. Eliasson B, Taskinen MR, Smith U. Long-term use of nicotine gum is associated with hyperinsulinemia and insulin resistance. *Circulation* 1996;94(5):878-81.
147. Eliasson B, Attvall S, Taskinen MR, Smith U. Smoking cessation improves insulin sensitivity in healthy middle-aged men. *Eur J Clin Invest* 1997;27(5):450-6.
148. Geslain-Biquez C, Vol S, Tichet J, Caradec A, D'Hour A, Balkau B. The metabolic syndrome in smokers. The D.E.S.I.R. study. *Diabetes Metab* 2003;29(3):226-34.

149. Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M, et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2005;112(6):862-9.
150. Henkin L, Zaccaro D, Haffner S, Karter A, Rewers M, Sholinsky P, et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and insulin sensitivity: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Ann Epidemiol* 1999;9(5):290-6.
151. Bernaards CM, Twisk JW, Snel J, van Mechelen W, Kemper HC. In a prospective study in young people, associations between changes in smoking behavior and risk factors for cardiovascular disease were complex. *J Clin Epidemiol* 2005;58(11):1165-71.
152. Reaven G, Tsao PS. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: the key player between cigarette smoking and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol* 2003;41(6):1044-7.
153. Santana H, Zoico E, Turcato E, Tosoni P, Bissoli L, Olivieri M, et al. Relation between body composition, fat distribution, and lung function in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2001;73(4):827-31.
154. Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH. Body fat distribution, body composition, and respiratory function in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2005;82(5):996-1003.
155. Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P, Sempos CT, Freudenheim JL, Trevisan M, et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. *Chest* 2006;129(4):853-62.
156. Bottai M, Pistelli F, Di Pede F, Carrozzi L, Baldacci S, Matteelli G, et al. Longitudinal changes of body mass index, spirometry and diffusion in a general population. *Eur Respir J* 2002;20(3):665-73.

157. Harik-Khan RI, Fleg JL, Wise RA. Body mass index and the risk of COPD. *Chest* 2002;121(2):370-6.
158. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(3):961-6.
159. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1791-7.
160. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(6):1856-61.
161. Prescott E, Almdal T, Mikkelsen KL, Tofteng CL, Vestbo J, Lange P. Prognostic value of weight change in chronic obstructive pulmonary disease: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 2002;20(3):539-44.
162. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(1):79-83.
163. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-12.
164. Kao TW, Lu IS, Liao KC, Lai HY, Loh CH, Kuo HK. Associations between body mass index and serum levels of C-reactive protein. *S Afr Med J* 2009;99(5):326-30.

165. Breyer MK, Spruit MA, Celis AP, Rutten EP, Janssen PP, Wouters EF. Highly elevated C-reactive protein levels in obese patients with COPD: a fat chance? *Clin Nutr* 2009;28(6):642-7.
166. Ogawa E, Nakano Y, Ohara T, Muro S, Hirai T, Sato S, et al. Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax* 2009;64(1):20-5.
167. Gronberg AM, Slinde F, Engstrom CP, Hulthen L, Larsson S. Dietary problems in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Hum Nutr Diet* 2005;18(6):445-52.
168. Agusti AG, Sauleda J, Miralles C, Gomez C, Togores B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):485-9.
169. Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21(2):347-60.
170. Gosker HR, Kubat B, Schaart G, van der Vusse GJ, Wouters EF, Schols AM. Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22(2):280-5.
171. Heijdra YF, Pinto-Plata V, Frants R, Rassulo J, Kenney L, Celli BR. Muscle strength and exercise kinetics in COPD patients with a normal fat-free mass index are comparable to control subjects. *Chest* 2003;124(1):75-82.
172. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(5):1087-93; quiz 94-5.
173. Lavoie KL, Bacon SL, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006;100(4):648-57.



174. Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol* 1960;15:377-82.
175. Ding DJ, Martin JG, Macklem PT. Effects of lung volume on maximal methacholine-induced bronchoconstriction in normal humans. *J Appl Physiol* 1987;62(3):1324-30.
176. King GG, Brown NJ, Diba C, Thorpe CW, Munoz P, Marks GB, et al. The effects of body weight on airway calibre. *Eur Respir J* 2005;25(5):896-901.
177. Sampson MG, Grassino AE. Load compensation in obese patients during quiet tidal breathing. *J Appl Physiol* 1983;55(4):1269-76.
178. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther* 2006;110(1):83-102.
179. Boulet LP, Turcotte H, Boulet G, Simard B, Robichaud P. Deep inspiration avoidance and airway response to methacholine: Influence of body mass index. *Can Respir J* 2005;12(7):371-6.
180. Milic-Emili J, Torchio R, D'Angelo E. Closing volume: a reappraisal (1967-2007). *Eur J Appl Physiol* 2007;99(6):567-83.
181. Hakala K, Mustajoki P, Aittomaki J, Sovijarvi AR. Effect of weight loss and body position on pulmonary function and gas exchange abnormalities in morbid obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995;19(5):343-6.
182. Ye J, Gao Z, Yin J, He Q. Hypoxia is a potential risk factor for chronic inflammation and adiponectin reduction in adipose tissue of ob/ob and dietary obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(4):E1118-28.
183. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006;55(6):1537-45.

184. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, et al. Alternate day calorie restriction improves clinical findings and reduces markers of oxidative stress and inflammation in overweight adults with moderate asthma. *Free Radic Biol Med* 2007;42(5):665-74.
185. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW, Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003;112(12):1796-808.
186. Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, Tortoriello DV. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes (Lond)* 2008;32(3):451-63.
187. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):911-9; quiz 20.
188. Guler N, Kirerleri E, Ones U, Tamay Z, Salmayenli N, Darendeliler F. Leptin: does it have any role in childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(2):254-9.
189. Sood A, Ford ES, Camargo CA, Jr. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax* 2006;61(4):300-5.
190. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(1):103-9.
191. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: consensus and controversy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(2):326-30.
192. Sin DD, Man SF. Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link? *Thorax* 2006;61(1):1-3.

193. Slinde F, Gronberg A, Engstrom CP, Rossander-Hulthen L, Larsson S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005;99(8):1004-9.
194. Steuten LM, Creutzberg EC, Vrijhoef HJ, Wouters EF. COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care. *Prim Care Respir J* 2006;15(2):84-91.
195. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Muller KC, Kretschmar G, Meyer T, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest* 2009;136(4):1039-46.
196. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4(3):337-49.
197. Hajer GR, van Haeften TW, Visseren FL. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases. *Eur Heart J* 2008;29(24):2959-71.
198. Bruno A, Chanez P, Chiappara G, Siena L, Giammanco S, Gjomarkaj M, et al. Does leptin play a cytokine-like role within the airways of COPD patients? *Eur Respir J* 2005;26(3):398-405.
199. Krommidas G, Kostikas K, Papatheodorou G, Koutsokera A, Gourgoulialis KI, Roussos C, et al. Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: Associations with inflammatory biomarkers. *Respir Med* 2009.
200. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988;93(3):580-6.
201. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-36.

202. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-7.
203. 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.
204. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23(5):1226-43.
205. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004;23(6):1430-53.
206. VanItallie TB, Yang MU, Heymsfield SB, Funk RC, Boileau RA. Height-normalized indices of the body's fat-free mass and fat mass: potentially useful indicators of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1990;52(6):953-9.
207. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):670-6.
208. Bigaard J, Frederiksen K, Tjonneland A, Thomsen BL, Overvad K, Heitmann BL, et al. Body fat and fat-free mass and all-cause mortality. *Obes Res* 2004;12(7):1042-9.
209. Beckett WS, Jacobs DR, Jr., Yu X, Iribarren C, Williams OD. Asthma is associated with weight gain in females but not males, independent of physical activity. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(11):2045-50.

210. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175(7):661-6.
211. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanez P, Daures JP, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61(1):79-84.
212. Pitsavos C, Miliias GA, Panagiotakos DB, Xenaki D, Panagopoulos G, Stefanadis C. Prevalence of self-reported hypertension and its relation to dietary habits, in adults; a nutrition & health survey in Greece. *BMC Public Health* 2006;6:206.
213. Miliias GA, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Xenaki D, Panagopoulos G, Stefanadis C. Prevalence of self-reported hypercholesterolaemia and its relation to dietary habits, in Greek adults; a national nutrition & health survey. *Lipids Health Dis* 2006;5:5.
214. Holgate ST, Polosa R. The mechanisms, diagnosis, and management of severe asthma in adults. *Lancet* 2006;368(9537):780-93.
215. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(6):2341-51.
216. Watz H, Waschki B, Boehme C, Claussen M, Meyer T, Magnussen H. Extrapulmonary effects of chronic obstructive pulmonary disease on physical activity: a cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(7):743-51.
217. Marquis K, Maltais F, Duguay V, Bezeau AM, LeBlanc P, Jobin J, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil* 2005;25(4):226-32; discussion 33-4.

218. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, Fournier G, Tremblay A, Poirier P, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008;5(1):35-41.
219. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, Zhang WS, et al. Airflow obstruction and the metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J* 2009.
220. 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.
221. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP, Jr., DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128(4):2068-75.
222. Papaioannou AI, Mazioti A, Kiropoulos T, Tsilioni I, Koutsokera A, Tanou K, et al. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respir Med* 2009.
223. 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.
224. Gnacinska M, Malgorzewicz S, Stojek M, Lysiak-Szydłowska W, Sworczak K. Role of adipokines in complications related to obesity. A review. *Adv Med Sci* 2009:1-8.
225. Stenholm S, Koster A, Alley DE, Visser M, Maggio M, Harris TB, et al. Adipocytokines and the metabolic syndrome among older persons with and without obesity - the InCHIANTI Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009.

226. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA, Edwards SM, Morris RH, Dunseath G, et al. Insulin resistance and inflammation - A further systemic complication of COPD. *COPD* 2007;4(2):121-6.
227. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, Cricelli C, Biscione G. Prevalence of Comorbidities in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*.
228. Burgel PR, Paillasseur JL, Caillaud D, Tillie-Leblond I, Chanez P, Escamilla R, et al. Clinical COPD phenotypes: a novel approach using principal component and cluster analyses. *Eur Respir J*.
229. de Miguel-Diez J, Carrasco-Garrido P, Rejas-Gutierrez J, Martin-Centeno A, Gobartt-Vazquez E, Hernandez-Barrera V, et al. The influence of heart disease on characteristics, quality of life, use of health resources, and costs of COPD in primary care settings. *BMC Cardiovasc Disord*;10:8.
230. 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.
231. Ischaki E, Papatheodorou G, Gaki E, Papa I, Koulouris N, Loukides S. Body mass and fat-free mass indices in COPD: relation with variables expressing disease severity. *Chest* 2007;132(1):164-9.
232. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 2):S1-40.
233. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):53-9.

234. Garcia AL, Wagner K, Hothorn T, Koebnick C, Zunft HJ, Trippo U. Improved prediction of body fat by measuring skinfold thickness, circumferences, and bone breadths. *Obes Res* 2005;13(3):626-34.
235. Ketel IJ, Volman MN, Seidell JC, Stehouwer CD, Twisk JW, Lambalk CB. Superiority of skinfold measurements and waist over waist-to-hip ratio for determination of body fat distribution in a population-based cohort of Caucasian Dutch adults. *Eur J Endocrinol* 2007;156(6):655-61.
236. Peterson MJ, Czerwinski SA, Siervogel RM. Development and validation of skinfold-thickness prediction equations with a 4-compartment model. *Am J Clin Nutr* 2003;77(5):1186-91.
237. Larsson I, Henning B, Lindroos AK, Naslund I, Sjostrom CD, Sjostrom L. Optimized predictions of absolute and relative amounts of body fat from weight, height, other anthropometric predictors, and age 1. *Am J Clin Nutr* 2006;83(2):252-9.
238. Lerario MC, Sachs A, Lazaretti-Castro M, Saraiva LG, Jardim JR. Body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: which method to use in clinical practice? *Br J Nutr* 2006;96(1):86-92.
239. Schols AM, Wouters EF, Soeters PB, Westerterp KR. Body composition by bioelectrical-impedance analysis compared with deuterium dilution and skinfold anthropometry in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 1991;53(2):421-4.
240. Miller A, Strauss BJ, Mol S, Kyoong A, Holmes PH, Finlay P, et al. Dual-energy X-ray absorptiometry is the method of choice to assess body composition in COPD. *Respirology* 2009;14(3):411-8.
241. Freitas Junior IF, Rupp de Paiva SA, de Godoy I, Smaili Santos SM, Campana AO. [Comparative analysis of body composition assessment methods in



healthy men and in chronic obstructive pulmonary disease patients: anthropometry, bioelectrical impedance and dual-energy X-ray absorptiometry]. *Arch Latinoam Nutr* 2005;55(2):124-31.

## Ελληνική περίληψη

Η σύσταση του σώματος αποτελεί παράμετρο που επηρεάζει τόσο τη νοσηρότητα όσο και τη θνησιμότητα. Παρόλο που η τιμή του BMI χρησιμοποιείται ευρέως για την περιγραφή της σωματικής διάπλασης του ασθενούς, είναι γνωστό ότι δεν εκφράζει πλήρως την σύσταση του σώματος, καθώς έχει διαπιστωθεί ότι άτομα με αντίστοιχες τιμές BMI μπορεί να έχουν διαφορετική τιμή FM ή/και FFM. Έχει διαπιστωθεί ότι εκτός από τον BMI και ο FFMI επηρεάζει τη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μία οντότητα η οποία συνδέεται στενά με την παχυσαρκία. Είναι πλέον γνωστό ότι αποτελεί μία κατάσταση συστηματικής φλεγμονής χαμηλής έντασης, ενώ οι πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο έχουν αυξημένη προδιάθεση για την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 αλλά και αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρδιαγγειακού νοσήματος.

Η ΧΑΠ αποτελεί νόσημα το οποίο έχει εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, όπως απώλεια μυϊκής μάζας και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Ιδιαίτερα για τους ασθενείς με ΧΑΠ, η σύσταση του σώματος θα πρέπει να προσδιορίζεται, καθώς έχει διαπιστωθεί από μελέτες ότι η τιμή του BMI και του FFMI αποτελούν προγνωστικούς δείκτες των ασθενών με ΧΑΠ. Στους ασθενείς με ΧΑΠ έχει διαπιστωθεί συσχέτιση της τιμής του BMI και του FFMI με την παρουσία εμφυσήματος στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας. Επίσης, η συνύπαρξη ΧΑΠ και μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται με συστηματική φλεγμονή εντονότερου βαθμού.

Αντίθετα για τους ασθενείς με άσθμα, έχει διαπιστωθεί ότι η επίπτωση του άσθματος αυξάνει όσο αυξάνεται η τιμή του BMI και ότι ο έλεγχος της νόσου επιτυγχάνεται δυσκολότερα σε παχύσαρκους ασθενείς με άσθμα. Ωστόσο, η σύσταση του σώματος στους ασθενείς με άσθμα δεν έχει μελετηθεί εκτενώς.

Στην παρούσα μελέτη διερευνάται η επίπτωση του μεταβολικού συνδρόμου σε πληθυσμό ασθενών με ΧΑΠ χωρίς άλλο καρδιαγγειακό νόσημα, καθώς επίσης και τα χαρακτηριστικά των ασθενών που πάσχουν από ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν μόνο από ΧΑΠ. Επίσης διερευνάται η σύσταση του σώματος ασθενών που πάσχουν από SRA, οι οποίοι συγκρίνονται με ασθενείς με ΧΑΠ και υγιείς καπνιστές.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης διαπιστώθηκε ότι το μεταβολικό σύνδρομο διαγιγνώσκεται συχνά στους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς καρδιαγγειακό νόσημα, εφόσον στο 21% των ασθενών με ΧΑΠ που μελετήθηκαν διαπιστώθηκε η ύπαρξη μεταβολικού συνδρόμου, με βάση τα κριτήρια του ATP III. Οι ασθενείς που έπασχαν από μεταβολικό σύνδρομο και ΧΑΠ, ήταν νεότεροι σε ηλικία και κατατάσσονταν κυρίως στα αρχικά στάδια (στάδια I και II) της ΧΑΠ, ενώ είχαν λιγότερο επηρεασμένες όλες τις λειτουργικές παραμέτρους που χρησιμοποιούνται για την αποτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας, σε σχέση με τους ασθενείς που έπασχαν μόνο από ΧΑΠ. Ωστόσο, οι ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο είχαν εντονότερες διαταραχές σε μεταβολικές παραμέτρους, όπως στη συγκέντρωση λεπτίνης και αδιπονεκτίνης στον ορό του αίματος, ενώ στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι διαταραχές αυτές σε αυτούς τους ασθενείς συσχετίστηκαν με την ύπαρξη του μεταβολικού συνδρόμου.

Όσον αφορά τους ασθενείς με SRA, διαπιστώθηκε ότι, παρόλο που οι ασθενείς αυτοί είχαν υψηλότερες τιμές BMI, είχαν χαμηλότερες τιμές FFMI, σε σχέση με τους ασθενείς με ήπιο-μέτριο άσθμα, ΧΑΠ σταδίου I,II και III και υγιείς καπνιστές (ενεργούς και πρώην). Οι τιμές του FFMI των ασθενών αυτών ήταν αντίστοιχες με τις τιμές του FFMI των ασθενών με ΧΑΠ σταδίου IV.

Τα αποτελέσματα της μελέτης συνηγορούν στην διατύπωση της υπόθεσης ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο, χωρίς καρδιαγγειακό νόσημα, ίσως αποτελούν έναν ξεχωριστό φαινότυπο της νόσου με ηπιότερου βαθμού απόφραξη της ροής του εκπνεόμενου αέρα, αλλά εντονότερου βαθμού μεταβολικές διαταραχές και αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο. Επίσης, στους ασθενείς με SRA διαπιστώθηκε η ύπαρξη μιας συστηματικής εκδήλωσης που παρατηρείται στους ασθενείς με πολύ σοβαρού βαθμού ΧΑΠ και αποδίδεται στην ύπαρξη συστηματικής φλεγμονής. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για τον προσδιορισμό της έκβασης της νόσου σε ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο, όπως επίσης είναι απαραίτητο να διερευνηθεί η επίδραση του SRA στην σύσταση του σώματος των ασθενών.

## **Αγγλική περίληψη**

Body composition is a parameter that affects overall morbidity and mortality. Although BMI is used for body composition assessment, it is well known that it does not express body composition in total. Subjects with similar BMI values may have different values of FM and/or FFM. Moreover, it is known that FFMI affects also overall morbidity and mortality.

Metabolic syndrome is a disease state that is related with obesity, provoking systemic inflammation and predisposing for the development of type 2 diabetes and other cardiovascular disease.

On the other hand, it is well known that COPD has extrapulmonary effects, like loss of muscle mass, kachexia and increased cardiovascular risk. Body composition should be assessed in COPD patients, because it has been shown that BMI and FFMI are related with the prognosis of COPD patients. Moreover, in another study, BMI values were correlated with the extent of emphysema in High Resolution Computerized Tomography (HRCT). Another study revealed that patients with COPD and metabolic syndrome have more intense systemic inflammation.

On the contrary, for asthma patients, it has been shown that the incidence of asthma increases as BMI increases and that it is more difficult for obese asthma patients to achieve control for their disease. However, body composition in asthma patients has not been studied adequately.

The aim of the current study is to estimate the prevalence of metabolic syndrome in a COPD cohort without cardiovascular comorbidities and assess the characteristics of this specific group. Moreover, the aim of this study is body composition assessment of patients with SRA, and comparison with COPD patients and healthy smokers.

The results of the current study indicate that metabolic syndrome is common among COPD patients without cardiovascular disease, as the prevalence of metabolic syndrome was 21%. Patients with COPD and metabolic syndrome were younger and were distributed mainly at stage I and II of the disease. Moreover, they had better lung function and better quality of life compared to patients with COPD without metabolic syndrome. However, patients with COPD and metabolic syndrome have higher levels of leptin, lower levels of adiponectin and higher HOMA index compared to COPD patients without metabolic syndrome. These findings were correlated with the existence of metabolic syndrome.

Concerning patients with SRA, it was concluded that, although these patients had higher values of BMI, they had lower values of FFMI, compared to patients with mild-to-moderate asthma, stage I, II and III COPD patients and healthy smokers. FFMI values in these patients were comparable with FFMI values of stage IV COPD patients.

The results of the current study indicate that patients with COPD and metabolic syndrome, without cardiovascular disease, may represent a different phenotype of the disease with better lung function but more intense metabolic impairment and increased cardiovascular risk. Moreover, patients with SRA demonstrated loss of FFMI which is one systemic complication of COPD and is attributed to the systemic inflammation of the disease. The prognosis of patients with COPD and metabolic syndrome remains to be determined in large prospective studies. Moreover, the effects of SRA on body composition should be further investigated.