



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ  
ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

---



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και  
Συννοσηρότητα**

Παρδάλη Μαρία, Νοσηλεύτρια

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Κερενίδη Θεοδώρα, Πνευμονολόγος, Επιβλέπων Καθηγήτρια

Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής και Πνευμονολόγος

Δανιήλ Ζωή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΛΑΡΙΣΑ 2016



**UNIVERSITY OF THESSALY**

**FACULTY OF HEALTH SCIENCE SCHOOL OF MEDICINE**

**POSTGRADUATE STUDIES PRIMARY HEALTH CARE**

## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

### **Comorbidity and chronic obstructive pulmonary disease**

Παρδάλη Μαρία, Νοσηλεύτρια

#### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Κερενίδη Θεοδώρα, Πνευμονολόγος, Επιβλέπων Καθηγήτρια

Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Τμήματος Ιατρικής και Πνευμονολόγος

Δανιήλ Ζωή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΛΑΡΙΣΑ 2016

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ**

**ΤΗΝ ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ ΜΟΥ κα.ΚΕΡΕΝΙΔΗ ΘΕΟΔΩΡΑ**

**ΤΙΣ ΣΥΜΦΟΙΤΗΤΡΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΦΟΙΤΗΤΕΣ ΜΟΥ**

**ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΟΙΚΕΙΟΥΣ ΜΟΥ**

## **ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ**

Περίληψη.....	6
Abstract.....	7

### **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</b>	<b>9</b>
<b>2.ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ).....</b>	<b>12</b>
2.1 Ορισμός-Αίτια-Εκδηλώσεις.....	12
2.2 Διάγνωση.....	13
2.3 Θεραπεία.....	16
2.4 Κλινικές επιπτώσεις-Νοσηλείες και θνησιμότητα.....	18
<b>3.ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΧΑΠ.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1Καρδιακή ανεπάρκεια.....</b>	<b>20</b>
3.1.1 Καρδιακή ανεπάρκεια και ΧΑΠ.....	21
<b>3.2Οστεοπόρωση.....</b>	<b>24</b>
3.2.1 Οστεοπόρωση και ΧΑΠ.....	26
<b>3.3Σακχαρώδης Διαβήτης.....</b>	<b>27</b>
3.3.1 Σακχαρώδης Διαβήτης και ΧΑΠ.....	28
<b>3.4Απώλεια σκελετικών μυών.....</b>	<b>29</b>
<b>3.5Καρκίνος του πνεύμονα.....</b>	<b>31</b>
3.5.1 Καρκίνος του πνεύμονα και ΧΑΠ.....	34
<b>3.6Κατάθλιψη και ΧΑΠ.....</b>	<b>35</b>
<b>ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.....</b>	<b>37</b>

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

<b>4. ΣΚΟΠΟΣ.....</b>	<b>39</b>
<b>5. ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....</b>	<b>39</b>
<b>6. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....</b>	<b>39</b>
<b>7.ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ .....</b>	<b>42</b>
<b>8.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....</b>	<b>42</b>
<b>9.ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....</b>	<b>52</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>58</b>



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Οι ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) παρουσιάζουν συχνά συννοσηρότητες οι οποίες επηρεάζουν την πορεία της νόσου και την συνολική κατάσταση υγείας των ασθενών. Επιπλέον, η ύπαρξη συνοδών νοσημάτων στους ασθενείς με ΧΑΠ σχετίζεται με κακή πρόγνωση και αυξημένη θνησιμότητα.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να μελετηθεί η συχνότητα εμφάνισης συννοσηρότητων στους ασθενείς με ΧΑΠ, και να συσχετιστούν με τα χαρακτηριστικά των ασθενών.

Υλικό και Μέθοδος: Στην μελέτη έλαβαν μέρος 133 ασθενείς (91,7% άνδρες, μέσης ηλικίας  $72,48 \pm 8,94$  έτη) που επισκέφθηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία ΧΑΠ του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας από Μάρτιο 2012 έως Οκτώβριο 2013. Το δείγμα αποτελούταν από καπνιστές στο 38,3%, πρώην καπνιστές στο 59,4% και μη καπνιστές στο 2,3%. Σύμφωνα με την ομαδοποίηση της GOLD το 25,5% των ασθενών άνηκε στην ομάδα A, το 13,2% στην ομάδα B, το 25,5% στην ομάδα C και το 35,8% στην ομάδα D. Σε κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκε φυσική εξέταση, λήψη ιστορικού, καταγραφή δεδομένων και σπιρομέτρηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη της νόσου.

Αποτελέσματα: Ο μέσος αριθμός συννοσηροτήτων ήταν  $2,29 \pm 1,65$  συνοδά νοσήματα ανά ασθενή. Το 13,5% των ασθενών δεν ανέφερε συνοδό νόσημα, το 21,1% ανέφερε ένα συνοδό νόσημα, το 24,8% ανέφερε 2 συνοδά νοσήματα, το 21,1% ανέφερε 3 συνοδά νοσήματα και το 19,5% 4 ή περισσότερα συνοδά νοσήματα. Οι συχνότερες συννοσηρότητες που καταγράφηκαν ήταν τα καρδιαγγειακά (58,6%), η υπέρταση (41,4%), ο σακχαρώδης διαβήτης (20,3%), η καρδιακή ανεπάρκεια (20,3%), η στεφανιαία νόσος (20,3%), η υπερλιπιδαιμία (15,8%) και τα νοσήματα του προστάτη (12,8%). Η μέση τιμή του δείκτη συννοσηρότητας Charlson (CCI) υπολογίστηκε σε  $1,71 \pm 1,064$ . Παρατηρήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ των καρδιαγγειακών νοσημάτων και των σοβαρών παροξύνσεων (OR: 2,612, 95% CI: 1,177-5,800, P=0,017) και μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη και της βαρύτητας της νόσου. Επιπλέον, τα συνοδά νοσήματα στους ασθενείς με ΧΑΠ φάνηκε να είναι περισσότερα στους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας.

Συμπέρασμα: Ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ πάσχουν από συνοδά νοσήματα, τα οποία επιβαρύνουν τη συνολική κατάσταση υγείας των ασθενών. Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν το συχνότερο συνοδό νόσημα, το οποίο φάνηκε να σχετίζεται και με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών παροξύνσεων. Ταυτόχρονα, ο σακχαρώδης διαβήτης διαπιστώθηκε σε μεγάλο ποσοστό, ενώ σχετίστηκε και με τη βαρύτητα της νόσου.

Λέξεις Κλειδιά: ΧΑΠ, συννοσηρότητες, συνοδά νοσήματα

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) often experience comorbid conditions that affect the disease progression and the total health status of the patients. Furthermore, concomitant diseases in patients with COPD are associated with poor prognosis and increased mortality rates.

**Purpose:** The aim of this study was to estimate the frequency of comorbidities associated with COPD, and correlate them with patients characteristics.

**Material and Method:**In this study participated 133 patients (91,7% male, mean age  $72,48 \pm 8,94$  years) who visited the Outpatient Clinic of the University General Hospital of Larissa from March 2012 to October 2013. The sample consisted of 38,3% smokers, 59,4% ex-smokers and 2,3% non-smokers. According GOLD classification, 25,5% were assessed in patients group A, 13,2% in group B, 25,5% in group C and 35,8% in group D. Physical examination, medical history, data recording and spirometry test were performed for each patient in order to confirm the disease.

**Results:** The average number of co-morbidities per patient reported was  $2,29 \pm 1,65$ . 13,5% of patients did not report concomitant diseases, while 21,1% reported one comorbidity, 24,8% reported two comorbidities, 21,1% reported three comorbidities and 19,5% four or more comorbidities. The most common co-morbidity recorded was cardiovascular diseases (58.6%), hypertension (41.4%), diabetes (20.3%), heart failure (20.3%), coronary heart disease (20, 3%), hyperlipidemia (15.8%) and prostate diseases (12.8%). The mean Charlson comorbidity index (CCI) score was estimated at  $1,71 \pm 1,064$ . Correlations were observed between cardiovascular diseases and severe exacerbations (OR: 2,612, 95% CI: 1,177-5,800,  $P = 0.017$ ) and between diabetes and disease severity. In addition, older patients with COPD had more concomitant diseases.

**Conclusion:** A very large percentage of COPD patients suffer from co-morbidities, which affect the overall health status of the patients. Cardiovascular diseases are the most common concomitant disease, which appeared to be associated with an increased risk of severe exacerbations. At the same time, diabetes was also common and it was associated with the disease severity.

**Keywords:** COPD, comorbidities, concomitant diseases



## **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) χαρακτηρίζεται από βραδέως προϊούσα απόφραξη των αεροφόρων οδών. Οι ασθενείς με χρόνια απόφραξη των αεροφόρων οδών λόγω χρόνιας βρογχίτιδας ή και εμφυσήματος χαρακτηρίζονται ως πάσχοντες από (ΧΑΠ). Η νόσος προσβάλλει συχνότερα τους άνδρες από ότι τις γυναίκες. Το έτος 2000, η ΧΑΠ και οι άλλες χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες προκάλεσαν περισσότερους από 123.500 θανάτους. Σε ανθρώπους κάτω των 65 ετών, η ΧΑΠ ακολουθεί τις καρδιοπάθειες ως το συχνότερο αίτιο ανικανότητας και αναπηρίας. Η αποφρακτική πνευμονοπάθεια προσβάλλει τους μεσήλικες και τους ηλικιωμένους. Το κάπνισμα ενοχοποιείται σαφώς ως το κύριο αίτιο της ΧΑΠ, αν και η νόσος προσβάλλει μόνο το 10% έως το 15% των καπνιστών. Ο καπνός του τσιγάρου και οι ερεθιστικές ουσίες που περιέχει επηρεάζουν την κίνηση των κροσσών του αναπνευστικού επιθηλίου, αναστέλλουν την λειτουργία των κυψελιδικών μακροφάγων και προκαλούν υπερτροφία των αδένων που εκκρίνουν βλέννα. Επίσης, προκαλούν εμφύσημα, καταστροφή των αεραγωγών και σύσπαση των λείων μυικών ινών, αυξάνοντας τις αντιστάσεις των αεροφόρων οδών. Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νόσου είναι η ατμοσφαιρική ρύπανση, η επαγγελματική έκθεση σε επιβλαβείς σκόνες και αέρια, οι λοιμώξεις των αναπνευστικών οδών και διάφοροι οικογενείς και γενετικοί παράγοντες.

Είναι μια εξουθενωτική ασθένεια που προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ο επιπολασμός της συνεχίζει να αυξάνεται λόγω της παγκόσμιας επιδημίας του καπνίσματος. Η ΧΑΠ συνδέεται με τεράστιο κόστος της υγειονομικής περίθαλψης, και έχει συστηματικές επιπτώσεις όπως είναι τα καρδιαγγειακά νοσήματα, η απώλεια της μυϊκής μάζας και η εμφάνιση της οστεοπόρωσης. Η κατάθλιψη, το άγχος και ο υποσιτισμός είναι επίσης συχνές σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΑΠ. Αυτοί οι παράγοντες δεν επηρεάζουν μόνο την ποιότητα της ζωής αλλά και την συμμόρφωση με την θεραπεία. Ο υποσιτισμός αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα και έχει κακή έκβαση. Στην συνέχεια η σπιρομέτρηση είναι απαραίτητη για την διάγνωση της ΧΑΠ, αλλά τα κριτήρια περιορισμού της ροής του αέρα δεν είναι συνεχόμενα για τους ηλικιωμένους ασθενείς και μπορεί να οδηγήσουν σε υπερδιάγνωση. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς αντιλαμβάνονται τα συμπτώματα με διαφορετικό τρόπο, και η ΧΑΠ θα μπορούσε επίσης να υπο-διαγιγνώσκεται σε αυτόν τον πληθυσμό. Οξείες εξάρσεις μπορεί να οδηγήσουν σε επιδείνωση των συμπτωμάτων που

απαιτούν επιπρόσθετη θεραπεία, και μπορεί να προκαλέσουν μια πιο ταχεία μείωση της πνευμονικής λειτουργίας και της ποιότητας της ζωής. (1)

Η διαχείριση των ασθενών με ΧΑΠ θα πρέπει να περιλαμβάνει μια διεπιστημονική προσέγγιση. Θα πρέπει δηλαδή να αναλάβει της αξιολόγηση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών, καθώς και την ψυχική υγεία τους εκτός από την αξιολόγηση της λειτουργίας των πνευμόνων και τις λειτουργικές διαταραχές. Οι υποκείμενες συννοσηρότητες θα πρέπει να αξιολογούνται και να αντιμετωπίζονται με την κατάλληλη θεραπεία. Ειδική θεραπεία για την ΧΑΠ θα πρέπει να ξεκινήσει με την διακοπή της έκθεσης στον πιο σημαντικό παράγοντα κινδύνου, ο οποίος είναι ο καπνός. Τα ποσοστά της διακοπής του καπνίσματος στους ασθενείς δεν έχουν μειωθεί και αυτό μπορεί να αντανακλά μια υποκείμενη απροθυμία από τους γιατρούς για να συμβουλεύσουν και να προσφέρουν θεραπείες διακοπής του καπνίσματος στους ασθενείς. Σε αντίθεση με την οξυγονοθεραπεία, τα κορτικοστεροειδή και τα βρογχοδιασταλτικά δεν μειώνουν την θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ και κατευθύνονται κυρίως προς την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Ακόμη, η επιλογή των συσκευών χορήγησης για τα εισπνεόμενα φάρμακα είναι σημαντική στους ασθενείς, και η πνευμονική αποκατάσταση και τα συμπληρώματα διατροφής είναι επίσης άλλα σημαντικά στοιχεία της φροντίδας. Επιπλέον, η νόσος χαρακτηρίζεται από διαλείπουσα επιδείνωση των συμπτωμάτων και αυτά τα επεισόδια ονομάζονται οξείες παροξύνσεις. Προσεγγίζοντας τον ασθενή με παρόξυνση, είναι χρήσιμο να εξεταστεί η σοβαρότητα της παρόξυνσης, η οποία βασίζεται σε τρία κύρια συμπτώματα: την αύξηση του όγκου των πτυέλων, αυξημένα πτύελα με πύον καθώς και την αύξηση της δύσπνοιας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν μέτρια (2 συμπτώματα) ή σοβαρή (3 συμπτώματα) παρόξυνση, μπορούν να επωφεληθούν από την αντιβακτηριακή θεραπεία. Οι κύριοι στόχοι της αντιβακτηριακής θεραπείας έναντι των παροξύνσεων της ΧΑΠ είναι η επιτάχυνση της επίλυσης των συμπτωμάτων, καθώς και την πρόληψη των επιπλοκών της έξαρσης. (2)

Στα αρχικά στάδια της ΧΑΠ ο πιο ευαίσθητος τρόπος διάγνωσης είναι η εξέταση της πνευμονικής λειτουργίας. Τα αρχικά ευρήματα κατά την εξέταση της πνευμονικής λειτουργίας είναι η απόφραξη των αεραγωγών ( $FEV_1/FVC < 0.7$ ) ακολουθούμενη από ελάττωση του βίαια εκπνεόμενου όγκου στο 1 sec ( $FEV_1$ )  $< 80\%$  της προβλεπόμενης τιμής. Δεν υπάρχουν θεραπείες ίασης της ΧΑΠ, στόχος της θεραπείας είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η αποφυγή του επιβλαβούς για τη νόσο περιβάλλοντος. Έτσι η φαρμακευτική θεραπεία χωρίζεται σε 4 κύριες ομάδες φαρμάκων. Στις οξείες εξάρσεις των αποφρακτικών πνευμονικών παθήσεων είναι συχνά αναγκαία η θεραπεία με οξυγόνο. Επίσης,

λόγω κάποιων ιογενών ή μικροβιακών λοιμώξεων που μπορεί να προκαλέσουν εξάρσεις της απόφραξης των αεροφόρων οδών χορηγούνται κάποια αντιβιοτικά ή συνίσταται ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός. Τέλος, μέγιστη σημασία αποτελεί η διαρκής ενθάρρυνση για την διακοπή του καπνίσματος.(3)

## **2.ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

### **2.1 ΟΡΙΣΜΟΣ-ΑΙΤΙΑ-ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ**

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι μία από τις πιο κοινές ασθένειες σε άτομα τα οποία καπνίζουν και βρίσκονται σε ηλικία άνω των 40 ετών. (4) Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, έχει γίνει ήδη η τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου και αναπηρίας σε όλο τον κόσμο και προέβλεψε ότι θα γίνει η τρίτη μέχρι το 2030. (5) Η θνησιμότητα της ΧΑΠ έχει επίσης αυξηθεί κατά τις τελευταίες δεκαετίες και συνεχίζει να αυξάνεται σταθερά, σε αντίθεση με τις άλλες κύριες αιτίες θανάτου όπως ο καρκίνος, η καρδιακή και εγκεφαλική αγγειακή νόσος. (5) Η ΧΑΠ ως επί το πλείστον οφείλεται στο κάπνισμα, ενώ συνδέεται επίσης με την ηλικία και η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών είναι ηλικιωμένοι. Τόσο το κάπνισμα όσο και η ηλικία θεωρούνται ως οι κύριοι παράγοντες κινδύνου. (6)

Η νόσος παρουσιάζει περιοδικές παροξύνσεις, συχνά σχετιζόμενες με αναπνευστικές λοιμώξεις, με αύξηση των συμπτωμάτων της δύσπνοιας και της παραγωγής πτυέλων. Σε αντίθεση με τις οξείες παθήσεις, όπου οι ιστοί του πνεύμονα επανέρχονται στο φυσιολογικό, στην προκειμένη νόσο οι αεροφόρες οδοί όσο και το πνευμονικό παρέγχυμα δεν αποκαθίστανται μετά από παροξύνσεις, αλλά υφίστανται αντίθετα προοδευτικές καταστρεπτικές βλάβες. Αν και συνήθως επικρατεί το ένα από τα δύο στοιχεία της, η ΧΑΠ τυπικά περιλαμβάνει δύο σαφώς διαφορετικές διεργασίες, αφενός το στοιχείο της χρόνιας βρογχίτιδας και αφετέρου το στοιχείο του εμφυσήματος. Συχνά συνυπάρχει και χρόνιο βρογχικό άσθμα. Οι κλινικές εκδηλώσεις της ΧΑΠ ποικίλλουν από την απλή χρόνια βρογχίτιδα χωρίς λειτουργικούς περιορισμούς μέχρι τη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια με σοβαρή αναπηρία. Οι εκδηλώσεις τυπικά απουσιάζουν ή είναι ελάχιστες στις πρώιμες φάσεις της νόσου. Ο βήχας είναι τυπικά εντονότερος τα πρωινά και συχνά χαρακτηρίζεται ως τσιγαρόβηχας. Αρχικά η δύσπνοια εκδηλώνεται μόνο μετά από μεγάλη κόπωση. Με την εξέλιξη της νόσου η δύσπνοια προοδευτικά επιδεινώνεται και εμφανίζεται ακόμη και με ηπιότερες δραστηριότητες και παρουσιάζονται εκδηλώσεις χαρακτηριστικές της χρόνιας βρογχίτιδας και του εμφυσήματος.(5)

Όσον αφορά το εμφύσημα, ονομάζεται η παθολογική διάταση των αεροφόρων κοιλοτήτων εξαιτίας προοδευτικής καταστροφής των κυψελιδικών τοιχωμάτων. Σε μερικές περιπτώσεις αυτοί οι παθολογικοί αεροφόροι χώροι συρρέουν σχηματίζοντας γιγάντιες αεροφόρες κοιλότητες(φυσαλίδες), που ουσιαστικά δεν λειτουργούν και πιέζουν τις γύρω

υγιέστερες περιοχές του πνεύμονα. Στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ο βαθμός της απόφραξης σχετίζεται με την βαρύτητα του εμφύσηματος. Το εμφύσημα έχει ύπουλη έναρξη, με την δύσπνοια να αποτελεί το αρχικό σύμπτωμα. Αρχικά εμφανίζεται μόνο κατά την κόπωση, αλλά βαθμιαία επιδεινώνεται και μπορεί να γίνει έντονη ακόμη και στην ηρεμία. Ο βήχας είναι ελάχιστος ή απουσιάζει. Ο ασθενής είναι συνήθως λεπτός και παρουσιάζει ταχύπνοια και συχνά παίρνει καθιστή θέση με κλίση προς τα εμπρός. Κατά την ακρόαση το αναπνευστικό ψιθύρισμα είναι ελαττωμένο και ο επικουρικός ήχος είναι υπερσαφής πνευμονικός.

Επίσης, στο εμφύσημα τα ακτινογραφικά ευρήματα αντικατοπτρίζουν την υπερπλήρωση των πνευμόνων με αέρα και την απώλεια της επιφάνειας των κυψελίδων των τριχοειδών. Οι ακτινογραφίες θώρακα δείχνουν υπερπλήρωση των πνευμόνων, αύξηση της προσθιοπίσθιας θωρακικής διαμέτρου και διερεύνηση του οπισθοστερνικού αεροφόρου χώρου. Η αξονική τομογραφία με την σειρά της ανιχνεύει το εμφύσημα με μεγαλύτερη ευαισθησία από τις απλές ακτινογραφίες και προσθέτει πληροφορίες σχετικές με την ύπαρξη και τη θέση φυσαλίδων και την κατανομή των κυριότερων ανατομικών διαταραχών.

Όσον αφορά την χρόνια βρογχίτιδα, ορίζεται ως ο επίμονος βήχας με παραγωγή πτυέλων για διάστημα μεγαλύτερο από 3 μήνες κάθε χρόνο κατά τα τελευταία 3 χρόνια. Χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη παραγωγή βλέννας στους βρόγχους και χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις των αεραγωγών. Οι εκδηλώσεις της χρόνιας βρογχίτιδας περιλαμβάνουν το βήχα, με παραγωγή μεγάλης ποσότητας παχύρευστων πτυέλων, την κυάνωση και σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, με διάταση των φλεβών του τραχήλου, διόγκωση ήπατος και καρδιομεγαλία. Κατά την ακρόαση υπάρχουν πρόσθετοι αναπνευστικοί ήχοι, κυρίως αδρόι ρεγγάζοντες και πιθανώς συρίττοντες. Όπως και με το εμφύσημα το μεγαλύτερο αίτιο είναι το κάπνισμα, αλλά μπορεί να παίζει ρόλο και η έκθεση σε άλλους ρύπους. Μολονότι ο βήχας και η παραγωγή πτυέλων δεν φαίνεται να επηρεάζουν άμεσα την ανάπτυξη απόφραξης των αεροφόρων οδών, η θεραπεία των εξάρσεων της απόφραξης με αντιβιοτικά φαίνεται να ωφελεί τους ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα.( 7,8)

## **2.2ΔΙΑΓΝΩΣΗ**

Οι διαγνωστικές εξετάσεις χρησιμοποιούνται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης της ΧΑΠ καθώς επίσης και για την εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας και την

παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Οι εξετάσεις οι οποίες πραγματοποιούνται είναι οι ακόλουθες. **Οι δοκιμασίες της αναπνευστικής λειτουργίας**, οι οποίες πραγματοποιούνται για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και την αξιολόγηση της σοβαρότητας και της εξέλιξης της ΧΑΠ. Οι εξετάσεις αυτές είναι μη αιματηρές και δεν απαιτείται νηστεία του ασθενούς, αλλά θα πρέπει να αποφεύγονται το κάπνισμα, η χρήση βρογχοδιασταλτικών και η λήψη βαρέος γεύματος επί 4 έως 6 ώρες πριν από την εξέταση. Η διάγνωση της ΧΑΠ βασίζεται στην απόδειξη της μερικώς αναστρέψιμης αποφράξεως των (μικρών ιδίως) αεραγωγών, και τεκμηριώνεται μόνο με σπιρομέτρηση, πριν και μετά βρογχοδιαστολή και έλεγχο βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Ο έλεγχος ικανότητας διαχύσεως, περαιτέρω, εξυπηρετεί τη διάκριση μεταξύ χρόνιας βρογχίτιδας και πνευμονικού εμφυσήματος.

Η σπιρομέτρηση παραμένει η μόνη ακριβής μέτρηση του βαθμού αποφράξεως επί ασθενών με ΧΑΠ. Η μέτρηση PEF, που διενεργείται μέσω ενός πνευμοταχογράφου, υποεκτιμά σημαντικά το βαθμό αποφράξεως, επειδή ελέγχει μόνο την περιοχή των μεγάλων αεραγωγών. Η διάγνωση της ΧΑΠ δεν μπορεί να βασιστεί σε μέτρηση της PEF, καθώς μια φυσιολογική PEF δεν αποκλείει την παρουσία ΧΑΠ. Η σπιρομέτρηση αποτελεί αναντικατάστατη μέθοδο σε επίπεδο δευτεροβάθμιου Νοσοκομείου, αλλά, ήδη επεκτείνεται σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας. Η διάγνωση της αποφράξεως τεκμηριώνεται εφόσον ο λόγος  $FEV_1/FVC$  βρεθεί  $<0.7$ . Ενώ είναι χαμηλής διαγνωστικής αξίας για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής και της ανικανότητας, η σπιρομέτρηση αποτελεί άριστο δείκτη προγνώσεως, επί ΧΑΠ και εισφέρει στην αξιολόγηση της προγνώσεως επί ΧΑΠ.

Επίσης, η σπιρομέτρηση μόνη της δεν μπορεί να διακρίνει το άσθμα από την ΧΑΠ, εκτός εάν επαναληφθεί μετά βρογχοδιαστολή. Μικρός βαθμός βρογχοδιαστολής επιτυγχάνεται, όμως, και επί χρόνιας βρογχίτιδας. Επιπλέον, όμως, οι μορφολογικές μεταβολές της καμπύλης ροής-όγκου, μπορεί να αποκαλύψουν πληροφορίες αναφορικά με την απόφραξη στους μικρούς αεραγωγούς. Η μέτρηση της βραδείας ζωτικής χωρητικότητας επιτρέπει την εκτίμηση της αποφράξεως, σε ασθενείς που είναι ανίκανοι να εκτελέσουν μια πλήρη βίαιη εκπνοή ζωτικής χωρητικότητας. Γενικά, με βάση της σπιρομέτρηση, η ΧΑΠ σταδιοποιείται, κατά GOLD, σε τέσσερα στάδια βαρύτητας: στάδιο I ( $FEV_1 \geq 80\%$ ), στάδιο II ( $FEV_1 50\% - 79\%$ ), στάδιο III ( $FEV_1 30\% - 49\%$ ), στάδιο IV ( $FEV_1 \leq 30\%$ ). (9)

Όσον αφορά τις λειτουργικές διαδικασίες των πνευμόνων, είναι ειδικές εξετάσεις που μοιάζουν με την απλή σπιρομέτρηση, γίνονται όμως μόνο από πνευμονολόγους και εφόσον

διαθέτουν κατάλληλο εξοπλισμό. Με τις ΛΔΠ ελέγχουμε την λειτουργία του αναπνευστικού σας συστήματος σε όλα τα επίπεδα. Συγκεκριμένα μετράμε εάν υπάρχει δυσκολία στη μετακίνηση του αέρα μέσω των αεραγωγών (βρόγχων), πόσο εύκολα ανταλλάσσονται τα αέρια (οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα) στον πνεύμονα, ποιος είναι ο όγκος του πνεύμονα σας και τέλος ποια είναι η δύναμη των αναπνευστικών σας μυών. Οι πιο συχνές ΛΔΠ είναι η απλή σπιρομέτρηση που αναφέραμε, οι αντιστάσεις των αεραγωγών, η διάχυση, οι στατικοί όγκοι και η μέτρηση μέγιστης εισπνευστικής και εκπνευστικής πίεσης. Το σύνολο των ειδικών αυτών εξετάσεων ονομάζεται πλήρης λειτουργικός έλεγχος αναπνοής.

Όσον αφορά τους στατικούς όγκους του πνεύμονα, με την δοκιμασία αυτή, που συχνότερα γίνεται με διάφορες μεθόδους, μετράμε την ποσότητα του αέρα που υπάρχει στους πνεύμονες στο τέλος μιας βαθιάς εισπνοής και εκπνοής. Όσο κι αν προσπαθήσετε δεν γίνεται να αδειάσετε όλον τον αέρα που υπάρχει στους πνεύμονες σας. Η μέτρηση του αέρα αυτού μας βοηθάει να διαγνώσουμε νοσήματα που οδηγούν σε κατακράτηση αέρα όπως σε βαρείς καπνιστές (στους οποίους μένει περισσότερος αέρας στο τέλος μιας εκπνοής και χαρακτηριστικά νιώθουν φούσκωμα στη βάδιση) και άλλα νοσήματα που μειώνουν ή αυξάνουν τον όγκο του πνεύμονα.

Στην συνέχεια, όσον αφορά την δοκιμασία της διάχυσης, πρόκειται για μία πολύ ακριβής και ευαίσθητη μέθοδος με την οποία μετράμε το πόσο καλά ανταλλάσσουν τα αέρια οι πνεύμονες σας, βρίσκουμε δηλαδή εάν υπάρχει δυσκολία στην πρόσληψη του οξυγόνου και στην αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα. Αυτό μπορεί να συμβεί σε καπνιστές και σε πληθώρα άλλων νοσημάτων που προσβάλλουν τον πνεύμονα. (10)

Τέλος, η **μέτρηση της α<sub>1</sub>-αντιτρυψίνης του ορού** χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό της έλλειψης του ενζύμου, ειδικά σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, σε ασθενείς με πρόωμη έναρξη της νόσου, σε γυναίκες και σε μη καπνιστές. Τα **αέρια αρτηριακού αίματος** εξετάζονται για την αξιολόγηση της ανταλλαγής των αερίων, ειδικά κατά την διάρκεια των παροξύνσεων της ΧΑΠ. Οι ασθενείς με επικράτηση του εμφυσήματος παρουσιάζουν ήπια υποξαιμία και φυσιολογική ή χαμηλή μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα. Η **παλμική οξυμετρία** χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση του κορεσμού του οξυγόνου στο αίμα και ακόμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνεχή βάση για την αξιολόγηση της ανάγκης χορήγησης συμπληρωματικού οξυγόνου. Ακόμα, στις εξετάσεις συμπεριλαμβάνεται και η μέτρηση του **εκπνεομένου διοξειδίου του άνθρακα**, η οποία επιτρέπει την μέτρηση του κυψελιδικού αερισμού. Τέλος, η **γενική αίματος** δείχνει αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του αιματοκρίτη,

ενώ η **ακτινογραφία θώρακος** μπορεί να δείξει επιπέδωση του διαφράγματος λόγω εμφυσήματος των πνευμόνων και σημεία πνευμονικής λοίμωξης εφόσον υπάρχει. (11)

## **2.3ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

Εκτός από την αποφυγή του καπνίσματος, θα πρέπει επίσης να αποφεύγεται η έκθεση σε άλλες ερεθιστικές ουσίες των αεροφόρων οδών και σε αλλεργιογόνα. Ο ασθενής θα πρέπει να μη βγαίνει από το σπίτι του κατά τις περιόδους έντονης ατμοσφαιρικής ρύπανσης για να προλαμβάνει τις παροξύνσεις της νόσου. Για την βελτίωση της κάθαρσης των αεροφόρων οδών χρησιμοποιούνται μέτρα υγιεινής των πνευμόνων, συμπεριλαμβανομένης της ενυδάτωσης, του αποτελεσματικού βήχα, της επίκρουσης και της παροχέτευσης θέσης. Η διατήρηση επαρκούς ενυδάτωσης του οργανισμού είναι σημαντική για τον σχηματισμό λεπτόρρευστων εκκριμάτων, ενώ ο βίαιος βήχας είναι συχνά λιγότερο αποτελεσματικός από το να γέρνει ο ασθενής προς τα εμπρός και να εξωθεί τον αέρα ξεφυσώντας. Γενικά θα πρέπει να αποφεύγονται τα κατασταλτικά του βήχα και τα ηρεμιστικά, επειδή μπορεί να προκαλέσουν κατακράτηση των εκκριμάτων. Επίσης, ένα τακτικό πρόγραμμα άσκησης μπορεί να αποδειχθεί ευεργετικό, δεδομένου ότι βελτιώνει την αντοχή στην άσκηση, ενισχύει τη δυνατότητα διεκπεραίωσης των καθημερινών δραστηριοτήτων και προλαβαίνει την επιδείνωση της φυσικής κατάστασης. Η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία χρησιμοποιείται σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια βελτιώνοντας την αντοχή στην άσκηση, την νοητική λειτουργία και την ποιότητα της ζωής στην προχωρημένη ΧΑΠ. Μειώνει επίσης την ανάγκη για ενδονοσοκομειακή νοσηλεία και παρατείνει την επιβίωση. Τέλος, σε έντονες παροξύνσεις της ΧΑΠ ενδέχεται η χορήγηση οξυγόνου να χρειαστεί να γίνει με μάσκα θετικής πίεσης (Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό) ή με διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό.

Τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται στην θεραπεία των αποφρακτικών παθήσεων του πνεύμονα, διακρίνονται σε 4 ομάδες: στα βρογχοδιασταλτικά, αντιφλεγμονώδη, αντιβιοτικά και βλεννολυτικά. Όσον αφορά τα βρογχοδιασταλτικά που χορηγούνται στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι τα συμπαθητικομιμητικά και τα αντιχολινεργικά. Τα βρογχοδιασταλτικά μπορούν να χορηγηθούν με συσκευή εισπνοής καθορισμένης δόσης ή νεφελοποιητή. Τέλος, οι συσκευές εισπνοής έχουν τα πλεονεκτήματα της δυνατότητας



μεταφοράς και της εύκολης και άνετης χορήγησης και όταν χρησιμοποιείται σωστά αποδίδουν το φάρμακο εξίσου αποτελεσματικά με το νεφελοποιητή.(12)

Όσον αφορά τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, τα κορτικοστεροειδή σε εισπνοές είναι τα φάρμακα πρώτης γραμμής για την θεραπεία των ασθενών υψηλού κινδύνου (με σοβαρή πολύ σοβαρή νόσο και συχνές παροξύνσεις) ενώ κατά τις μέτριες και σοβαρές παροξύνσεις της νόσου είναι απαραίτητη η κατά διαστήματα χορήγηση κορτικοστεροειδών από το στόμα. Όταν ο ασθενής δεν μπορεί να πάρει φάρμακα από το στόμα τα κορτικοστεροειδή μπορούν να χορηγηθούν αποτελεσματικά από την ενδοφλέβια οδό. Οι ανεπιθύμητες επιδράσεις της μακροχρόνιας χορήγησης κορτικοστεροειδών είναι η αύξηση του βάρους, η οστεοπόρωση, η υπεργλυκαιμία, η ανοσοκαταστολή των επινεφριδίων, η συστηματική υπέρταση, το σύνδρομο Cushing, η μυοπάθεια και οι ψυχικές διαταραχές.

Τα αντιβιοτικά είναι η τελευταία ομάδα φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των αποφρακτικών παθήσεων του πνεύμονα. Οι ιογενείς ή μικροβιακές λοιμώξεις είναι δυνατόν να προκαλέσουν παροξύνσεις της ΧΑΠ. Η αντιμετώπιση των παροξύνσεων πρέπει να περιλαμβάνει και εμπειρική αντιβίωση.

Στις παροξύνσεις των αποφρακτικών πνευμονικών παθήσεων είναι συχνά αναγκαία η οξυγονοθεραπεία.Στους ασθενείς με χρόνια υποαερισμό, η αύξηση του εισπνεόμενου οξυγόνου μπορεί να προκαλέσει οξεία επιδείνωση της υπερκαπνίας. Οι ασθενείς με κορεσμό του αρτηριακού αίματος με οξυγόνο μόνιμα χαμηλότερο από 90%, με PaO<sub>2</sub> χαμηλότερη από 55mmHgσε ηρεμία ή αν έχουν πνευμονική καρδιά ή ερυθροκυττάρωση, με κορεσμό οξυγόνου χαμηλότερο από 60%, ωφελούνται από τη μακροχρόνια συνεχή(24 ώρες την ημέρα) θεραπεία με οξυγόνο, η οποία είναι η μόνη θεραπεία που έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει την επιβίωση των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Επίσης, οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια θα πρέπει να ενημερώνονται για την σημασία της διακοπής του καπνίσματος.(13)

Συνοψίζοντας λοιπόν, τα βασικά φάρμακα για την ΧΑΠ περιλαμβάνουν εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά(β2-διεγέρτες και αντιχολινεργικά) και κορτικοστεροειδή. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδήμπορούν να δοθούν σε συνδυασμό με β-αγωνιστές ενώ τα βρογχοδιασταλτικάσε συνδυασμό με αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-4ήθεοφυλλίνης. Διάφορες όμως παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι έλαβαν συνδυασμούς από αυτά τα φάρμακα, ιδίως στα άτομα με συνοδά νοσήματα. (14)

## **2.4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ- ΝΟΣΗΛΕΙΕΣ ΚΑΙ ΘΝΗΣΙΜΟΤΗΤΑ**

Η ΧΑΠ είναι μία χρόνια καταστροφική κατάσταση που από μόνη της προκαλεί αύξηση των νοσηλειών ιδίως σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Ωστόσο, η παρόξυνση της ΧΑΠ εξηγεί αυτή την αυξημένη νοσηρότητα με ορισμένα συνοδά συμπτώματα τα οποία είναι οι αιτίες για την πλειοψηφία αυτών των νοσηλειών. (15) Σημαντικά συνοδά νοσήματα τα οποία σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο για νοσηλεία σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, η ισχαιμική καρδιακή νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια και η αρρυθμία. (16) Σε μία μελέτη που έγινε διαπιστώθηκε ότι η καρδιακή ανεπάρκεια, το εγκεφαλικό επεισόδιο και το έμφραγμα του μυοκαρδίου ήταν οι κύριες αιτίες νοσηλείας. Η καρδιαγγειακή νόσος είναι όχι μόνο η πιο κοινή συννοσηρότητα, αλλά είναι επίσης ένας προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας από κάθε αίτιο. (15) Μια σύγκριση που έγινε μεταξύ μιας ομάδας ασθενών με ΧΑΠ και στον γενικό πληθυσμό αποκάλυψε ότι η ΧΑΠ προκαλεί διπλάσια αύξηση στους θανάτους από καρδιαγγειακά νοσήματα.

Αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα και ενδονοσοκομειακή θνητότητα για ορισμένα συνοδά νοσήματα όπως η πνευμονία, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, και η ισχαιμική καρδιοπάθεια. Όπως λοιπόν έχουμε ήδη παρατηρήσει, η συννοσηρότητα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου κακής πρόγνωσης. Ωστόσο σε ηλικιωμένους και σε άτομα με σοβαρή ΧΑΠ, η ΧΑΠ είναι από μόνη της η πιο συχνή αιτία θανάτου. (17,18)

## **3.ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΧΑΠ**

Η ΧΑΠ είναι μια νόσος η οποία χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονή, συστηματικές συνέπειες και πολλές χρόνιες και περίπλοκες συννοσηρότητες. Έχει σταδιακά αναγνωριστεί ότι η ΧΑΠ σχετίζεται με διάφορες σημαντικές συννοσηρότητες και δεν περιορίζεται στον πνεύμονα και μόνο, αλλά φαίνεται επίσης συστημικά. Η ΧΑΠ εμφανίζει τόσο τοπικές, όσο και συστηματικές εκδηλώσεις. Ο μηχανισμός αυτών των συστηματικών εκδηλώσεων φαίνεται πως σχετίζεται με αυξημένη συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρές. Η παρουσία συστηματικής φλεγμονής στην ΧΑΠ είναι αναμφισβήτητη. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι οι δείκτες της συστηματικής φλεγμονής είναι αυξημένοι σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, εμφανίζονται νωρίς στη νόσο και αυξάνεται με την αύξηση της σοβαρότητας της ΧΑΠ. Για την συστηματική φλεγμονή έχουν δοθεί δύο εξηγήσεις, αφενός ως παράταση της φλεγμονής από το πνευμονικό στο συστηματικό επίπεδο και αφετέρου ως

ένας προ-φλεγμονώδης φαινότυπος, όπου η συστηματική φλεγμονή παρουσιάζεται ανεξάρτητα από την πνευμονική εμβολή. Οι συστηματικές εκδηλώσεις και το χρόνιο σύμπλεγμα νοσηροτήτων αποτελούν την φθορά των σκελετικών μυών, την καχεξία με απώλεια της άλιπης μάζας, τον καρκίνο του πνεύμονα, την πνευμονική υπέρταση, την ισχαιμική καρδιοπάθεια, την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, την οστεοπόρωση, τον σακχαρώδη διαβήτη, την αποφρακτική άπνοια ύπνου και τέλος την κατάθλιψη. Ακόμη η συστηματική φλεγμονή μπορεί να αρχίσει ή να επιδεινώσει τις προϋπάρχουσες συννοσηρότητες. Μερικά πρότυπα της νόσου που περιλαμβάνουν την ΧΑΠ, τον σακχαρώδη διαβήτη/μεταβολικό σύνδρομο, την αποφρακτική άπνοια ύπνου, τη στεφανιαία νόσο, την εγκεφαλο-αγγειακή νόσο και την συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εμφανίζονται μαζί συχνότερα από ότι μπορεί να αναμένεται στην απλή πιθανότητα. Ο επιπολασμός των συννοσηροτήτων στην ΧΑΠ είναι για την αρθρίτιδα 47%, για την καρδιαγγειακή νόσο 20,1%, για την υπέρταση 20,2%, στον διαβήτη 2,9 %, στα ψυχιατρικά προβλήματα 22%, στον καρκίνο 4,7%, στο γαστρεντερικό σύστημα 39,8% και στην οστεοπόρωση 32%. (19) Επίσης, άλλα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι η ΧΑΠ σχετίζεται με διάφορες ασθένειες όπως είναι η υπέρταση, οι καρδιαγγειακές νόσοι, ο διαβήτης, η οστεοπόρωση, το άσθμα, οι ψυχικές διαταραχές και ο καρκίνος του πνεύμονα.

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η ΧΑΠ συνδέεται με ορισμένα συνοδά νοσήματα και ο ακριβής επιπολασμός ποικίλλει σε μεγάλο βαθμό μεταξύ των επιδημιολογικών μελετών. (20) Ωστόσο, σε μία αναφερόμενη μεταβολή επικράτησης, η ηλικία, το φύλο και το κάπνισμα φαίνεται να επηρεάζουν σε μεγαλύτερο βαθμό την ΧΑΠ απ'ότι αναμενόταν. (21) Για παράδειγμα σε μία μελέτη που έγινε για την διατήρηση της υγείας σε μια ομάδα 1552 ασθενών με ΧΑΠ, παρατηρήθηκε μία μέση επικράτηση του 3,7% των συνυπάρχουσων ασθενειών, σε σύγκριση με το 1,8% το οποίο παρατηρείται στους ελέγχους (22). Επίσης, σε μία μεγάλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Δανία σε εθνικό επίπεδο, ανέφερε αυξημένες αναλογίες κινδύνου σε άτομα με ΧΑΠ τα οποία πάσχουν και από κάποια συνοδά νοσήματα, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, καρκίνο του πνεύμονα, οστεοπόρωση, διαβήτη και κατάθλιψη (23).

Σχετικά με τον καρκίνο του πνεύμονα σε ασθενείς με ΧΑΠ, σε μία πρόσφατη μελέτη αναφέρθηκε τετραπλάσιο και πέντε φορές υψηλότερο ποσοστό καρκίνο του πνεύμονα σε άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, μεταξύ εκείνων με προηγούμενη διάγνωση της ΧΑΠ. Επιπλέον, έρευνες σε όλο τον κόσμο έχουν ανακαλύψει ότι ο καρκίνος του πνεύμονα είναι μία σημαντική αιτία θανάτου μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ. Τέλος, πολλά άλλα

συνοδάσυμπτώματα έχουν αναφερθεί σε υψηλότερη συχνότητα σε άτομα με ΧΑΠ όπως είναι η υπερλιπιδαιμία, η γαστροισοφαγική παλινδρόμηση και η αρθρίτιδα. (24)

### **3.1ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

Η καρδιακή ανεπάρκεια, αποκαλούμενη και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, είναι μια πάθηση κατά την οποία η καρδιά δεν μπορεί πλέον να αντλήσει αρκετό αίμα για να το διοχετεύσει στο υπόλοιπο σώμα. Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι σχεδόν πάντα χρόνια πάθηση, αν και μερικές φορές μπορεί να αναπτυχθεί ξαφνικά. Η πάθηση μπορεί να έχει επιπτώσεις στη δεξιά πλευρά, τη αριστερή πλευρά ή και τις δύο πλευρές της καρδιάς. Η καρδιακή ανεπάρκεια συχνά χαρακτηρίζεται είτε ως συστολική είτε ως διαστολική. Συστολική καρδιακή ανεπάρκεια σημαίνει ότι το μυοκάρδιο δεν μπορεί να αντλήσει ή να διοχετεύσει το αίμα από την καρδιά ικανοποιητικά. Διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια σημαίνει ότι ο αντλητικός θάλαμος της καρδιάς δεν γεμίζει επαρκώς με αίμα. Και τα δύο προβλήματα σημαίνουν ότι η καρδιά δεν είναι πλέον ικανή να διοχετεύσει αρκετό αίμα στο υπόλοιπο σώμα, ειδικά όταν κάποιος ασκείται ή ασχολείται με κάποια δραστηριότητα. Όμως το συνηθέστερο αίτιο της καρδιακής ανεπάρκειας είναι η στεφανιαία νόσος, δηλαδή η στένωση των λεπτών αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν την καρδιά με αίμα (θρεπτικές ουσίες και οξυγόνο). (25)

Τα κοινά συμπτώματα είναι δύσπνοια κατά τη διάρκεια μιας δραστηριότητας ή μετά την κατάκλιση, βήχας, πρήξιμο των ποδιών και των αστραγάλων, πρήξιμο της κοιλιάς, αύξηση βάρους, ανώμαλοι ή γρήγοροι σφυγμοί, αίσθημα ότι η καρδιά χτυπά γρήγορα ή δυνατά, δυσκολία στον ύπνο, κούραση, αδυναμία, λιποθυμική τάση, απώλεια όρεξης και δυσπεψία. Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι, μειωμένη εγρήγορση ή συγκέντρωση, μειωμένη παραγωγή ούρων, ναυτία και εμετός και ανάγκη για ούρηση τη νύχτα. (26)

Η φυσική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει:πλευριτική συλλογή, ανώμαλο καρδιακό παλμό, οιδήματα κάτω άκρων, διεσταλμένες φλέβες στον λαιμό, διόγκωση του ήπατος. Όσον αφορά τις εξετάσεις οι οποίες γίνονται για να διαπιστωθεί κατά πόσο υπάρχει διόγκωση της καρδιάς, μειωμένη καρδιακή λειτουργία ή συμφόρηση των πνευμόνων αυτές είναι: Ακτινογραφία θώρακα, ηλεκτροκαρδιογράφημα υπερηχογράφημα καρδιάς (triplex,

stressecho), τεστ κοπώσεως, αξονική τομογραφία καρδιάς, στεφανιογραφία (Καθετηριασμός καρδιάς), μαγνητική τομογραφία καρδιάς και σπινθηρογράφημα καρδιάς.

Η πάθηση μπορεί επίσης να αλλοιώσει τα αποτελέσματα των εξής εξετάσεων: βιοχημικές εξετάσεις αίματος, Ένζυμα αίματος, άζωτο ουρίας αίματος, γενική εξέταση αίματος, κρεατινίνη ή κάθαρση κρεατινίνης, ηπατικές δοκιμασίες, εξέταση αίματος για ουρικό οξύ, επίπεδα νατρίου στην εξέταση αίματος, ανάλυση ούρων, και επίπεδα νατρίου στην εξέταση ούρων. (27)

Στην συνέχεια, τα σημαντικά μέτρα που θα πρέπει να ακολουθούνται από ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι: να λαμβάνουν τα φάρμακα τους σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, να περιορίσουν το αλάτι στα φαγητά, να μην καπνίζουν, να ασκούνται συστηματικά, να χάσουν βάρος και να μην είναι υπέρβαροι, και να αναπαύονται αρκετά και ειδικά μετά από άσκηση.

Όσον αφορά τα φάρμακα για την αντιμετώπιση της καρδιακής ανεπάρκειας αυτά είναι: αναστολείς ΜΕΑ όπως η καπτοπρίλη, η εναλαπρίλη, η λισινοπρίλη και η ραμιπρίλη που διαστέλλουν τα αιμοφόρα αγγεία και μειώνουν το έργο της καρδιάς, διουρητικά συμπεριλαμβανομένης της υδροχλωροθειαζίδης, της χλωρδαλιδόνης, της χλωροθειαζίδης, της φουροσεμίδης, της τορσεμίδης της βουμετανίδης και της σπιρινολακτόνης, που βοηθούν το σώμα να αποβάλει τα υγρά και το αλάτι (νάτριο), γλυκοσίδες της δακτυλίτιδας, που αυξάνουν τη δυνατότητα του καρδιακού μυός να συστέλλεται κανονικά και βοηθούν στην αντιμετώπιση ορισμένων διαταραχών του ρυθμού της καρδιάς, και ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, όπως η λοσαρτάνη και η καντεσαρτάνη που απομειώνουν το έργο της καρδιάς. Ορισμένα όμως φάρμακα μπορεί να επιδεινώσουν την καρδιακή ανεπάρκεια και πρέπει να αποφεύγονται. Σε αυτά περιλαμβάνονται τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, οι θειαζολιδινεδιόνες, η μετορμίνη, η σιλοζταζόλη, οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης 5 (PDE-5) (σιλденаφίλη, βαρδεναφίλη) και άλλα φάρμακα. (28)

### 3.1.1 ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΧΑΠ

Οι ασθενείς με ΧΑΠ συνήθως πεθαίνουν από μη αναπνευστικά αίτια, όπως ο καρκίνος ή τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο καπνός του τσιγάρου δεν προκαλεί μόνο φλεγμονή των

αεραγωγών και του παρεγχύματος αλλά και συστηματική φλεγμονή, συστηματικό στρες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι επιδράσεις του καπνίσματος μπορεί να συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, μεταβολικών διαταραχών και νεοπλασιών που προκαλούνται από τον καπνό του τσιγάρου, σε συνδυασμό με ή χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, καθιστική ζωή και αυξημένη αρτηριακή πίεση. Η ΧΑΠ και η καρδιαγγειακή νόσος συνδέονται στενά μεταξύ τους. Αρκετές μελέτες δείχνουν ένα τριπλάσιο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη ΧΑΠ σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Η καρδιαγγειακή θνησιμότητα υπολογίζεται στο 14%-42% της συνολικής παρατηρηθείσας θνησιμότητας στη ΧΑΠ, σε σύγκριση με το 14%-61% λόγω της ΧΑΠ. Η καρδιαγγειακή νόσος και η εγκεφαλο-αγγειακή νόσος αυξάνουν σημαντικά την συνολική επιβάρυνση των ασθενών με ΧΑΠ. Η κακή λειτουργία των πνευμόνων είναι ένας παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, κολπική μαρμαρυγή, κοιλιακή αρρυθμία και την αριστερή αρτηριακή διαστολική δυσλειτουργία.

Η μη διαγνωσμένη καρδιακή ανεπάρκεια στη ΧΑΠ προκαλεί σύγχυση και επιδεινώνει τα αποτελέσματα, περιπλέκοντας έτσι την διαχείριση της νόσου. Στην καρδιακή ανεπάρκεια οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές φαίνεται να αυξάνουν την βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Ο περιορισμός της ροής του αέρα επιδεινώνεται περαιτέρω από την κυκλοφορική συμφόρηση του βλεννογόνου, το κάπνισμα, την μυϊκή αδυναμία, και την μειωμένη συμμόρφωση των πνευμόνων σε καρδιακή ανεπάρκεια.(29)

Επίσης, η πνευμονική υπέρταση είναι μία κοινή επιπλοκή της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Η αύξηση των πιέσεων της πνευμονικής αρτηρίας είναι συχνά ήπια έως μέτρια. Ωστόσο το 5-10% των ασθενών με προχωρημένη ΧΑΠ μπορεί να υποφέρουν από σοβαρή πνευμονική υπέρταση και από μια προοδευτικά κατηφορική κλινική πορεία, λόγω της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας προστίθεται στην αναπνευστική ως μειονέκτημα. Ο επιπολασμός της κλινικά σοβαρής υπέρτασης σε ΧΑΠ εκτιμάται περίπου στα 1-2/1000. Η αιτία της πνευμονικής υπέρτασης στην ΧΑΠ, γενικά θεωρείται ότι είναι υποξική πνευμονική αγγειοσυστολή που οδηγεί σε μόνιμη έσω υπερτροφία. Ωστόσο, οι πρόσφατες παθολογοανατομικές μελέτες υποδηλώνουν μάλλον εκτεταμένη αναδιαμόρφωση όλων των στρωμάτων των πνευμονικών αρτηριακών τοιχωμάτων. Ακόμη, μπορεί να υπάρχει μία περίπτωση για φαρμακολογική θεραπεία της πνευμονικής υπέρτασης σε επιλεγμένους ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό θα είναι μία πρόκληση για τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές για να ξεπεραστούν οι δυσκολίες στην διάγνωση ανεπάρκειας της δεξιάς κοιλίας.

Οι κλινικοί γιατροί τόσο στην πρωτοβάθμια όσο και στην δευτεροβάθμια φροντίδα, έρχονται συχνά αντιμέτωποι με ηλικιωμένους ασθενείς που υποφέρουν από δύσπνοια. Οι κυριότερες αιτίες για δύσπνοια στους ηλικιωμένους ασθενείς είναι η καρδιακή ανεπάρκεια και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Και τα δύο σύνδρομα έχουν μελετηθεί εκτεταμένα σε μεγάλο βαθμό ξεχωριστά. Μελέτες σχετικά με τον επιπολασμό της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΑΠ ή το αντίστροφο είναι λιγοστές, δεδομένου ότι η παρουσία ενός συνδρόμου με την παρουσία των άλλων έχει σημαντικές θεραπευτικές συνέπειες. Αρκετές μελέτες έδωσαν κάποιες ενδείξεις ότι τα σύνδρομα συχνά συνυπάρχουν.

Επιπλέον, το κάπνισμα όπως αναφέρθηκε και στην αρχή, αποτελεί κοινό σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα στη ΧΑΠ για καρδιακή ανεπάρκεια. Επομένως ο συνδυασμός της καρδιακής ανεπάρκειας και της ΧΑΠ είναι πολύ πιο συχνός απ'ότι αναγνωρίζεται γενικά. Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΑΠ θα πρέπει να αξιολογούνται σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα των ασθενών με αντικειμενικά στοιχεία της ΧΑΠ, με διαγνωστικές μετρήσεις σε όλους τους επιλέξιμους ασθενείς. Όσον αφορά την ακτινογραφία θώρακος είναι λιγότερο ευαίσθητη για την ανίχνευση της καρδιακής ανεπάρκειας, επειδή ο καρδιοθωρακικός δείκτης επηρεάζεται αρνητικά από την αριστερή διάταση της κοιλίας, η οποία μπορεί να επικαλυφθεί από την δεξιά κοιλία που προκαλείται από ΧΑΠ. Ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με ΧΑΠ συμπίπτουν με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε καρδιακή ανεπάρκεια. (29)

Οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν ενδιάμεση μείωση της πνευμονικής λειτουργίας σε ένα επίπεδο μεταξύ υγιών ατόμων και ασθενών με ΧΑΠ. Επί του παρόντος πολλές από τις πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των δύο συνδρόμων είναι ακόμα ασαφής, και η πιο εκτεταμένη γνώση είναι σημαντική ενόψει της πιθανής αύξησης του επιπολασμού και των δύο ασθενειών στο άμεσο μέλλον. Περισσότερες μελέτες θα πρέπει να κατευθύνονται στην αξιολόγηση του επιπολασμού της καρδιακής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ΧΑΠ. Αντίστροφα ο επιπολασμός της ΧΑΠ σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα πρέπει να ποσοτικοποιηθούν.

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και η καρδιακή ανεπάρκεια λοιπόν είναι κοινές συνθήκες. Η διάγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να παραμείνει ανύποπτη σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, επειδή η δύσπνοια αποδίδεται στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή καρδιακή ανεπάρκεια μπορούν να αναπτύξουν μεταβολές των σκελετικών

μυών οι οποίες παρουσιάζουν εντυπωσιακές ομοιότητες. Λειτουργική δυσανεξία συσχετίζεται με την σοβαρότητα των αλλαγών των σκελετικών μυών, αλλά όχι με την σοβαρότητα της πνευμονικής ή καρδιακής ανεπάρκειας στην ΧΑΠ. Τέλος, η ΧΑΠ στερεί συχνά σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω της LV συστολικής δυσλειτουργίας. Ορισμένα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ ανέχονται καλά εκλεκτικό β-αποκλεισμό που δεν θα πρέπει να απορρίπτεται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια με ταυτόχρονη ΧΑΠ.(30)

### **3.2 ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ**

Η οστεοπόρωση είναι χρόνια πάθηση του μεταβολισμού των οστών, κατά την οποία παρατηρείται σταδιακή μείωση της πυκνότητας και ποιότητάς τους, με αποτέλεσμα αυτά με την πάροδο του χρόνου να γίνονται πιο εύθραυστα και λεπτά. Έτσι προκαλείται αυξανόμενος κίνδυνος κατάγματος (σπασίματος) των οστών, καθώς μειώνεται η ανθεκτικότητα και η ελαστικότητά τους. Δύο είναι οι αιτίες οι οποίες παίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη της οστεοπόρωσης: Το χαμηλό επίπεδο της κορυφαίας οστικής μάζας που αποκτά ένα άτομο στην ηλικία των 25 περίπου ετών, και η αυξημένη οστική απώλεια που μπορεί να συμβεί μετά την ηλικία των 45-50 ετών.

Το ποσό της οστικής μάζας, που έχει ένα άτομο σε οποιαδήποτε ηλικία, είναι αποτέλεσμα δύο βασικών και αλληλένδετων κυτταρικών λειτουργιών, που πραγματοποιούνται συνεχώς μέσα στα οστά καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, στα πλαίσια της λεγόμενης οστικής ανακατασκευής. Οι λειτουργίες αυτές είναι, πρώτον, η οστική απορρόφηση που προηγείται και δεύτερον, η οστική παραγωγή που ακολουθεί. Η οστική απορρόφηση γίνεται από τα κύτταρα που λέγονται οστεοκλάστες και η οστική παραγωγή γίνεται από τα κύτταρα που λέγονται οστεοβλάστες.(31)

Φυσιολογικά, μέχρι την ηλικία περίπου των 25 ετών η οστική παραγωγή είναι μεγαλύτερη από την οστική απορρόφηση και έτσι η οστική μάζα αυξάνει συνεχώς, και μάλιστα πιο πολύ στους άνδρες από ό,τι στις γυναίκες, για να φθάσει στην ηλικία αυτή των 25 ετών στο μέγιστο επίπεδό της, που είναι γνωστό ως κορυφαία οστική μάζα. Κατά τα επόμενα 20 περίπου χρόνια η οστική απορρόφηση είναι ίση με την οστική παραγωγή τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες και επομένως η οστική μάζα παραμένει σταθερή. Μετά την ηλικία όμως των 45 ετών η εικόνα αρχίζει να αναστρέφεται. Η οστική απορρόφηση



δηλ. γίνεται μεγαλύτερη από την οστική παραγωγή και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό στις γυναίκες από ό,τι στους άνδρες λόγω της μειωμένης παραγωγής των οιστρογόνων και τελικά της εγκατάστασης της εμμηνόπαυσης περί την ηλικία περίπου των 50 ετών. Έτσι το αποτέλεσμα είναι μια “φυσιολογική” οστική απώλεια.

Όσον αφορά τα συμπτώματα της, είναι μια σιωπηρή νόσος η οποία δεν παρουσιάζει δηλ. συμπτώματα για μεγάλο χρονικό διάστημα. Αυτό σημαίνει ότι περνάνε αρκετά χρόνια, κατά τη διάρκεια των οποίων η οστεοπόρωση συνεχώς χειροτερεύει από πλευράς απώλειας οστικής μάζας και διαταραχής της μικροαρχιτεκτονικής δομής των οστών, μέχρι να εμφανιστεί το πρώτο της σύμπτωμα, που είναι το κατάγμα. Η οστεοπόρωση είναι νόσος όλων των οστών και γι’ αυτό κατάγματα μπορεί να συμβούν σε διάφορες θέσεις του σκελετού, αλλά συνήθως συμβαίνουν στους σπονδύλους, στον αυχένα του μηριαίου οστού και στο αντιβράχιο. Πιο συγκεκριμένα, περίπου 40% των οστεοπορωτικών καταγμάτων αφορούν τη σπονδυλική στήλη, 20% τον αυχένα του μηριαίου οστού, 20% το αντιβράχιο και 20% διάφορα άλλα οστά. Τα κατάγματα του αυχένα του μηριαίου οστού και του αντιβραχίου συμβαίνουν πάντοτε μετά από έναν ελαφρό τραυματισμό, όπως είναι π.χ. η πτώση από την όρθια θέση, ενώ συνοδεύονται πάντοτε από πόνο. Αντίθετα, τα σπονδυλικά κατάγματα συμβαίνουν συχνά χωρίς να προηγηθεί τραυματισμός και αρκετές φορές δεν συνοδεύονται από πόνο στη ράχη ή στη μέση. Απώλεια ύψους και κύφωση αποτελούν όψιμες εκδηλώσεις της οστεοπόρωσης και οφείλονται σε σπονδυλικά κατάγματα.(32) Η μόνη εξέταση που επιτρέπει να ορίσουμε το βαθμό της αντοχής του οστού είναι η μέτρηση της οστικής πυκνότητας (BMD). Αυτή η εξέταση είναι εντελώς ανώδυνη και ακίνδυνη, δεν χρειάζεται για να γίνει καμιά απολύτως προετοιμασία και μπορεί να γίνει ακόμα σε παιδιά αλλά και σε εγκύους. Η οστεοπόρωση ελέγχεται με ειδικά μηχανήματα εντελώς ανώδυνα και ακίνδυνα.

Η μέτρηση οστικής πυκνότητας πρέπει να γίνει σε όσο γίνεται μικρότερη ηλικία προκειμένου να αποκαλυφθεί αν υπάρχει πρόβλημα και σε τι βαθμό. Αν η εξέταση γίνει σε ηλικία που ο σκελετός αναπτύσσεται τότε η όποια παρέμβαση είναι καθοριστική και αποτελεσματική. Αν πάλι σε μεγαλύτερη ηλικία και κυρίως στην εμμηνόπαυση διαπιστωθεί πρόβλημα τότε το αποτέλεσμα συμβάλει στο να μην επιδεινωθεί η νόσος και σε ένα ποσοστό ασθενών να σταθεροποιηθεί και να αυξηθεί.

Επίσης, όταν υπάρχει νόσος που αλλάζει τον μεταβολισμό μας (εμμηνόπαυση, θυρεοειδής, διαβήτης κλπ) θα πρέπει να γίνει ειδικός έλεγχος για να εκτιμηθεί το μέγεθος του προβλήματος. Σε αυτές τις περιπτώσεις η εξέταση οστικής πυκνότητας πρέπει να γίνεται μία φορά τον χρόνο.(33)

Η θεραπεία της οστεοπόρωσης δεν μπορεί να πετύχει πλήρη αναπλήρωση της οστικής μάζας, που έχει ήδη χαθεί, ούτε αποκατάσταση της διαταραγμένης μικροαρχιτεκτονικής δομής των οστών και φυσικά δεν μπορεί να αναιρέσει τις σοβαρές συνέπειες των οστεοπορωτικών καταγμάτων, που μπορεί να έχουν ήδη συμβεί. Όλα αυτά βέβαια υπογραμμίζουν τη μεγάλη σημασία της πρωτογενούς κυρίως αλλά και της δευτερογενούς πρόληψης της νόσου. Ωστόσο, τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης αναστέλλουν την οστική απορρόφηση ή αυξάνουν την οστική παραγωγή και είναι τα παρακάτω: Διφωσφονικά, Στρόντιο, Καλσιτονίνη, Εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων, Τεριπαρατίδη, Παραθορμόνη, Οιστρογόνα, Ασβέστιο και Βιταμίνη D. Επίσης, δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες για την διαχείριση της οστεοπόρωσης σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η αρχική αξιολόγηση της οστεοπόρωσης προτείνεται να περιλαμβάνει το ιατρικό ιστορικό, την φυσική εξέταση (συμπεριλαμβανομένου του ύψους, του βάρους και BMI),

Τέλος, είναι αυτονόητο ότι το θεραπευτικό πρόγραμμα, που θα εφαρμοστεί σε ένα συγκεκριμένο ασθενή με οστεοπόρωση, δηλ. ποιο φάρμακο από τα παραπάνω θα χρησιμοποιηθεί και αν το φάρμακο αυτό θα συνδυαστεί ή όχι και με ασβέστιο ή/και βιταμίνη D, καθορίζεται από το θεράποντα γιατρό με βάση τα κλινικά δεδομένα και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου ασθενούς.(34)

### 3.2.1 ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗ ΚΑΙ ΧΑΠ

Ασθενείς με ΧΑΠ, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης λόγω της ηλικίας τους, την περιορισμένη φυσική δραστηριότητα, τον χαμηλό δείκτη μάζας σώματος, το κάπνισμα, τον υπογοναδισμό, την κακή διατροφή και την χρήση κορτικοστεροειδών. Οι άντρες στα μέσα έως τα τέλη της δεκαετίας του 60' με ιστορικό καπνίσματος μεγαλύτερο από 60 πακέτα/έτη, έχουν ποσοστό επικράτησης σπονδυλικών καταγμάτων τα οποία είναι παρόμοια με τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, μεγαλύτερο ή ίσο με 65 ετών. Οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, έχουν 50-70% οστεοπόρωση ή οστεοπενία και έως 24-30% έχουν υποστεί συμπίεση και κατάγματα της σπονδυλικής στήλης.(35)

Η συνηθέστερη αιτία της οστεοπόρωσης είναι τα κορτικοστεροειδή και μια μετανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση περισσότερων από 6,25mgπρεδνιζόνης ημερησίως οδήγησε σε μειωμένη οστική πυκνότητα(BMD) και σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Επίσης, η σχετιζόμενη με τη ΧΑΠ συστηματική φλεγμονή, η ανεπάρκεια της βιταμίνης D και η συστηματική χρήση των κορτικοστεροειδών ενισχύουν την συνεχιζόμενη καταστροφή του ιστού. Η οστεοπόρωση με την σειρά της μπορεί να προκαλέσει κατάγματα ευθραυστότητας, τα οποία περιορίζουν την κινητικότητα και την περαιτέρω αύξηση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας.

Τα συμπτωτικά σπονδυλικά κατάγματα και τα κατάγματα θώρακα σε ασθενείς με ΧΑΠ μπορούν επίσης να μειώσουν την πνευμονική λειτουργία ή και την ενίσχυση των εξάρσεων. Επιδράσεις της θεραπείας της οστεοπόρωσης δεν έχουν διερευνηθεί σε δείγματα που αποτελούνται από ασθενείς με ΧΑΠ. Τελικά, η έγκαιρη αναγνώριση και πρόληψη της απώλειας της οστικής πυκνότητας είναι απαραίτητη και θα πρέπει να βασίζεται σε ολοκληρωμένα εργαλεία αξιολόγησης του κινδύνου. Στο μέλλον νέες θεραπευτικές στρατηγικές όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι ενεργοποιητών οστεοκλαστών μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην θεραπεία της ΧΑΠ που σχετίζεται με την οστεοπόρωση.(36,37)

### **3.3 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ**

Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι μία πάθηση κατά την οποία το σώμα δεν παράγει ή δεν χρησιμοποιεί σωστά την ινσουλίνη. Η ινσουλίνη είναι μία ορμόνη που απαιτείται για τον μετασχηματισμό της ζάχαρης, του αμύλου και άλλων τροφών σε ενέργεια, απαραίτητη για την καθημερινή μας ζωή. Οι ακριβείς αιτίες που προκαλούν τον σακχαρώδη διαβήτη συνεχίζουν να παραμένουν ένα μυστήριο για τους επιστήμονες, αν και φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο για τη δημιουργία του, τόσο η γενετική, όσο και περιβαλλοντικοί λόγοι, όπως η παχυσαρκία και η έλλειψη εξάσκησης.

Συμβαίνει συχνά να υπάρχουν άνθρωποι που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη και να μην το γνωρίζουν, γιατί τα συμπτώματά τους φαίνονται ασήμαντα. Πρόσφατες έρευνες έχουν αποδείξει ότι η πρόωρη διάγνωση του σακχαρώδη διαβήτη από τα συμπτώματά του, μπορεί να μειώσει τις πιθανότητες εμφάνισης των επιπλοκών του. Τα συμπτώματα του διαβήτη τύπου I συνήθως εμφανίζονται απότομα και εξελίσσονται γρήγορα, συχνά η πρώτη εκδήλωσή του μπορεί να είναι η ανάπτυξη διαβητικής κετοξέωσης, με ναυτία, εμετούς, διάχυτο κοιλιακό άλγος και απώλεια συνείδησης. Στο διαβήτη τύπου II τα συμπτώματα εμφανίζονται, συνήθως, σταδιακά και είναι βαθμιαία. Συχνά τα συμπτώματα του διαβήτη τύπου II λείπουν

τελείως και ο ασθενής αισθάνεται υγιής. Μερικά από τα συμπτώματα του σακχαρώδη διαβήτη είναι τα εξής: Συχνή ούρηση, υπερβολική δίψα, υπερβολική πείνα, ασυνήθιστη απώλεια βάρους, αυξημένη κόπωση, κνησμός και θαμπή όραση. (38,39)

Οι άνθρωποι ανακαλύπτουν ότι έχουν διαβήτη με διάφορους τρόπους. Ο πρώτος που το αντιλαμβάνεται είναι συνήθως ο γιατρός τους: είτε διότι παρουσιάζουν κάποιο ή όλα τα συμπτώματα του διαβήτη, είτε διότι υποβάλλονται σε ένα τσεκ απ. Μερικές φορές, εκείνος που συστήνει μια επίσκεψη στον γιατρό είναι ο οφθαλμίατρος. Κι αυτό, διότι μία εξέταση των ματιών θα εντοπίσει τα πρώτα συμπτώματα μιας πάθησης που ονομάζεται διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια - αλλοιώσεις στα αιμοφόρα αγγεία του ματιού που μπορεί να επέλθουν ως επιπλοκή του διαβήτη. Αν τα συμπτώματά υποδηλώνουν στον γιατρό ότι μπορεί κάποιος να πάσχει από διαβήτη, θα θελήσει να κάνει μία εξέταση αίματος για να μετρήσει τα επίπεδα σακχάρου και θα ζητήσει επίσης να διεξαχθεί μία εξέταση ούρων.

Τέλος, ο ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης μπορεί να εκδηλωθεί αρκετά αναπάντεχα και κατά συνέπεια ο ασθενής μπορεί να χρειαστεί να εισαχθεί στο νοσοκομείο έως ότου γίνει η διάγνωση και σταθεροποιηθεί η κατάστασή του. Τα άτομα που έχουν αυτόν τον τύπο διαβήτη θα συνεχίσουν κατά πάσα πιθανότητα να παρακολουθούνται από κάποια ομάδα ειδικών του νοσοκομείου.(40)

### 3.3.1 ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΧΑΠ

Ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπεργλυκαιμία σχετίζονται με την κακή έκβαση συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης παραμονής των ασθενών στα νοσοκομεία καθώς και της αυξημένης θνησιμότητας, μεταξύ των ασθενών με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, άλλα οξέα στεφανιαία σύνδρομα, καρδιακή ανεπάρκεια, εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονία, τραύμα, υπάρχουν περιορισμένα δημοσιευμένα στοιχεία σχετικά με την επίδραση της συννοσηρότητας του σακχαρώδη διαβήτη στις κλινικές εκβάσεις σε ασθενείς που νοσηλεύονται με οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ.

Μια πιθανή εξήγηση για την παρατεταμένη διάρκεια της διαμονής και αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είναι ότι η υπεργλυκαιμία μειώνει την ανταπόκριση στη θεραπεία σε ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση. Επίσης, προκαλεί βλάβη στην ανοσολογική απόκριση καταστέλλοντας την χημειοταξία των ουδετερόφιλων, την φαγοκυττάρωση, την ενδοκυτταρική βακτηριακή δραστηριότητα, τη νοσημότητα και την

μεσολάβηση των κυττάρων. Αυτές οι ανωμαλίες τείνουν να αναπτυχθούν όταν τα επίπεδα της γλυκόζης υπερβαίνουν τα 11mmol/L και θα πρέπει να βελτιωθούν με γλυκαιμικό έλεγχο. Ακόμη, η υπεργλυκαιμία σχετίζεται με την αυξημένη παραγωγή υπεροξειδίου, η οποία συνδέεται με βλάβη των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και του DNA. Αντίδραση με το νιτρικό οξείδιο μπορεί να οδηγήσει σε νίτρωση των πρωτεϊνών και είναι εύλογο ότι οι ασθενείς με λοιμώδεις παροξύνσεις της ΧΑΠ ανταποκρίνονται λιγότερο καλά σε αγωγή με αντιβιοτικά σε σχέση με άλλους ασθενείς. Επίσης, μια άλλη πιθανή εξήγηση για την αυξημένη διάρκεια παραμονής των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη στο νοσοκομείο, είναι ότι αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται πλέον ενδοноσοκομειακή περίθαλψη για την επίτευξη ευγλυκαιμίας πριν από την έξοδό τους.(41)

Η συστηματική φλεγμονή επίσης εξηγεί τη σχέση μεταξύ της ΧΑΠ και του διαβήτη. Επίσης, μπορεί να εξηγήσει γιατί οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Η παρουσία της φλεγμονής και των δεικτών της προβλέπει την ανάπτυξη του διαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου. Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, έχουν αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντος TNF-α, Ιντερλευκίνης 6 και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, που ενισχύουν περισσότερο την συσχέτιση. Ακόμη, ο διαβήτης συσχετίζεται ανεξάρτητα με τη μειωμένη λειτουργία των πνευμόνων και με την παχυσαρκία και θα μπορούσε να συμβάλει περισσότερο στη σοβαρότητα της ΧΑΠ.

Φαίνεται λοιπόν να υπάρχει μία αρκετά σύνθετη αλληλεπίδραση ανάμεσα στον διαβήτη, το μεταβολικό σύνδρομο, την ΧΑΠ, την καρδιαγγειακή νόσο και την παχυσαρκία που οδηγεί στην ανάπτυξη συννοσηροτήτων. Μερικοί ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να εμφανίζουν μόνο χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο χαρακτηρίζεται από κοιλιακή παχυσαρκία, αυξημένα τριγλυκερίδια, αθηρωματική δυσλιπιδαιμία, υψηλή αρτηριακή πίεση αίματος, υψηλά επίπεδα γλυκόζης αίματος, και αντίσταση στην ινσουλίνη.(42)

### **3.4 ΑΠΩΛΕΙΑ ΣΚΕΛΕΤΙΚΩΝ ΜΥΩΝ ΚΑΙ ΧΑΠ**

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας, τόσο μεατομικές όσο και με κοινωνικές προεκτάσεις. Εκτός από διαταραχές του αερισμού, της ανταλλαγής αερίων και των λειτουργιών του πνεύμονα, αρκετά απομακρυσμένα όργανα όπως η καρδιά, τα νεφρά και οι μύες είναι επίσης δυσλειτουργικές σε ασθενείς με ΧΑΠ. Μεταξύ

αυτών η λειτουργία των μυών έχει ιδιαίτερη σημασία, διότι η δυσλειτουργία του μυϊκού ιστού σχετίζεται άμεσα με την κακή κλινική κατάσταση των ασθενών με ΧΑΠ. Η μειωμένη λειτουργική ικανότητα, η κακή ποιότητα της ζωής, καθώς και το αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας, είναι κλινικά αποτελέσματα που σχετίζονται ανεξάρτητα με δυσλειτουργία των μυών. Η γνώση είναι απαραίτητη για την καλύτερη κατανόηση των μυών καθώς και για τον σχεδιασμό αποτελεσματικών θεραπευτικών παρεμβάσεων με στόχο την βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών που πάσχουν.

Σε ασθενείς με ΧΑΠη μείωση της μυϊκής μάζας που ονομάζεται μυϊκή ατροφία, έχει αντίκτυπο στην μυϊκή δύναμη, στην απόδοση της άσκησης, στην επιβίωση καθώς και στην κατανάλωση των υπηρεσιών υγείας. Μεταξύ των οδών σηματοδότησης που διέπουν την ανάπτυξη της μυϊκής ατροφίας, το σύστημα ουμπικιτίνης-πρωτεοσώματος παίζει κεντρικό ρόλο. Αλλά από μυϊκή ατροφία έχει επίσης καταδειχθεί ότι η σωστή αποικοδόμηση της πρωτεΐνης μέσω της οδού ουμπικιτίνης-πρωτεοσώματος είναι απαραίτητη για την μυϊκή ομοιοστάση του ιστού. Η ατροφία των μυών στην ΧΑΠ δεν είναι ειδικά μόνο για περιφερικούς μυς, αλλά επίσης λαμβάνει χώρα και σε αναπνευστικούς μυς. Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ ή άτομα με μηχανικό αερισμό, η μείωση του μεγέθους των ινών του διαφράγματος μυός έχει περιγραφεί. Μειωμένη περιεκτικότητα της μυοσίνης έχει αναφερθεί στο διάφραγμα των ασθενών με ΧΑΠ. Πρόσφατα στοιχεία σε ασθενείς με ΧΑΠ υποδεικνύουν ότι το σύστημα ουμπικιτίνης-πρωτεοσώματος είναι πιθανόν να εμπλέκεται στην ανάπτυξη της διαφραγματικής ατροφίας. (43)

Στην συνέχεια είναι γνωστό ότι οι μύες έχουν αναγεννητική ικανότητα για την διατήρηση της ομοιοστάσης του ιστού. Έτσι, η φλεγμονή και η υποξία θα μπορούσε να λειτουργήσει σε δύο επίπεδα για την προώθηση της μυϊκής ατροφίας. Πρώτον, άμεσα στην δραστηριότητα της υποβάθμισης πρωτεΐνης και δεύτερον μέσω της απομείωσης των μυών, μέσω της απαγόρευσης της συσσώρευσης των βασικών μυογόνων παραγόντων που εμπλέκονται στη δορυφορική ωρίμανση των κυττάρων. Η απώλεια των σκελετικών μυών είναι μια τυπική συννοσηρότητα της ΧΑΠ. Οι ίδιοι οι σκελετικοί μύες μπορούν να συμβάλλουν στη συστηματική φλεγμονή. Η απώλεια παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς με ΧΑΠ αυξάνοντας τον επιπολασμό από 20%, στην αρχική σταθερή ΧΑΠ στο 35% σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ που είναι εγγεγραμμένοι για πνευμονική αποκατάσταση. Η απώλεια της μάζας σώματος συμβαίνει κυρίως στην άλιπη μάζα τυπικά στους σκελετικούς μύες, ενώ η λιπώδης μάζα είναι σχετικά διατηρημένη.

Ο μηχανισμός της απώλειας βάρους φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα της IL-6 συγκεκριμένα και συστηματική φλεγμονή γενικά, με μειωμένη πρόσληψη αν και αυτό συμβαίνει κατά την διάρκεια των οξέων εξάρσεων με υποξία. Η απώλεια της μυϊκής μάζας θα έχει αρνητικές επιδράσεις στην αναπνευστική και περιφερική μυϊκή λειτουργία στην ικανότητα άσκησης και στην κατάσταση της υγείας. Επίσης, η απώλεια βάρους έχει αποδειχθεί ότι είναι ένας σημαντικός αρνητικός προγνωστικός δείκτης για την επιβίωση στη ΧΑΠ. Τέλος, η ΧΑΠ είναι μια αδιάκοπη και βαριά εξελισσόμενη νόσος της οποίας πρωταρχικός στόχος είναι ο πνεύμονας. Ωστόσο η σοβαρότητα της νόσου συνεχίζεται με λειτουργική έκπτωση σε όλα τα συστήματα. Αυτή είναι η περίπτωση για το σκελετικό σύστημα των μυών των οποίων η ποσότητα και η ποιότητα μειώνονται οδηγώντας στην προοδευτική ανάπτυξη των περιφερειακών και στην αναπνευστική δυσλειτουργία των μυών. Θεραπευτικές παρεμβάσεις οι οποίες στοχεύουν στην αναστολή της δράσης του πρωτεοσώματος είναι υπό έρευνα. (44, 45)

### **3.5 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Ο καρκίνος του πνεύμονα εμφανίζεται πολύ συχνά. Ευθύνεται για το 34% περίπου των θανάτων από καρκίνο στους άνδρες και για το 23% στις γυναίκες. Χωρίζεται σε δύο μεγάλες ομάδες: μικροκυτταρικού τύπου και μη μικροκυτταρικού τύπου, που έχουν διαφορετικούς τρόπους θεραπείας και πρόγνωσης. Ο μικροκυτταρικός τύπος καρκίνου του πνεύμονα έχει άμεση σχέση με το κάπνισμα, αναπτύσσεται και διασπείρεται ταχέως και για το λόγο αυτό θεωρείται ότι δεν αντιμετωπίζεται με επέμβαση. Θεωρητικά έχει κάνει μεταστάσεις την ώρα της διάγνωσης ακόμα και αν ο εργαστηριακός έλεγχος δεν έχει διαπιστώσει κάποια μετάσταση. Ο τύπος αυτός ανταποκρίνεται πολύ καλά στη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία. Ο μη μικροκυτταρικός τύπος καρκίνου πνεύμονα διαιρείται σε τρεις υποομάδες: τον πλακώδη, το αδενοκαρκίνωμα και το μεγαλοκυτταρικό τύπο. Το αδενοκαρκίνωμα είναι το μοναδικό που δεν έχει άμεση σχέση με το κάπνισμα. Ο μη μικροκυτταρικού τύπου καρκίνος του πνεύμονα εξαπλώνεται τοπικά και αργά να δώσει απομακρυσμένες μεταστάσεις. Η χειρουργική θεραπεία παίζει σημαντικό ρόλο στην πλήρη θεραπεία. Όταν η νόσος βρίσκεται σε προχωρημένα στάδια, η αντιμετώπισή της περιλαμβάνει χημειοθεραπεία και ακτινοβολία. (46)

Δεν υπάρχει αμφιβολία σήμερα ότι το κάπνισμα ευθύνεται για όλους τους τύπους του καρκίνου του πνεύμονος εκτός από έναν, το αδενοκαρκίνωμα. Ο κίνδυνος του καρκίνου του πνεύμονα έχει άμεση σχέση με τον αριθμό των τσιγάρων που καταναλώνονται καθημερινά. Ένα άτομο που καπνίζει ένα πακέτο τσιγάρα την ημέρα, επί πολλά χρόνια, έχει 30 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να πάθει καρκίνο από ένα μη καπνιστή. Ένα στα επτά άτομα που καπνίζουν περισσότερα από δύο πακέτα τσιγάρα ημερησίως, θα πεθάνει από καρκίνο του πνεύμονα. Ο κίνδυνος του καρκίνου μειώνεται σημαντικά μετά τη διακοπή του καπνίσματος. Τελευταία αναφέρεται ο όρος "παθητικός καπνιστής". Πράγματι έχει αποδειχθεί ότι τα άτομα που δεν καπνίζουν και ζουν με καπνιστές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να προσβληθούν από τη νόσο.

Όσον αφορά τα συμπτώματα, συνήθως ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ασυμπτωματικός (χωρίς συμπτώματα) στα αρχικά στάδια. Μερικές φορές ανακαλύπτεται τυχαία ύστερα από ιατρικό έλεγχο για άλλο λόγο. Το πιο κοινό σύμπτωμα είναι ο βήχας που εμφανίζεται, όταν ερεθίζεται ή πιέζεται κάποιος βρόγχος. Οι καπνιστές που έχουν το λεγόμενο "βήχα του καπνιστή" πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί, όταν αλλάζει ο χαρακτήρας του ή χειροτερεύει. Ο επίμονος θωρακικός πόνος είναι ένα σύμπτωμα που οδηγεί συχνά στη διάγνωση της νόσου. Η δύσπνοια και οι συχνές αναπνευστικές λοιμώξεις, τα αιμόφυρτα πτύελα, η αιμόπτυση, η βραχνάδα της φωνής και το οίδημα του προσώπου αποτελούν ειδικά συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα. Η καταβολή, η ανορεξία, η απώλεια βάρους και ο πυρετός είναι γενικά συμπτώματα όλων των νεοπλασμάτων. Δεν είναι καθόλου σπάνιο, τα πρώτα συμπτώματα του καρκίνου του πνεύμονα, να προέρχονται από τις μεταστάσεις, όπως οσφυαλγία στις οστικές μεταστάσεις ή ημιπληγία, ακόμα και κώμα από τις εγκεφαλικές μεταστάσεις και άλλα.(47)

Μια απλή ακτινογραφία θώρακος είναι συνήθως αρκετή για την αρχική διάγνωση. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία θώρακος δίνουν αρκετές πληροφορίες και με μεγαλύτερη ακρίβεια όσον αφορά στην ύπαρξη μεταστάσεων, την έκταση του όγκου και την πιθανή προσβολή μεγάλων αγγείων, καρδιάς και θωρακικού τοιχώματος. Η βρογχοσκόπηση και η βιοψία του όγκου θέτουν την τελική κυτταρολογική διάγνωση, το βαθμό της κακοήθειας και τον τύπο του καρκίνου. Η προφύλαξη είναι ο πιο σημαντικός τρόπος για τον έλεγχο του καρκίνου του πνεύμονα. Η διακοπή του καπνίσματος είναι το πρώτο βήμα για την προφύλαξη από τη νόσο. Το 90% των πασχόντων από καρκίνο του πνεύμονα δεν θα αντιμετώπιζε την πάθηση, αν δεν κάπνιζε. Οι καπνιστές πρέπει να ελέγχονται από τους γιατρούς τους συχνότερα.(48)



Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται από την έκταση της νόσου. Γενικά, οι τρεις κλασικοί τρόποι θεραπείας (χειρουργική, χημειοθεραπεία, ακτινοβολία) δίνουν πολλές φορές καλά αποτελέσματα μέχρι και πλήρη ίαση, όταν η νόσος βρίσκεται σε αρχικά στάδια. Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου παραμένει η πρώτη επιλογή για τον καρκίνο του πνεύμονα, όταν βρίσκεται σε αρχικά στάδια. Όταν ο καρκίνος είναι σχετικά σε αρχικό στάδιο, αλλά είναι τοπικά προχωρημένος και η αφαίρεση του είναι δύσκολη, ξεκινά χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία προεγχειρητικά, έτσι ώστε να μικρύνει ο καρκίνος και να γίνει δυνατή η χειρουργική αφαίρεση. Η πλήρης ίαση επιτυγχάνεται σε μεγάλο ποσοστό των ασθενειών αυτών.(49)

Προεγχειρητική ακτινοβολία: χρησιμοποιείται, όπως προαναφέρθηκε, για τη σμίκρυνση του όγκου, ώστε να γίνει η χειρουργική αφαίρεση του εύκολη. Μετεγχειρητική ακτινοβολία: εφαρμόζεται μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Η σκοπιμότητά της είναι η αποστείρωση της περιοχής από τυχόν υπολειμματικά καρκινικά κύτταρα. Σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία: η ακτινοβολία είναι πολύ χρήσιμη, όταν συνδυάζεται με τη χημειοθεραπεία, ιδίως σε άτομα που πάσχουν από μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Η χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με τις άλλες μεθόδους θεραπείας (χειρουργική-ακτινοθεραπευτική), παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου. Σήμερα στη διάθεσή μας υπάρχουν πολλά καινούρια φάρμακα, που έχουν τη δυνατότητα να αντιμετωπίσουν τον καρκίνο του πνεύμονα με μεγαλύτερη επιτυχία.(50)

Τέλος, όσον αφορά τους ασθενείς οι οποίοι πάσχουν και από καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και ΧΑΠ θεωρείται γενικά ασφαλής να υποβληθούν σε εκτομή του πνεύμονα. Για τους ασθενείς αυτούς, προβλέφθηκαν μετεγχειρητικές τιμές FEV1( κατεκτίμηση χρησιμοποιώντας δεδομένα από διάσπαση της λειτουργίας των πνευμόνων) μεταξύ 700 και 1000 mlή μεγαλύτερη από 30-40% των προβλεπόμενων φυσιολογικών τιμών που μπορεί να είναι ασφαλής για εκτομή. Διάφορες δοκιμασίες όπως η δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών αλλά κυρίως η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης μπορεί να παράσχει περαιτέρω πληροφορίες για να βοηθήσει του γιατρούς να εκτιμήσουν την ασφάλεια και την σκοπιμότητα της εκτομής. Εκτός, από το πρότυπο προεγχειρητικής αξιολόγησης, οι ασθενείς με ΧΑΠ θα πρέπει να αξιολογούνται συστηματικά.(51)

### 3.5.1 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ ΧΑΠ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κύρια αιτία θανάτου, καθώς και οι δύο συνδέονται με την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου. Έχει αποδειχθεί ότι το 50-70% των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με καρκίνο του πνεύμονα πάσχουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, και μειωμένη λειτουργία των πνευμόνων που είναι ένα σημαντικό γεγονός στον καρκίνο του πνεύμονα. Ωστόσο, η αιτιώδης σχέση μεταξύ της ΧΑΠ και της ογκογένεσης δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητή. Πρόσφατες μελέτες έχουν προτείνει ένα κεντρικό ρόλο της χρόνιας φλεγμονής στην παθογένεση των δύο ασθενειών. Για παράδειγμα ανοσολογική δυσλειτουργία, ανώμαλη ενεργοποίηση του NP-KB, επιθηλιακή προς μεσεγχυματική μετάβαση, μεταβάλλεται η προσκόλληση σε οδούς σηματοδότησης και η αποικοδόμηση της εξωκυτταρικής μήτρας/αλλοιωμένη σηματοδότηση είναι τα βασικά των υποκείμενων μηχανισμών τόσο στη ΧΑΠ όσο και στον καρκίνο του πνεύμονα. Αυτές οι παράμετροι μαζί με άλλες μεθόδους όπως οι τροποποιήσεις της χρωματίνης, επιγενετικές μεταβολές, αγγειογένεση και αυτοφαγία/απόπτωση, αλλοιώνονται από τον καπνό του τσιγάρου και είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη της ΧΑΠ και του καρκίνου του πνεύμονα.

Λόγω των δυσκολιών στην έγκαιρη ανίχνευση του, ο καρκίνος του πνεύμονα έχει υψηλή νοσηρότητα και συχνά σχετίζεται με την αντοχή σε διαθέσιμες θεραπείες όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία. (52). Η κατανόηση των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που διέπουν αυτές τις διαδικασίες θα αναδείξει νέα μονοπάτια για την ανάσχεση της χρόνιας φλεγμονής στη ΧΑΠ και την ανάπτυξη θεραπευτικών στρατηγικών κατά του καρκίνου του πνεύμονα.

Ένα σημαντικό ποσοστό (περίπου 25%) του συνόλου των καρκίνων του πνεύμονα σε όλο τον κόσμο δεν προκαλείται από το κάπνισμα. Ωστόσο, ο καπνός του τσιγάρου με την μεσολάβηση του οξειδωτικού στρες έχει παγιωθεί ως αιτιολογικός τόσο για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του καρκίνου του πνεύμονα, όσο και για την μεσολάβηση της καταστροφής των πνευμόνων στην χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Στην ΧΑΠ η απόπτωση στην φαγοκυτταρική λειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε δευτερογενής νέκρωση και βλάβη των ιστών. Ο καπνός του τσιγάρου έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά την φαγοκυτταρική λειτουργία των κυψελιδικών μακροφάγων σε ασθενείς με ΧΑΠ και σε υγιείς καπνιστές σε σύγκριση με άτομα στα οποία αποδεικνύεται ότι η μείωση του καπνίσματος που σχετίζεται με

κυψελιδικά μακροφάγα (φαγοκυτταρική ικανότητα), μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην καταστροφή του πνεύμονα.

Ακόμη, αποδεικτικά στοιχεία δείχνουν επίσης ότι HDACs και ακετυλοτρανσφεράσες γλουσίνης παίζουν σημαντικό ρόλο στον αναπτυσσόμενο πνεύμονα. Η σύνδεση μεταξύ των δραστηριοτήτων HDAC και ΧΑΠ ταυτοποιήθηκε όταν κάποιες μελέτες αποκάλυψαν ότι στον πνευμονικό ιστό των ασθενών με την αύξηση των κλινικών σταδίων της ΧΑΠ παρατηρήθηκαν κλιμακωτές μειώσεις δραστηριότητας HDAC, μειωμένα επίπεδα της πρωτεΐνης HDAC2 και χαμηλότερα επίπεδα του mRNA για HDACs. Τα μειωμένα επίπεδα HDAC2 έχουν επίσης παρατηρηθεί σε ξεχωριστές μελέτες των επιδράσεων του καπνίσματος σε ασθενείς με ΧΑΠ. Δεδομένου ότι τα επίπεδα του HDAC2 έχουν μειωθεί στους πνεύμονες των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αυτό θα μπορούσε να εξηγήσει γιατί η SP-Αείναι αυξημένη σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Ενώ υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η χρόνια φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα, όμως μόλις το 10% των βαρέων καπνιστών αναπτύσσει καρκίνο του πνεύμονα. Το εύρημα αυτό προτείνει μία πιθανή επίδραση του γενετικού υποβάθρου και της περιβαλλοντολογικής προδιάθεσης. Η συνολική πρόγνωση για τους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και ΧΑΠ, είναι χειρότερη από εκείνη των ασθενών που πάσχουν μόνο από καρκίνο του πνεύμονα χωρίς ΧΑΠ. Σίγουρα αυτοί οι ασθενείς αρνήθηκαν την χειρουργική επέμβαση, ή λόγω μειωμένης πνευμονικής λειτουργίας μπορεί να μην έχουν την δυνατότητα της χειρουργικής θεραπείας. Η επίπτωση της ΧΑΠ στην επιβίωση μετά την εκτομή του πνεύμονα είναι αβέβαιη. Μια σειρά έδειξε, ότι για τους ασθενείς του σταδίου I και προβλεπόμενη μετεγχειρητική τιμή FEV1 (λιγότερο από 40%), η επιβίωση είναι λιγότερη σε σχέση με τους ασθενείς με καλύτερη πνευμονική λειτουργία.

Τέλος, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν συμβουλευτική για την διακοπή του καπνίσματος τόσο πριν όσο και μετά την διάγνωση του καρκίνου. (53,54)

### **3.6 ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ ΚΑΙ ΧΑΠ**

Η ΧΑΠ και η κατάθλιψη συνδέονται σε σημαντικό βαθμό λόγω πολλαπλών λόγων. Περίπου 40% των ασθενών με ΧΑΠ έχει βρεθεί να έχουν κατάθλιψη, σε σύγκριση με τον επιπολασμό 15-20% στον γενικό πληθυσμό. Βρέθηκε ένας επιπολασμός κοντά στο 90% της

ήπιας τουλάχιστον κατάθλιψης σε ασθενείς που εισήχθησαν με ΧΑΠ. Η απώλεια της ανεξαρτησίας μαζί με την αύξηση της αναπηρίας στη ΧΑΠ μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει την κατάθλιψη. Ακόμα, μία προδιάθεση για κατάθλιψη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καπνίσματος, καθώς η νικοτίνη έχει ένα αποτέλεσμα ανύψωσης της διάθεσης. Η συστηματική φλεγμονή μπορεί επίσης να παίζει ένα ρόλο στην κατάθλιψη. Η ΧΑΠ λοιπόν είναι μία ηγετική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε όλο τον κόσμο και σχετίζεται με σημαντική ατομική και κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση. Πρόσφατες έρευνες έχουν αρχίσει να αναγνωρίζουν το σημαντικό ρόλο των ψυχολογικών παραγόντων στην πορεία και τη διαχείριση της ασθένειας. Οι ψυχολογικοί παράγοντες στους οποίους δίνουμε ιδιαίτερη έμφαση στη ΧΑΠ είναι το άγχος και η κατάθλιψη. Πρόσφατα ευρήματα δείχνουν υψηλά επίπεδα άγχους και κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΑΠ, τα οποία χειροτερεύουν την πορεία της ασθένειας. Επιπλέον, το άγχος και η κατάθλιψη συχνά παραμένουν αδιάγνωστες και αθεράπευτες σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η συννοσηρότητα του άγχους και της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας και οι σχέσεις της ΧΑΠ με αυτά τα ψυχολογικά νοσήματα χρειάζονται ανίχνευση και η θεραπεία μπορεί να βελτιωθεί στο κλινικό περιβάλλον.(55)

Πάνω από το 40% των ηλικιωμένων ασθενών με ΧΑΠ, υποφέρουν από σημαντικά κλινικά καταθλιπτικά συμπτώματα, τα οποία μπορεί να παρεμβαίνουν στις καθημερινές δραστηριότητές τους. Η κατάθλιψη μπορεί να αυξήσει την σωματική αναπηρία, την κοινωνική απομόνωση και την απελπισία. Η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν ασαφής. Συγκεκριμένα δεν υπήρξε καμία σαφής ένδειξη ότι τα αντικαταθλιπτικά μπορούν να προκαλέσουν ύφεση της κατάθλιψης ή βελτίωση της δύσπνοιας και των φυσιολογικών δεικτών της ΧΑΠ. Προσφέροντας λοιπόν αντικαταθλιπτικά φάρμακα σε ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΑΠ είναι απίθανο να βελτιωθεί η κατάσταση τους. Θα πρέπει λοιπόν να γίνουν περαιτέρω ελεγχόμενες μελέτες με μακροχρόνια παρακολούθηση για να εξεταστεί η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με ΧΑΠ.(56)

Αν τα συμπτώματα του άγχους και της κατάθλιψης δεν θεραπευτούν μπορεί να έχουν επιβλαβείς συνέπειες για την σωματική λειτουργία και την κοινωνική αλληλεπίδραση των ασθενών με ΧΑΠ. Επίσης, η κατάθλιψη και το άγχος είναι δύσκολο να εντοπιστούν και να αντιμετωπιστούν γιατί τα συμπτώματά τους συχνά επικαλύπτονται με εκείνα της ΧΑΠ. Τα αίτια της κατάθλιψης και του άγχους είναι πολυπαραγοντικά και περιλαμβάνουν συμπεριφορικές, κοινωνικές αιτίες, καθώς και βιολογικούς παράγοντες. Λιγότερο από το 1/3 των ασθενών με ΧΑΠ και συνυπάρχουσα κατάθλιψη ή συμπτώματα άγχους λαμβάνουν την

κατάλληλη θεραπεία. Οι παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την ελλιπή παροχή της θεραπείας σε ασθενείς, είναι η έλλειψη γνώσης και η απροθυμία να λάβει αντικαταθλιπτικά. Οι αποδείξεις για την αποτελεσματικότητα της αντικαταθλιπτικής φαρμακευτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΧΑΠ με συνυπάρχουσα κατάθλιψη και άγχος είναι ασαφής. Τέλος, υπάρχουν κάποια ελπιδοφόρα ευρήματα σχετικά με τα προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης, καθώς και ψυχολογική υποστήριξη για την μείωση της κατάθλιψης και του άγχους σε ασθενείς με ΧΑΠ, αλλά τα ευρήματα αυτά περιορίζονται σε βραχυπρόθεσμες περιόδους παρακολούθησης.

Πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν σοβαρά συμπτώματα, τα οποία σχετίζονται με την κατάθλιψη, και τα οποία γίνονται σοβαρότερα με την παρουσία της ΧΑΠ. Οι μελλοντικές λοιπόν μελέτες θα πρέπει να διεξαχθούν για να αξιολογήσουν την διαχείριση της κατάθλιψης και την έγκαιρη θεραπεία της σε ασθενείς με ΧΑΠ. Τέλος, η ΧΑΠ προβλέπεται να είναι η τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου παγκοσμίως μέχρι το 2020, και οι ασθενείς πάσχουν από κατάθλιψη, η οποία είναι μία από τις πιο κοινές συννοσηρότητες της ΧΑΠ. Η κατάθλιψη λοιπόν έχει σχετιστεί με την ΧΑΠ και η διαλογή και φροντίδα των ασθενών με υψηλό κίνδυνο κατάθλιψης θα πρέπει να γίνεται προσεκτικά.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Τελικά, η αιτιολογική συσχέτιση της ΧΑΠ με αρκετές συννοσηρότητες δεν φαίνεται να είναι ξεκάθαρη. Μήπως οι συννοσηρότητες κάνουν τους ασθενείς πιο ευάλωτους στις επιπτώσεις της ΧΑΠ ή μήπως η ΧΑΠ αυξάνει την ευαισθησία στις συννοσηρότητες ή πρόκειται για συνδυασμό των δύο και έτσι χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνιστούν οι δυνητικοί μηχανισμοί και η αιτιολογική συσχέτιση που συνδέουν την ΧΑΠ με τις συννοσηρότητες.

Όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ θα πρέπει να εξετάζονται και να διερευνώνται για συννοσηρότητες και αντίστροφα οι ασθενείς με οποιαδήποτε από τις συννοσηρότητες θα πρέπει να ελέγχονται για ΧΑΠ και όπου υπάρχει θα πρέπει να αντιμετωπίζεται. Σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει παρέμβαση στον τρόπο ζωής όπως η πρόληψη και η διακοπή του καπνίσματος και παρεμβάσεις όπως ο έλεγχος της διατροφής και της άσκησης θα πρέπει να συνιστώνται. Η ολιστική προσέγγιση στην διάγνωση, ταξινόμηση και την διαχείριση των ασθενών με ΧΑΠ οι οποίοι πάσχουν και από συνοδά νοσήματα είναι αναγκαία, έτσι ώστε να

επιτευχθεί η ιδανική ιατρική φροντίδα. Είναι προφανές ότι αυτή η προσέγγιση δεν είναι πολύ καλά εδραιωμένη σχετικά με την διαχείριση όλων των σημαντικών χρόνιων ασθενειών. Πρέπει να εργαστούμε περισσότερο σε μια διεπιστημονική προοπτική.

Τέλος, μεγαλύτερες παρεμβάσεις θα πρέπει να καταβληθούν στην εκπαίδευση των γιατρών και των ασθενών σχετικά με την ύπαρξη των συννοσηροτήτων στη ΧΑΠ και στην ανάγκη για έλεγχο και έγκαιρη παρέμβαση.(57,58). Μέχρι τότε όλοι οι επαγγελματίες της υγειονομικής περίθαλψης κυρίως στο πλαίσιο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας που συμμετέχουν στην διαχείριση των ασθενών με ΧΑΠ με συνοδά νοσήματα, θα πρέπει να μεγιστοποιήσουν τις ικανότητες τους στην διαχείριση των ασθενών αυτών.Περισσότερες μελέτες λοιπόν απαιτούνται με σκοπό να κατανοηθεί καλύτερα η βέλτιστη διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση της ΧΑΠ με συνοδά νοσήματα.

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να μελετήσουμε τη συχνότητα εμφάνισης διάφορων σημαντικών συννοσηροτήτων στους ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), καθώς και να αναδείξουμε πιθανές συσχετίσεις τους με τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τη βαρύτητα της νόσου.

### **ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Στην μελέτη έλαβαν μέρος 133 ασθενείς (άνδρες και γυναίκες) με σταθερή ΧΑΠ οι οποίοι προσήλθαν το διάστημα Μάρτιος 2012 έως Οκτώβριος 2013 στο εξωτερικό ιατρείο ΧΑΠ της πνευμονολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Η παρούσα μελέτη ήταν αναδρομική και χρησιμοποιήθηκε η βάση δεδομένων του ιατρείου ΧΑΠ. Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ήταν να πάσχουν από Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια διαγνωσμένη με σπιρομέτρηση ( $FEV_1/FVC < 70\%$ ) και να είναι ηλικίας τουλάχιστον 40 ετών. Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με άλλα αναπνευστικά νοσήματα.

### **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

Η διαδικασία της διάγνωσης περιλάμβανε την φυσική εξέταση, τη λήψη ιστορικού και την σπιρομέτρηση προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ύπαρξη της νόσου. Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν οι παράμετροι της πνευμονικής λειτουργίας  $FEV_1$ ,  $FVC$  και  $FEV_1/FVC\%$ . Επιπλέον, για κάθε ασθενή καταγράφηκαν δεδομένα που αφορούσαν τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, περιοχή διαμονής, ύψος, βάρος κλπ), την καπνιστική συνήθεια, την επαγγελματική έκθεση, τα συμπτώματα του αναπνευστικού και την κλίμακα mMRC, το ιστορικό ΧΑΠ, τη χρήση αναπνευστικών συσκευών και τον εμβολιασμό. Τέλος καταγράφηκαν αναλυτικά τα συνοδά νοσήματα που ανέφερε ο κάθε ασθενής, ενώ χρησιμοποιήθηκε και ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson Comorbidity Index (CCI) (59).

Τα δεδομένα των ασθενών καταγράφηκαν ηλεκτρονικά σε βάση δεδομένων Microsoft Access 2010. Για την ανάλυση των δεδομένων κατηγοριοποιήθηκε ο τόπος διαμονής σε αστική, ημιαστική και αγροτική περιοχή. Ταυτόχρονα εκτιμήθηκε ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), όπως εκφράστηκε από την σχέση βάρους προς το ύψος στο τετράγωνο ( $\text{kg/m}^2$ ) και καθόρισε τις κατηγορίες του σωματικού βάρους σε: λιποβαρής (ΔΜΣ:  $<18,5$ ), φυσιολογικός (ΔΜΣ:  $18,5-24,9$ ), υπέρβαρος (ΔΜΣ:  $25-29,9$ ) και παχύσαρκος (ΔΜΣ:  $\geq 30$ ), σύμφωνα με τις συστάσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Σε ότι αφορά την καπνιστική συνήθεια, πρώην καπνιστές θεωρήθηκαν όσοι είχαν διακοψει το κάπνισμα τουλάχιστον για ένα έτος. Ως πρωτοδιάγνωση θεωρήθηκαν οι ασθενείς που η διάγνωση της ΧΑΠ είχε γίνει τον τελευταίο μήνα.

Για να εκτιμηθούν τα συμπτώματα της ΧΑΠ χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα δύσπνοιας mMRC (Medical Research Council) η οποία βαθμολογεί τη δύσπνοια ως εξής: 0=Απουσία δύσπνοιας εκτός μετά από έντονη εργασία, 1=Όταν βιάζεστε σε επίπεδο έδαφος ή όταν ανεβαίνει μικρή ανηφόρα, 2=Βαδίζει βραδύτερα από ανθρώπους της ίδιας ηλικίας σε επίπεδο έδαφος ή σταματά λόγω δύσπνοιας όταν βαδίζει με το ίδιο βήμα σε επίπεδο έδαφος, 3=Σταματά να ανασαίνει στο περπάτημα  $>100$  μέτρα ή από λίγα λεπτά σε επίπεδο έδαφος, 4=Δεν μπορεί να βγει από το σπίτι ή να ντυθεί ή να ξεντυθεί. Παράλληλα, για την εκτίμηση των συνολικών συμπτωμάτων του ασθενή χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο COPD Assessment Test (CAT). Το CAT είναι ένα σύντομο, αξιόπιστο ερωτηματολόγιο που εκτιμά την επίδραση που έχει η νόσος στην καθημερινή ζωή των πασχόντων. Είναι σχεδιασμένο ώστε η περιοδική καταγραφή του να παρέχει σημαντικές πληροφορίες για την κατάσταση της υγείας των ασθενών με ΧΑΠ. Περιλαμβάνει 8 ερωτήσεις, όπου ο ασθενής καλείται να περιγράψει πόσο καλή ή επιβαρυνμένη είναι η υγεία του σε μία κλίμακα εύρους 0-5 (τύπου Likert). Η Βαθμολογία των επί μέρους απαντήσεων αθροίζεται ώστε να υπολογιστεί η συνολική βαθμολογία (ελάχιστη 0, μέγιστη 40). Κάθε αλλαγή της βαθμολογίας ανά πέντε μονάδες θεωρείται ότι έχει κλινική σημασία. Η μεγαλύτερη βαθμολογία υποδηλώνει μεγαλύτερη επιβάρυνση από την νόσο. Η σταδιακή επιδείνωση της βαθμολογίας CAT ενός ασθενούς που παρακολουθείτε με το συγκεκριμένο εργαλείο σε τακτική βάση, υποδηλώνει επιβάρυνση της επίπτωσης της νόσου.

Στην συνέχεια, προκειμένου να προσδιοριστεί η βαρύτητα της ΧΑΠ οι ασθενείς κατατάχθηκαν στα στάδια και τις ομάδες τις GOLD. Σύμφωνα με την ταξινόμηση της Παγκόσμιας Πρωτοβουλίας για την Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (GOLD) και σε σχέση με την προβλεπόμενη FEV1% (προβλεπόμενη τιμή του βίαια εκπνεόμενου όγκου αέρα



σε 1sec), τα διαγνωστικά κριτήρια κατατάσσουν την βαρύτητα της ΧΑΠ σε τέσσερα στάδια. Στάδιο I (Ηπια ΧΑΠ: FEV1>80% της προβλεπόμενης), Στάδιο II (Μέτρια ΧΑΠ:FEV1=50-80% της αναμενόμενης), Στάδιο III (σοβαρή ΧΑΠ: FEV1=30-50% της αναμενόμενης) και Στάδιο IV(πολύ σοβαρή ΧΑΠ: FEV1<30% της προβλεπόμενης). Επιπλέον, οι οδηγίες της GOLD κατατάσσουν τους ασθενείς σε τέσσερις ομάδες. Στην ομάδα Α ανήκουν οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου με λιγότερα συμπτώματα (Σταδίου I-II,  $\leq 1$  παροξύνσεις ανά έτος, mMRC=0–1 και CAT<10). Στην ομάδα Β ανήκουν οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου με περισσότερα συμπτώματα (Σταδίου I-II,  $\leq 1$  παροξύνσεις ανά έτος, mMRC $\geq 2$  και CAT $\geq 10$ ). Στην ομάδα C ανήκουν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου με λιγότερα συμπτώματα (Σταδίου III-IV,  $\geq 2$  παροξύνσεις ανά έτος, mMRC=0–1 και CAT<10). Τέλος, στην ομάδα D ανήκουν οι ασθενείς υψηλού κινδύνου με περισσότερα συμπτώματα (Σταδίου III-IV,  $\geq 2$  παροξύνσεις ανά έτος, mMRC $\geq 2$  και CAT $\geq 10$ ).

Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ χωρίστηκαν για κάθε ασθενή σε μη συχνές (0-1 παροξύνσεις) και σε συχνές ( $\geq 2$  παροξύνσεις). Παράλληλα, ανάλογα με τη βαρύτητα χωρίστηκαν σε 3 κατηγορίες. Ήπιες θεωρήθηκαν οι παροξύνσεις αντιμετωπίστηκαν μόνο με αύξηση των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων. Μέτριες θεωρήθηκαν αυτές που ο ασθενής επισκέφθηκε γιατρό ή ΤΕΠ νοσοκομείου ή κέντρου υγείας και έλαβε αντιβίωση ή κορτικοειδή, και τέλος Σοβαρές θεωρήθηκαν αυτές που ο ασθενής νοσηλεύθηκε.

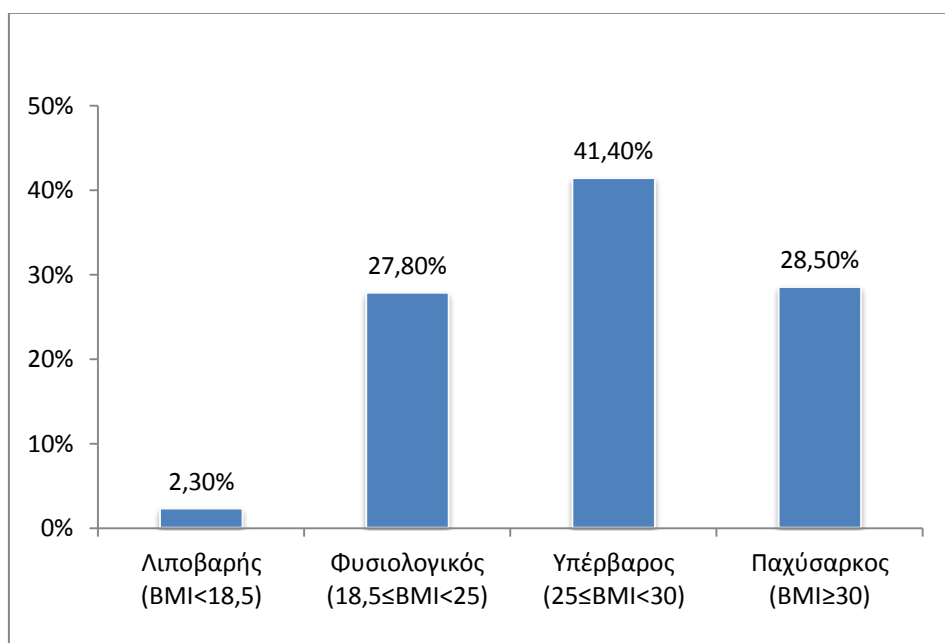
Για την καταγραφή των συνοδών νοσήματων χρησιμοποιήθηκε ο δείκτης Charlson (57). Ο δείκτης Charlson Comorbidity Index CCI, προβλέπει το δεκαετές προσδόκιμο επιβίωσης ενός ασθενούς, ο οποίος εμφανίζεται με μία πλειάδα συννοσηροτήτων. Κάθε πάθηση λαμβάνει ένα score 1,2,3 ή 6 που σχετίζεται με τον κίνδυνο θανάτου της κάθε παθήσεως. Οι βαθμολογίες αυτές αθροίζονται και μας παρέχουν μια συνολική βαθμολογία, η οποία προβλέπει την θνησιμότητα. 1 βαθμό λαμβάνουν το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η περιφερική αγγειακή νόσος, η άνοια, η εγκεφαλική αγγειακή νόσος, η χρόνια πνευμονική νόσος, τα νοσήματα του συνδετικού ιστού, ο ελεγχόμενος διαβήτης, το έλκος και τα ηπατικά νοσήματα. 2 βαθμούς λαμβάνουν η ημιπληγία, τα νεφρικά νοσήματα, ο διαβήτης με επιπλοκές, οι όγκοι, η λευχαιμία και το λέμφωμα, 3 βαθμούς παίρνουν οι σοβαρές ηπατικές νόσοι, ενώ το μεταστατικό νεόπλασμα και το AIDS βαθμολογούνται με 6 βαθμούς. Παράλληλα, καταγράφηκαν και άλλα συνοδά νοσήματα που δεν αναφέρονται στις παραπάνω κατηγορίες.

## ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως ποσοστά και οι ποσοτικές ως μέσες τιμές  $\pm$  τυπικό σφάλμα. Η κανονικότητα της κατανομής για συνεχή δεδομένα ελέγχθηκε με το τεστ Kolmogorov-Smirnov. Για συνεχείς μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε t-test για ανεξάρτητα δείγματα, ενώ για κατηγορικά/ονομαστικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκε το chi-square test. Τιμές  $P\text{-value} < 0.05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα SPSS v. 20.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 133 ασθενείς με ΧΑΠ, εκ των οποίων 11 (8,3%) ήταν γυναίκες και οι 122 (91,7%) ήταν άνδρες. Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν τα  $72,48 \pm 8,94$  έτη. Από το σύνολο των ασθενών το 44,4% προερχόταν από αστική περιοχή, το 21,8% από ημιαστική και το 33,8% από αγροτική περιοχή. Όσον αφορά τον δείκτη μάζας σώματος που υπολογίστηκε στους ασθενείς μας, το 2,3% των ασθενών ήταν λιποβαρή, το 27,8% ήταν φυσιολογικό, το 41,4% ήταν υπέρβαρο και το 28,5% ήταν παχύσαρκο. (Γράφημα 1)



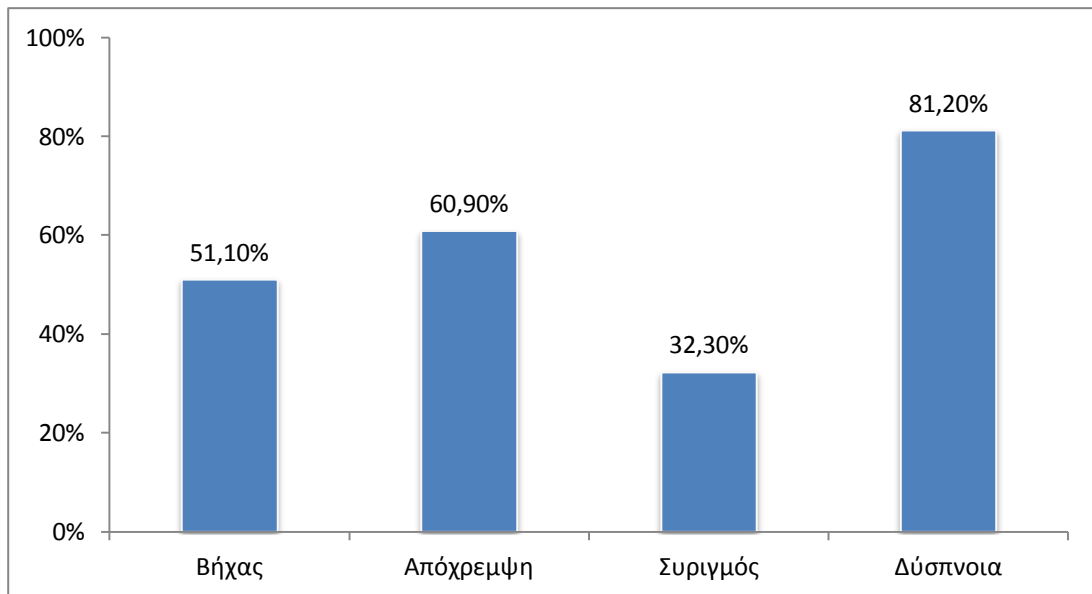
*Γράφημα 1: Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI)*

Το 38,3% του δείγματος ήταν ενεργοί καπνιστές, το 59,4% ήταν πρώην καπνιστές και το 2,3% ήταν μη καπνιστές (Γράφημα 2). Ταυτόχρονα, ένα ποσοστό 19,5% των ασθενών ανέφεραν ότι είχαν επαγγελματική έκθεση. Η μέση ηλικία έναρξης του καπνίσματος ήταν τα  $18,31 \pm 5,796$  έτη, ενώ η μέση ηλικία διακοπής του καπνίσματος ήταν τα  $62,29 \pm 9,156$  έτη. Η μέση τιμή των πακέτων των τσιγάρων που κάπνιζαν οι ασθενείς ανά έτος (PYS) ήταν  $74,97 \pm 38,386$  PYS.

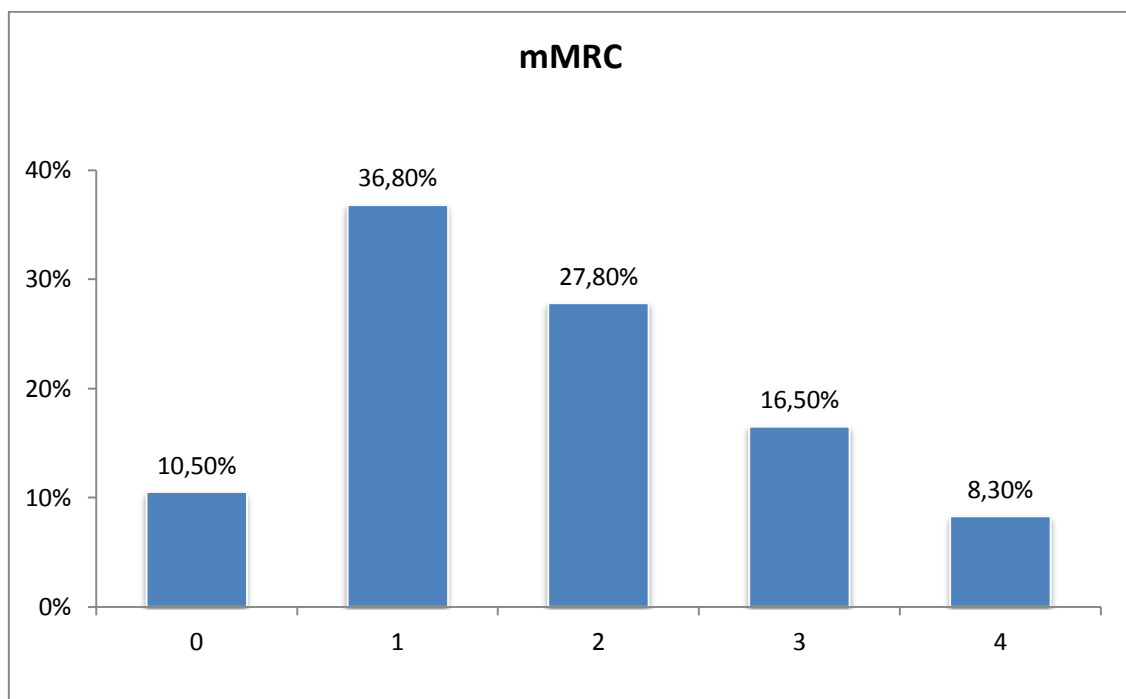


*Γράφημα 2: Η καπνιστική συνήθεια των ασθενών*

Οι ασθενείς ανέφεραν χρόνια βήχα σε ποσοστό 51,1%, απόχρεμψη σε ποσοστό 60,9%, δύσπνοια σε ποσοστό 81,2% και συριγμό σε ποσοστό 32,3% (Γράφημα 3). Όσον αφορά την κλίμακα αξιολόγησης της δύσπνοιας mMRC (Medical Research Council) βρέθηκε ότι ένα ποσοστό 47,4% των ασθενών βαθμολογήθηκε με  $\text{mMRC}=0-1$  και ένα ποσοστό 52,6% των ασθενών βαθμολογήθηκε με  $\text{mMRC}=2-4$ . Αναλυτικά, η κλίμακα αξιολόγησης της δύσπνοιας φαίνεται στο γράφημα 4.



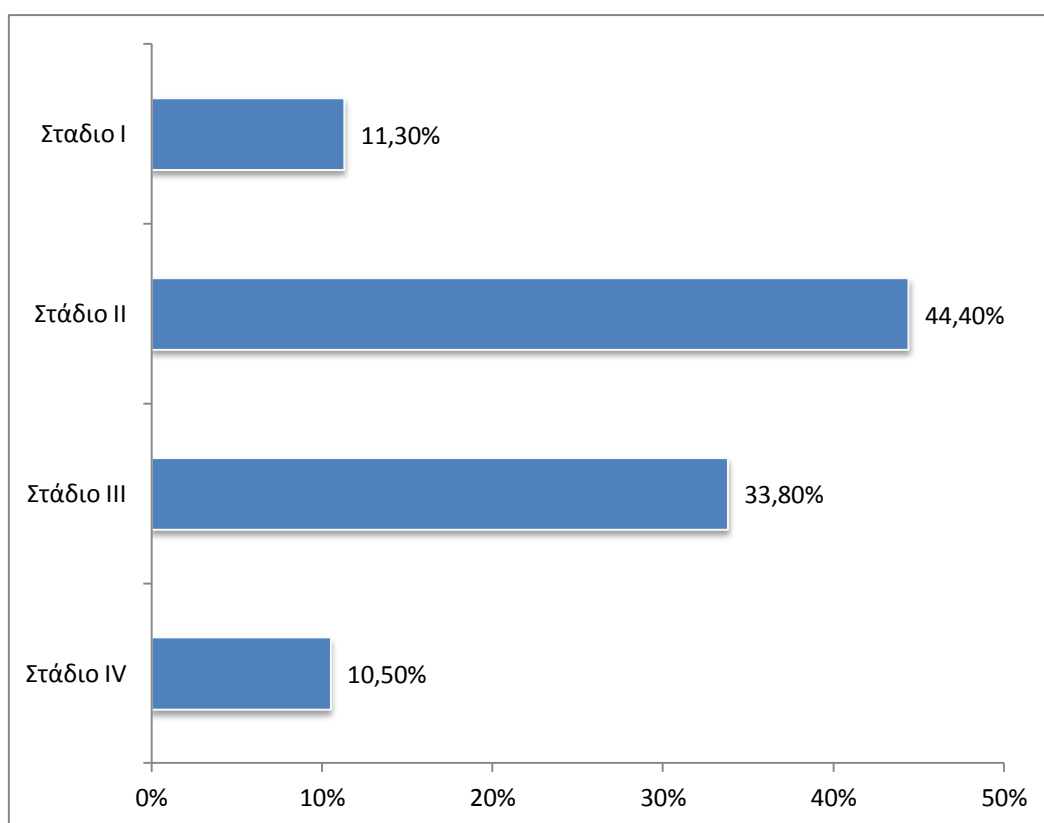
*Γράφημα 3: Συμπτώματα ασθενών με ΧΑΠ*



*Γράφημα 4: Κλίμακα αξιολόγησης δύσπνοιας MRC*

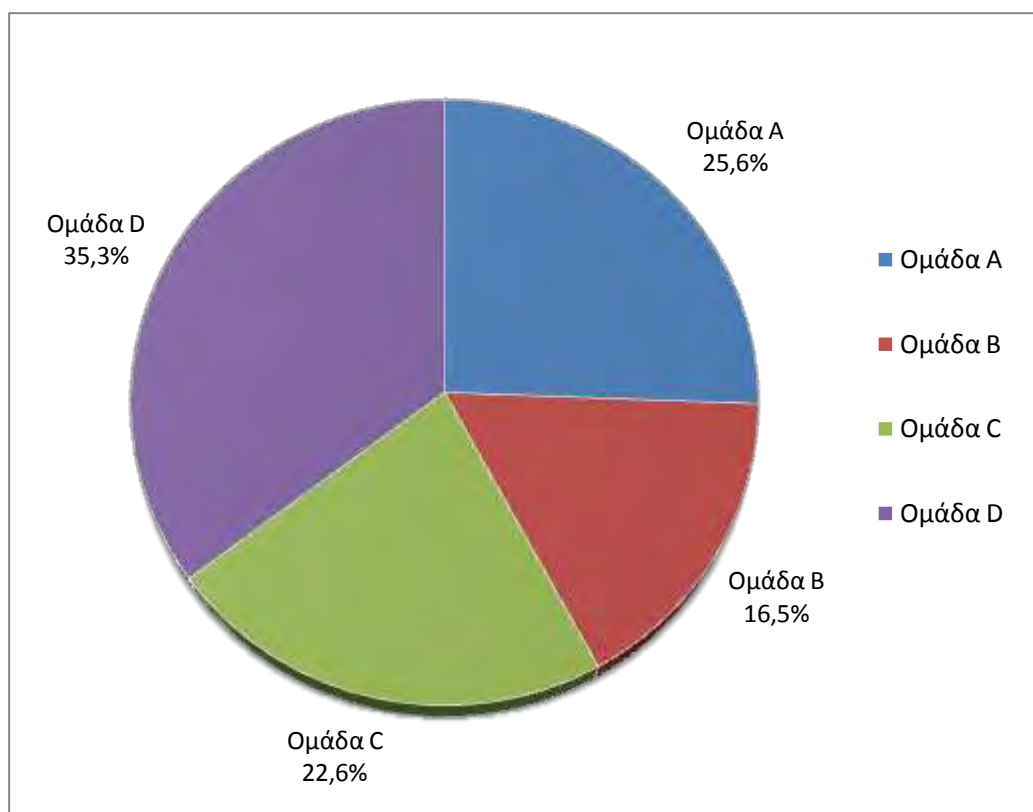
Η μέση ηλικία διάγνωσης της νόσου ήταν τα  $63,73 \pm 9,34$  έτη, ενώ η μέση διάρκεια της νόσου ήταν  $6,13 \pm 5,29$  έτη. Πρωτοδιάγνωστης ΧΑΠ ήταν ένα ποσοστό 15% (20

ασθενείς). Στην συνέχεια, σύμφωνα με την ταξινόμηση της Παγκόσμιας Πρωτοβουλίας για την Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (GOLD) και σε σχέση με την προβλεπόμενη FEV1%, βρέθηκε ότι ένα ποσοστό 11,3% των ασθενών έπασχαν από ήπια ΧΑΠ (Στάδιο Ι), ένα ποσοστό 44,4% των ασθενών από μέτρια ΧΑΠ(Στάδιο ΙΙ), ένα ποσοστό 33,8% από σοβαρή ΧΑΠ (Στάδιο ΙΙΙ)και ένα ποσοστό 10,5% των ασθενών από πολύ σοβαρή ΧΑΠ(Στάδιο ΙV).(Γράφημα 5)



*Γράφημα 5:Σταδιοποίηση της νόσου στα 4 στάδια της GOLD*

Όσον αφορά τις ομάδες της GOLD (ομάδες Α-Β-Γ-Δ), βρέθηκε ότι το 25,6% των ασθενών ανήκαν στην ομάδα Α, το 16,5% ανήκαν στην ομάδα Β, το 22,6% ανήκαν στην ομάδα Γ και το 35,3% στην ομάδα Δ (Γράφημα 6).

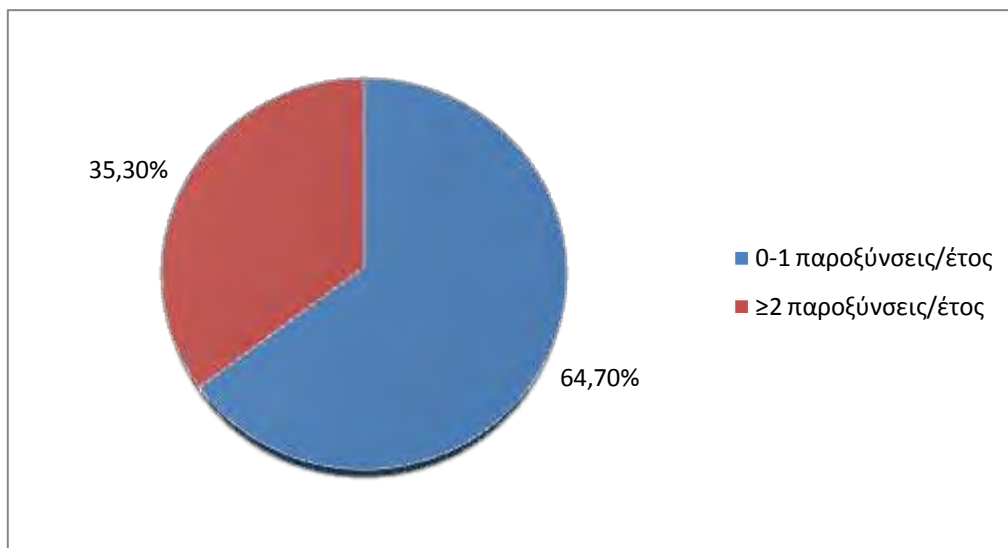


Γράφημα 6: Ομάδες ασθενών σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD

Από το σύνολο των ασθενών ένα ποσοστό 24,8% ανέφερε ότι είχε κάνει εμβόλιο για πνευμονιόκοκκο και ένα ποσοστό 55,6% είχε κάνει τον ετήσιο αντιγριπικό εμβόλιασμό.

Στο δείγμα μας διαπιστώθηκε αναπνευστική ανεπάρκεια σε ποσοστό 18%, ενώ 17,3% των ασθενών λάμβανε οξυγονοθεραπεία. Ο μέσος χρόνος οξυγονοθεραπείας ήταν τα  $4,31 \pm 5,26$  έτη. Παράλληλα, το 14,3% των ασθενών έκαναν χρήση νεφελοποιητή και ένα το 5,3% των ασθενών χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού.

Συνολικά, καταγράφηκαν  $1,65 \pm 1,57$  παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος. Αναφέρθηκαν 51 ήπιες, 71 μέτριες και 97 σοβαρές παροξύνσεις (συνολικά 219 παροξύνσεις). Μόλις 25 ασθενείς δεν ανέφεραν παροξύνσεις το τελευταίο έτος (18,8%). Το 35,3% των ασθενών ανέφερε συχνές παροξύνσεις (2 ή περισσότερες τον τελευταίο χρόνο), ενώ το 64,7% των ασθενών δεν είχε συχνές παροξύνσεις (0-1 παροξύνσεις τον τελευταίο χρόνο) (Γράφημα 7).

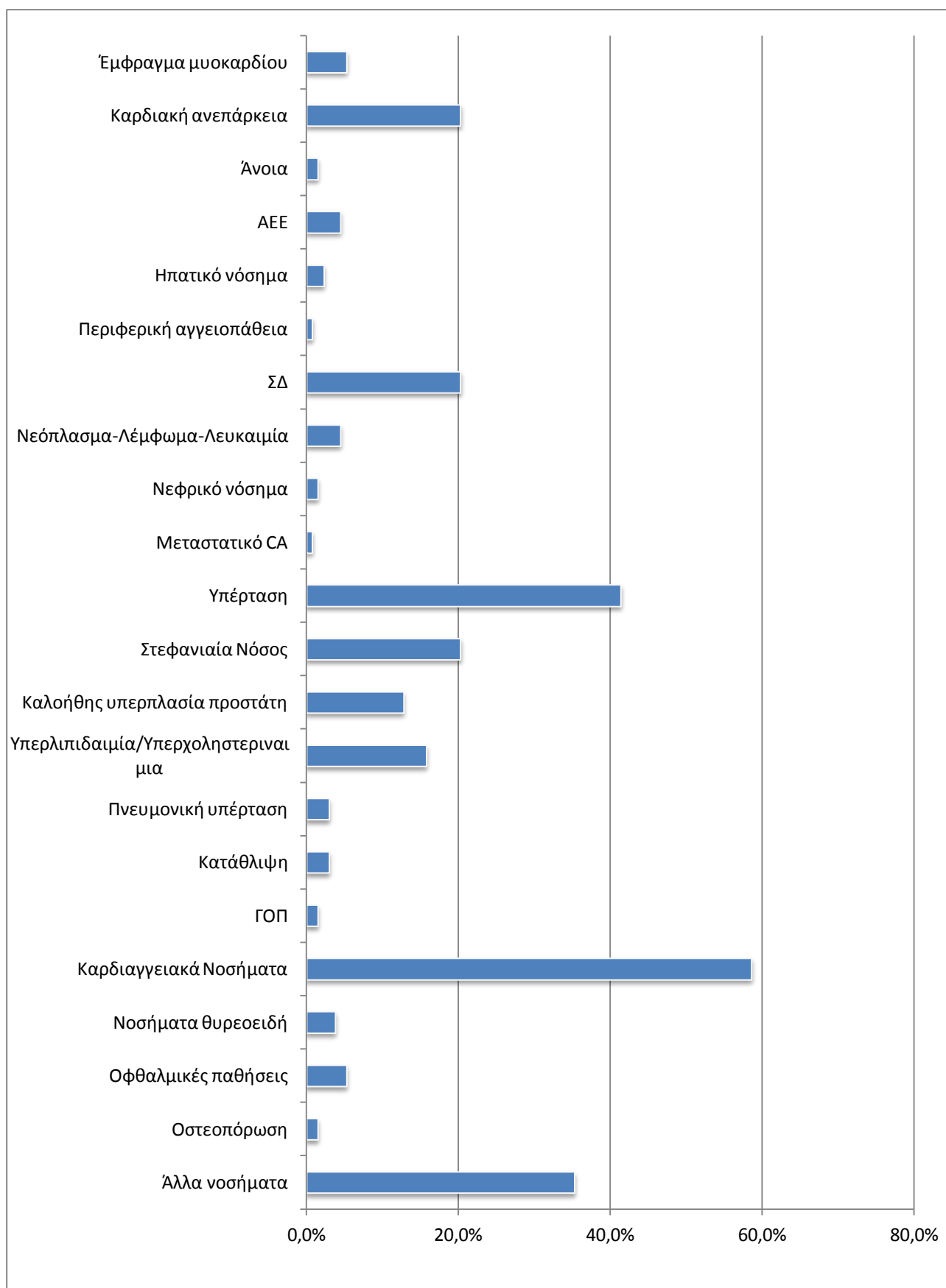


*Γράφημα 7: Η συχνότητα των παροξύνσεων*

Για την αντιμετώπιση των παροξύνσεων ένα ποσοστό 23,3% επισκέφθηκε τουλάχιστον μία φορά γιατρό σε εξωτερικό ιατρείο νοσοκομείου ή ιδιωτικό ιατρείο, ένα ποσοστό 24,1% επισκέφθηκε τουλάχιστον μία φορά τα ΤΕΠ κέντρου υγείας ή νοσοκομείου. Τέλος, το 54,1% των ασθενών της μελέτης είχαν νοσηλευθεί τουλάχιστον μία φορά τον τελευταίο χρόνο.

### ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

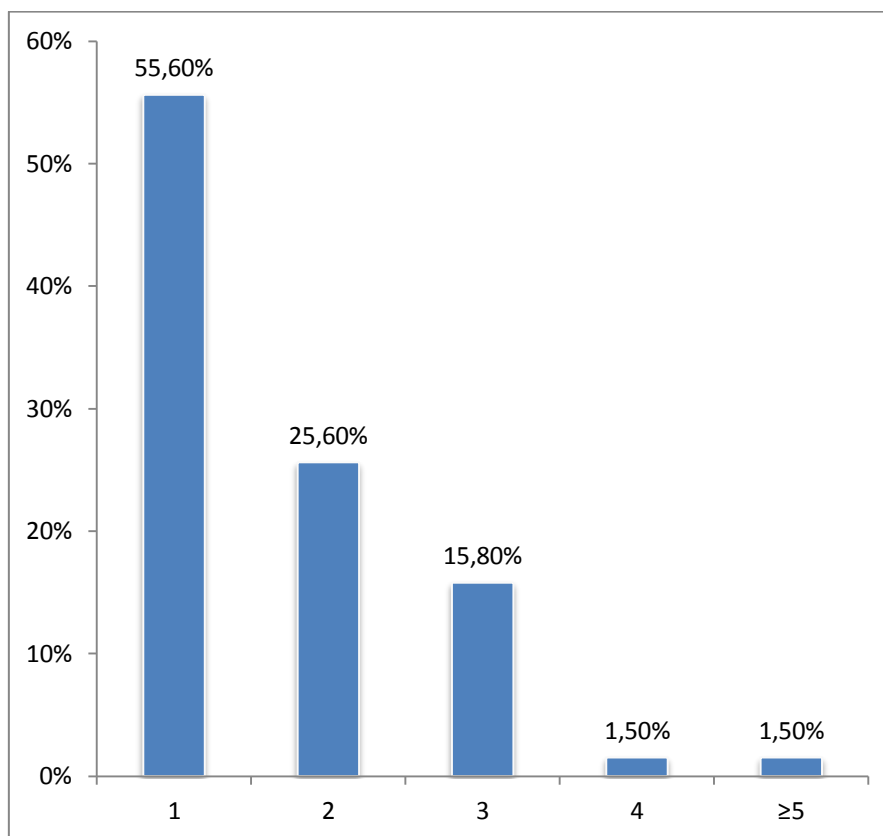
Τα συχνότερα συνοδά νοσήματα που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της παρούσας μελέτης ήταν τα καρδιαγγειακά σε ποσοστό 58,6%, η υπέρταση σε ποσοστό 41,4%, και ακολουθούν ο σακχαρώδης διαβήτης, η καρδιακή ανεπάρκεια και η στεφανιαία νόσος με ποσοστό 20,3%. Σε χαμηλότερα ποσοστά αναφέρθηκαν άλλα νοσήματα όπως η υπερλιπιδαιμία/υπερχοληστεριναιμία (15,8%), τα νοσήματα του προστάτη (12,8%), οι οφθαλμολογικές παθήσεις (5,3%), το έμφραγμα του μυοκαρδίου (5,3%), το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (4,5%), τα νεοπλάσματα (4,5%), τα νοσήματα θυρεοειδή (3,8%), η κατάθλιψη (3%) και η πνευμονική υπέρταση (3%). Σε χαμηλότερα ποσοστά (<3%) αναφέρθηκαν ηπατικά νοσήματα σε ποσοστό 2,3%, άνοια, νεφρικά νοσήματα, οστεοπόρωση και γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση σε ποσοστό 1,5% και περιφερική αγγειοπάθεια και μεταστατικό Ca σε ποσοστό 0,8%. Παράλληλα, το 35,3% των συμμετεχόντων ανέφερε και άλλα συνοδά νοσήματα. Σχηματικά τα ποσοστά των συννοσηροτήτων απεικονίζονται στο Γράφημα 8.



*Γράφημα 8: Συχνότητα αναφερόμενων συνοδών νοσημάτων*



Ταυτόχρονα, υπολογίστηκε και ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson (CCI). Υπολογίστηκε CCI=1 για 74 ασθενείς (55,6%), CCI=2 για 34 ασθενείς (25,6%), CCI=3 για 21 ασθενείς (15,8%), CCI=4 για 2 ασθενείς (1,5%) και CCI $\geq$ 5 για 2 ασθενείς (1,5%). Σχηματικά απεικονίζεται στο Γράφημα 9. Η μέση τιμή CCI ήταν  $1,71 \pm 1,064$ .



Γράφημα 9: Ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson (CCI)

Όσον αφορά το σύνολο των συνοδών νοσημάτων για κάθε ασθενή, το 13,5% δεν είχε κάποιο συνοδό νόσημα, το 21,1% ανέφερε ένα συνοδό νόσημα, το 24,8% ανέφερε 2 συνοδά νοσήματα, το 21,1% ανέφερε 3 συνοδά νοσήματα, το 9% 4 συνοδά νοσήματα, το 7,5% 5 συνοδά νοσήματα και το 3% ανέφερε 6 ή και περισσότερα συνοδά νοσήματα. Ο μέσος αριθμός συννοσηροτήτων ανά ασθενή ήταν  $2,29 \pm 1,645$ .

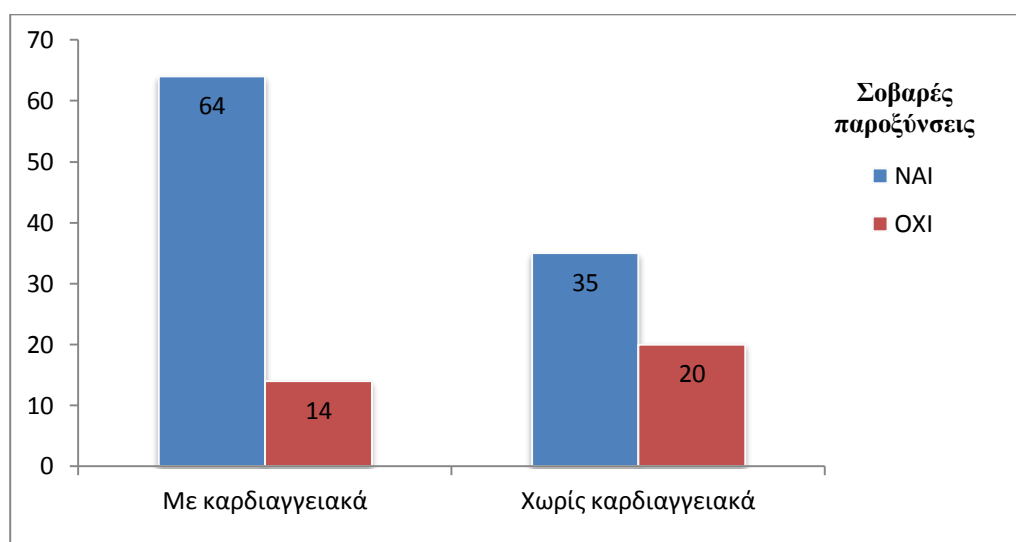
## ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

### Αριθμός συννοσηροτήτων

Παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας είχαν περισσότερα συνοδά νοσήματα ( $\geq 3$  συνοδά νοσήματα:  $75,09 \pm 6,83$  έτη vs 0-2 συνοδά νοσήματα:  $70,7 \pm 9,77$  έτη,  $P=0,005$ ). Σχετικά με τον αριθμό των συννοσηροτήτων δεν παρατηρήθηκαν άλλες συσχετίσεις.

### Συνοδά νοσήματα και σοβαρές παροξύνσεις

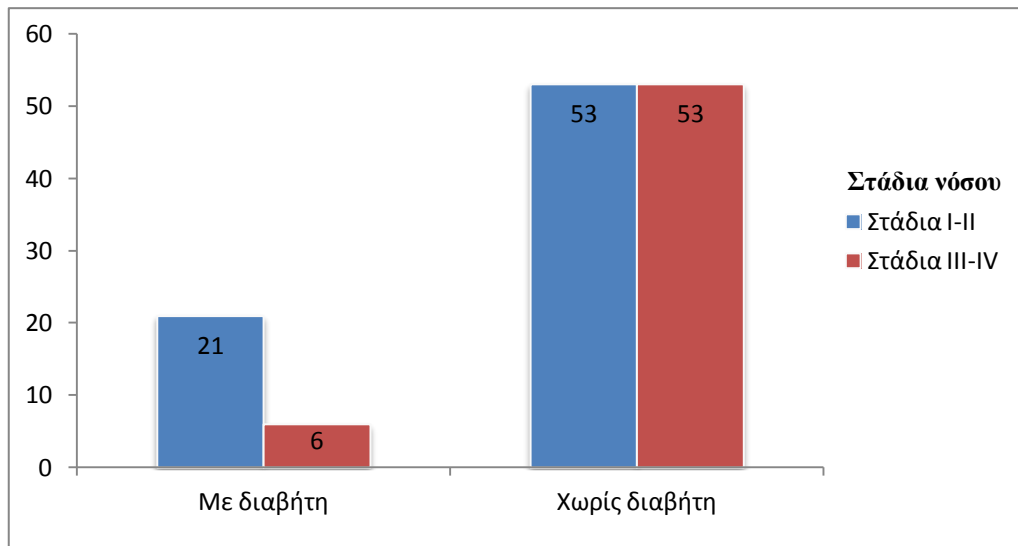
Οι ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα είχαν 2,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν σοβαρές παροξύνσεις (OR: 2,612, 95% CI: 1,177 - 5,800,  $P=0,017$ ). (Γράφημα 10). Δεν παρατηρήθηκαν άλλες συσχετίσεις μεταξύ συνοδών νοσημάτων και σοβαρών παροξύνσεων.



*Γράφημα 10: Σύγκριση καρδιαγγειακών νοσημάτων με την ύπαρξη σοβαρών παροξύνσεων*

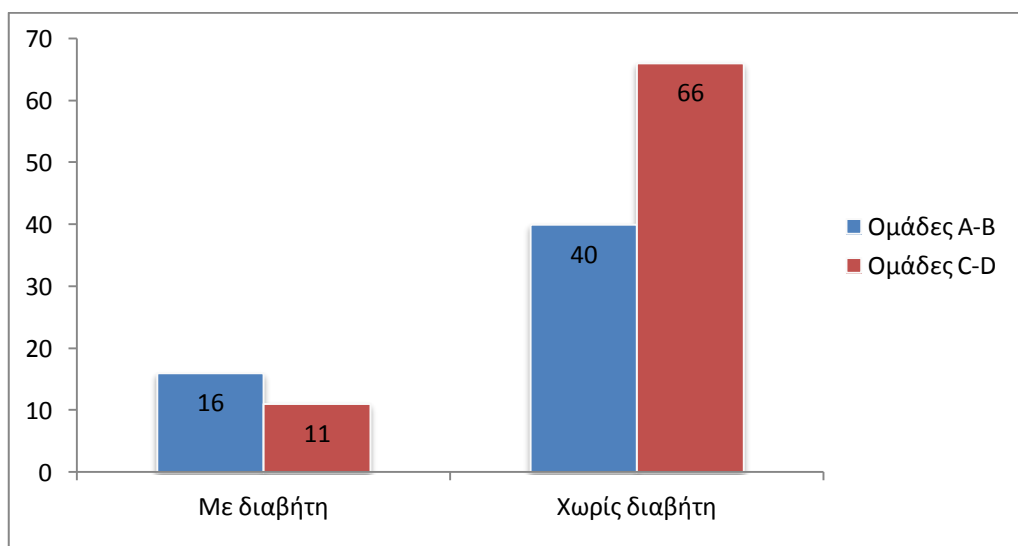
### Συνοδά νοσήματα και βαρύτητα νόσου

Οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη είχαν 71% μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν ήπια ή μέτρια νόσο (Στάδια I-II) (OR: 0,286, 95% CI: 0,107 - 0,764,  $P=0,009$ ). (Γράφημα 11)



*Γράφημα 11: Σύγκριση σακχαρώδους διαβήτη με την βαρύτητα της νόσου*

Ταυτόχρονα, όσον αφορά τις ομάδες χαμηλού (ομάδες A-B) ή υψηλού κινδύνου (ομάδες C-D) σε ασθενείς με διαβήτη, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με διαβήτη είχαν 58% μεγαλύτερη πιθανότητα να ανήκουν σε ομάδα χαμηλού κινδύνου (OR:0,417, 95% CI:0,176 - 0,987, P=0,043). (Γράφημα 12)



*Γράφημα 12: Σύγκριση σακχαρώδους διαβήτη με τις ομάδες της GOLD*

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν συχνά συννοσηρότητες οι οποίες επηρεάζουν τη συνολική κλινική φροντίδα των ασθενών. Τα συνοδά νοσήματα στη ΧΑΠ είναι κοινά και επηρεάζουν σημαντικά τη πρόγνωση της νόσου και την κατάσταση υγείας του ασθενούς, ενώ σχετίζονται και με την κακή κλινική έκβαση. Οι πιο συχνές συννοσηρότητες που έχουν συσχετιστεί με ΧΑΠ σύμφωνα με τη βιβλιογραφία περιλαμβάνουν τις καρδιαγγειακές παθήσεις, το καρκίνο του πνεύμονα, τις μεταβολικές διαταραχές (όπως σακχαρώδης διαβήτης και δυσλιπιδαιμία), την οστεοπόρωση, το άγχος και την κατάθλιψη, τη δυσλειτουργία/απώλειαν σκελετικών μυών, τις γαστρεντερικές παθήσεις καθώς και άλλα αναπνευστικά νοσήματα (60).

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι οι συννοσηρότητες οι οποίες επικρατούν στους ασθενείς με ΧΑΠ. Ταυτόχρονα, σε αρκετά υψηλά ποσοστά αναφέρονται και άλλα συνοδά νοσήματα όπως η υπερλιπιδαιμία και τα νοσήματα του προστάτη, ενώ σε αρκετά χαμηλότερα ποσοστά αναφέρθηκαν νοσήματα όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, τα οφθαλμολογικά νοσήματα και τα νοσήματα του θυρεοειδούς. Επίσης σε χαμηλά ποσοστά παρατηρήθηκαν η κατάθλιψη και η οστεοπόρωση.

Στην μελέτη μας τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτέλεσαν το νούμερο ένα συνοδό νόσημα σε ποσοστό 58,6%. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με την μελέτη των Finkelstein et al (61) που αναφέρεται ένα ποσοστό 56% των ασθενών με ΧΑΠ να πάσχει παράλληλα από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα. Σε άλλη μελέτη για τη συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων στη ΧΑΠ αναφέρεται λίγο χαμηλότερο ποσοστό (39,6%), ενώ ταυτόχρονα επισημαίνεται ότι η συχνότητα των καρδιαγγειακών νοσημάτων αυξάνεται καθώς αυξάνεται και η βαρύτητα της ΧΑΠ (62). Τέλος, παρόμοια ποσοστά αναφέρονται και στη μελέτη των López Varela MV et al (63), όπου το ποσοστό των καρδιαγγειακών σε ασθενείς με ΧΑΠ ήταν 41,5%.

Πιο συγκεκριμένα, στην παρούσα μελέτη αναφέρθηκαν η καρδιακή ανεπάρκεια σε ποσοστό 20,3% και η στεφανιαία νόσος επίσης σε ποσοστό 20,3%. Παρατηρούμε λοιπόν ότι τα ποσοστά αυτά είναι μεγαλύτερα σε σχέση με την μελέτη των Crisafulli et al (64) που αναφέρεται ποσοστό 14,7% και 9,3% για τις δύο καρδιακές παθήσεις αντίστοιχα. Σε ότι αφορά την καρδιακή ανεπάρκεια η μελέτη των López Varela MV et al αναφέρει ποσοστό 13,7% (63), ενώ η μελέτη των Divo M et al (65) αναφέρει ποσοστό 15,7% για την καρδιακή

ανεπάρκεια και 30,2% για την στεφανιαία νόσο. Φαίνεται λοιπόν ότι το ποσοστό των δύο αυτών καρδιακών παθήσεων είναι ιδιαίτερα υψηλό, αν και τα ποσοστά μεταξύ των μελετών διαφέρουν αρκετά.

Η αρτηριακή υπέρταση αναφέρεται επίσης σε πολύ υψηλά ποσοστά σε αρκετές μελέτες. Μια από αυτές είναι η μελέτη των LópezVarela MV et al όπου αναφέρεται ποσοστό 37,2% (63), η μελέτη των Barr RG et al όπου το ποσοστό που καταγράφηκε ήταν 55% (66) και τη μελέτη των Mannino DM et al όπου σε ένα σύνολο 20296 ασθενών το ποσοστό της υπέρτασης άγγιζε το 40,1% (67). Παράλληλα, ο Crisafulli E et al (64) αναφέρει ποσοστό 38,4% για την υπέρταση στους ασθενείς με ΧΑΠ. Τα ποσοστά των παραπάνω μελετών συμφωνούν με τα ποσοστά της παρούσας μελέτης όπου καταγράψαμε υπέρταση στο 41,4% των ασθενών μας.

Τα μεταβολικά νοσήματα ως συνοσηρότητες στη ΧΑΠ αναφέρονται επίσης σε αρκετά υψηλά ποσοστά. Για παράδειγμα η μελέτη που διεξήγαγε η ομάδα του Crisafulli E et al (64) ανέφερε συνολικό ποσοστό μεταβολικών νοσημάτων 61,9%, ποσοστό που αναφέρεται σε υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και δυσλιπιδαιμία. Επιπλέον, σε ανασκόπηση για τις συνοσηρότητες στη ΧΑΠ αναφέρεται ποσοστό 42,9% για τα μεταβολικά νοσήματα στους ασθενείς αυτούς (60).

Στον σακχαρώδη διαβήτη η παρούσα μελέτη κατέγραψε ένα ποσοστό 20,3%, ποσοστό που είναι υψηλότερο από άλλες μελέτες που αναφέρουν χαμηλότερα ποσοστά διαβήτη στους ασθενείς με ΧΑΠ. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη του Crisafulli E et al (64) αναφέρει ποσοστό 14,4%, η μελέτη του Mannino DM et al (67) ποσοστό 12,7%, ενώ η εργασία των LópezVarela MV et al αναφέρει ότι το ποσοστό σακχαρώδους διαβήτη είναι μόλις 8,4% (63). Παρόμοιο ποσοστό (14,5%) αναφέρεται και σε πρόσφατη ανασκόπηση (60).

Η υπερλιπιδαιμία είναι ένα νόσημα που στην παρούσα μελέτη αναφέρθηκε από το 15,8% των ασθενών. Στη βιβλιογραφία, υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν καταγράψει τη συχνότητα της νόσου στη ΧΑΠ, ωστόσο τα ποσοστά αυτά διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των μελετών. Τα υψηλότερα ποσοστά αναφέρονται από τον Barr RG et al (66) που κατέγραψε ένα ποσοστό 52% και τον DeLucas-Ramos Petal (68) που αναφέρει ποσοστό 48,3%, ενώ από τα χαμηλότερα κατέγραψε ο Crisafulli E et al όπου το ποσοστό ήταν μόλις 9,1% (64).

Σε ότι αφορά την οστεοπόρωση η συχνότητα που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη είναι ιδιαίτερα χαμηλή (1,5%) σε σχέση με τα ποσοστά που αναφέρονται από άλλες

μελέτες. Σε μελέτη που αφορούσε τη συχνότητα των συννοσηροτήτων σε ένα δείγμα 1003 ασθενών με ΧΑΠ, η οστεοπόρωση αναφέρθηκε σε ποσοστό 28% (66). OGraat-Verboom Letal (69) υπολόγισε ότι η συχνότητα της οστεοπόρωσης στους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν 21% και το ποσοστό της οστεοπενίας 41%. Παράλληλα, σε ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε από τον ίδιο συγγραφέα προκύπτει ότι η συχνότητα της οστεοπόρωσης στη ΧΑΠ κυμαίνεται από 9-69% (70). Η μεγάλη αυτή διακύμανση στα ποσοστά της οστεοπόρωσης σε αυτούς τους ασθενείς, οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ δεν εξετάζονται συχνά για οστεοπόρωση με αποτέλεσμα η νόσος να είναι ιδιαίτερα υποδιαγνωσμένη.

Τέλος, η κατάθλιψη που στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε μόλις στο 3% των ασθενών που συμμετείχαν αναφέρεται σε αρκετά μεγαλύτερα ποσοστά σε άλλες μελέτες. Για παράδειγμα, στη μελέτη των ZhangMWetal(71) το ποσοστό κατάθλιψης που καταγράφηκε στους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν 24,6%, ενώ σε άλλη μελέτη το ποσοστό ανερχόταν σε 37%(66). Η μεγάλη αυτή διαφορά στα ποσοστά μεταξύ της παρούσας μελέτης και των αποτελεσμάτων των άλλων ερευνών, πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι δε χρησιμοποιήθηκε κάποιο διαγνωστικό εργαλείο για την εντόπιση της νόσου στους ασθενείς, αλλά καταγράφηκαν τα περιστατικά τα οποία λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης.

Ο μέσος αριθμός συννοσηροτήτων στην παρούσα μελέτη ήταν 2,29 συνοδά νοσήματα ανά ασθενή, με το 13,5% των ασθενών να μην αναφέρει συνοδό νόσημα, το 21,1% να αναφέρει 1 συνοδό νόσημα, το 24,8% να αναφέρει 2 συνοδά νοσήματα, το 21,1% να αναφέρει 3 συνοδά νοσήματα και το 19,5% να αναφέρει 4 ή περισσότερα συνοδά νοσήματα. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν και από τη μελέτη των DalNegroRWetal (72), όπου αναφέρθηκε μέση τιμή 2,6 συνοδά νοσήματα ανά ασθενή, με το 78,6% των ασθενών να έχει τουλάχιστον μια συννοσηρότητα, με το 68,8% να παρουσιάζει τουλάχιστον 2 και το 47,9% να παρουσιάζει τουλάχιστον 3 συνοδά νοσήματα. Άλλη μελέτη, από τους FumagalliGetal (73) υποστήριξε ότι συνοδά νοσήματα αναφέρθηκαν στο 81,2% των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα μία συννοσηρότητα υπήρχε σε ποσοστό 38,8%, δύο συννοσηρότητες σε ποσοστό 24,8% και 3 ή περισσότερες συννοσηρότητες σε ποσοστό 17,5%. Στη μελέτη των VanManen JG etal(74) γίνεται αναφορά για 1-2 συννοσηρότητες για το 50% των ασθενών, 3-4 συννοσηρότητες για το 15,8% και 5 ή περισσότερες συννοσηρότητες για το 6,8% των ασθενών με ΧΑΠ. Τέλος, η μέση τιμή του δείκτη CCI βρέθηκε να είναι λίγο μεγαλύτερη στη μελέτη των DalNegro RW etal (72) και στη μελέτη των Echave-SustaetaJMetal (75) ( $3,4 \pm 1,6$  και  $2,1 \pm 1,7$  αντίστοιχα) συγκριτικά με την παρούσα μελέτη, όπου ο δείκτης CCI υπολογίστηκε σε  $1,71 \pm 1,064$ .

Στην μελέτη μας παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των συννοσηροτήτων και της ηλικίας ( $3 \geq$  συνοδά νοσήματα:  $75,09 \pm 6,83$  έτη vs  $0-2$  συνοδά νοσήματα:  $70,7 \pm 9,77$  έτη,  $P=0,005$ ). Φαίνεται λοιπόν ότι οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας παρουσιάζουν περισσότερα συνοδά νοσήματα, τα οποία επιβαρύνουν ακόμη περισσότερο την ήδη προχωρημένη νόσο και επηρεάζουν αρνητικά την πρόγνωση της νόσου και την συνολική κατάσταση υγείας του ασθενή.

Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα είχαν αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές παροξύνσεις (OR: 2,612, 95% CI: 1,177 - 5,800,  $P=0,017$ ). Παρατηρούμε λοιπόν ότι οι ασθενείς με νοσήματα από το καρδιαγγειακό είχαν 2,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εισαχθούν στο νοσοκομείο σε σχέση με τους μη πάσχοντες από καρδιαγγειακά. Αυτό μπορεί να δικαιολογηθεί καθώς, τα καρδιαγγειακά επηρεάζουν τους ήδη πάσχοντες πνεύμονες με αποτέλεσμα συμπτώματα της παρόξυνσης όπως η δύσπνοια να είναι εντονότερα και να απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο προκειμένου να αντιμετωπιστούν. Επιπλέον, η θνησιμότητα στους ασθενείς με συννοσηρότητα καρδιαγγειακών και ΧΑΠ είναι αυξημένη και γι' αυτό προτιμάται οι ασθενείς να αντιμετωπίζονται ενδονοσοκομειακά.

Παράλληλα, στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη και της βαρύτητας της ΧΑΠ. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια ΧΑΠ είχαν 71% μεγαλύτερη πιθανότητα να πάσχουν και από σακχαρώδη διαβήτη (OR:0,286, 95% CI: 0,107 - 0,764,  $P=0,009$ ). Επιπλέον, οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου για παρόξυνση ΧΑΠ είχαν 58% αυξημένο κίνδυνο να πάσχουν και από σακχαρώδη διαβήτη (OR:0,417, 95% CI:0,176 - 0,987,  $P=0,043$ ). Φαίνεται λοιπόν ότι στο δείγμα μας ο σακχαρώδης διαβήτης ήταν συχνότερος στη λιγότερο βαριά ΧΑΠ γεγονός που δεν μπορεί να δικαιολογηθεί και χρήζει περαιτέρω διερεύνησης .

Τα συμπτώματα της ΧΑΠ που καταγράφηκαν στην μελέτη ήταν ο βήχας σε ποσοστό 51,1%, η απόχρεμψη σε ποσοστό 60,9%, η δύσπνοια σε ποσοστό 81,2% και ο συριγμός σε ποσοστό 32,3%. Άλλες μελέτες αναφέρουν βήχα σε ποσοστά 55-75%, απόχρεμψη σε ποσοστά 51-67%, δύσπνοια σε ποσοστά 41-58% και συριγμός σε ποσοστά 34-46% (76-79). Παρατηρούμε ότι η δύσπνοια στην παρούσα μελέτη είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε σύγκριση με τις υπόλοιπες μελέτες. Η δύσπνοια αποτελεί υποκειμενικό αίσθημα και μπορεί συχνά να υπερεκτιμάται στους ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ ταυτόχρονα μπορεί να επιδεινώνεται και από άλλα συνοδά νοσήματα όπως τα καρδιαγγειακά. Επιπλέον, ο δείκτης υπολογισμού της

δύσπνοιας MRC υπολογίστηκε  $\geq 2$  στο 52,6%, ποσοστό που συμφωνεί και με το αποτέλεσμα της μελέτης των Hurstetal που καταγράφηκε  $MRC \geq 2$  σε ποσοστό 53% (80).

Παρόλο που η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί μία από τις κύριες μη φαρμακολογικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για την ΧΑΠ, το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελούνταν από ενεργούς καπνιστές σε ποσοστό 38,3%. Το ποσοστό των καπνιστών ασθενών στον μελετώμενο πληθυσμό συμφωνεί και με άλλες μελέτες, όπου τα ποσοστά ήταν 33% στην μελέτη των Wilkinsonetal (79), 36% στην μελέτη των Hurstetal (80) και 34% στην μελέτη των Kessleretal (81).

Σχετικά με τη σταδιοποίηση της ΧΑΠ σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD, το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτέλεσαν ασθενείς με ήπια νόσο σε ποσοστό 11,3% (Στάδιο I), ασθενείς με μέτρια νόσο σε ποσοστό 44,4% (Στάδιο II), ασθενείς με σοβαρή νόσο σε ποσοστό 33,8% (Στάδιο III) και ασθενείς με πολύ σοβαρή νόσο σε ποσοστό 10,5% (Στάδιο IV). Φαίνεται λοιπόν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών της μελέτης πάσχει από μέτρια ή σοβαρή νόσο. Παράλληλα, λαμβάνοντας υπόψη τη νέα κατηγοριοποίηση που εισήγαγε η GOLD το 2011 έγινε και η κατηγοριοποίηση των ασθενών στις τέσσερις ομάδες. Βρέθηκε λοιπόν ότι το 25,6% των ασθενών άνηκαν στην ομάδα Α, το 16,5% άνηκαν στην ομάδα Β, το 22,6% άνηκαν στην ομάδα C και το 35,3% στην ομάδα D. Παρατηρείται λοιπόν αυξημένο ποσοστό στην ομάδα D που αφορά ασθενείς υψηλού κινδύνου με περισσότερα συμπτώματα και που η νόσος είναι σοβαρότερη, ενώ παράλληλα υψηλά ποσοστά παρατηρούμε και στην ομάδα C που αποτελεί επίσης ομάδα υψηλού κινδύνου για παροξύνσεις. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου και χρήζει ιδιαίτερης προσοχής, ενώ η σταδιοποίηση της νόσου σύμφωνα με την FEV1 δεν φαίνεται να είναι ενδεικτική της σοβαρότητας της κατάστασης του ασθενή.

Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ που καταγράφηκαν στην παρούσα μελέτη ήταν  $1,65 \pm 1,57$  παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρει και η μελέτη του Miravittlesetal όπου καταγράφηκαν 1,5 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος (82). Επιπλέον, στην μελέτη ECLIPSE αναφέρεται ότι συχνές παροξύνσεις είχε το 29% των ασθενών (80), αποτέλεσμα που είναι κοντά στο αποτέλεσμα της δική μας μελέτης που καταγράφηκαν συχνές παροξύνσεις σε ποσοστό 35,3%. Τέλος, στην μελέτη μας καταγράφηκαν επισκέψεις για εξωτερικά ιατρεία ή ιδιώτες ιατρούς λόγω παροξύνσεων σε ποσοστό 23,3%, επισκέψεις σε Τμήματα Επειγόντων



Περιστατικών Νοσοκομείων ή Κέντρων Υγείας σε ποσοστό 24,1%, ενώ ένα ποσοστό 54,1% νοσηλεύθηκε λόγω παρόξυνσης. Τα αποτελέσματα αυτά διαφέρουν αρκετά από την μελέτη των Mittmannetal από τον Καναδά, που το 78% των παροξύνσεων αντιμετωπίστηκε σε εξωτερικά ιατρεία, το 31% σε Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών και μόλις το 19% χρειάστηκε να εισαχθεί στο νοσοκομείο για την αντιμετώπιση της παρόξυνσης (83). Ωστόσο, οι διαφορές αυτές μπορούν να δικαιολογηθούν από τις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των συστημάτων υγείας, καθώς σε άλλες χώρες πολλά περιστατικά αντιμετωπίζονται σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και δεν νοσηλεύονται.

Συμπερασματικά, όπως προκύπτει και από τα αποτελέσματα της μελέτης μας, φαίνεται ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΧΑΠ πάσχει από συνοδά νοσήματα, με τα καρδιαγγειακά και μεταβολικά νοσήματα να είναι τα πιο συχνά. Οι συννοσηρότητες αυτές επηρεάζουν την κλινική πορεία της νόσου, ενώ επιβαρύνουν σημαντικά και τη συνολική κατάσταση υγείας του ασθενή. Ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δοθεί στην ανίχνευση και θεραπεία της οστεοπόρωσης και κατάθλιψης όπου παρατηρήθηκε υποεκτίμηση των νόσων αυτών στους ασθενείς με ΧΑΠ. Επιπλέον, τα συνοδά νοσήματα παρατηρήθηκε να αυξάνονται όσο μεγαλώνει και η ηλικία του ασθενή. Τέλος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα φάνηκε να αυξάνουν 2,6 φορές τον κίνδυνο για εκδήλωση σοβαρών παροξύνσεων, πράγμα που οδηγεί σε αυξημένη χρήση υπηρεσιών υγείας και άρα σε αυξημένο κόστος για το σύστημα υγείας.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Nazir SA, Erbland ML. Chronic obstructive pulmonary disease: an update on diagnosis and management issues in older adults. *Drugs Aging*. 2009;26(10):813-31.
2. Murphy TF, Sethi S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Role of Bacteria and Guide to Antibacterial Selection in the Older Patient. *Drugs & Aging*. 2002;19(10):761-775
3. Edelman NH, Kaplan RM, Buist S, Cohen AB, Hoffman LA, Kleinhenz ME, Snider GL, Speizer FE. Chronic obstructive pulmonary disease. *Chest—Journal*. 1992;102(3):243-256S
4. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, *et al.* Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Care Med* 2007;176:532-55.
5. WHO. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Από: [www.who.int/respiratory/copd](http://www.who.int/respiratory/copd), (ημερομηνία επίσκεψης 24/07/2012).
6. Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, *et al.* Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med* 2009;7:357-63.
7. Παθολογική/Χειρουργική Νοσηλευτική Τόμος II, Εκδόσεις Λαγός, σελ. 824-835
8. Παθολογία, Τόμος Α, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 2003, Πέμπτη έκδοση, Κεφάλαιο 5, σελ. 359-400
9. [Stephens MB](#), Yew KS. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Fam Physician*. 2008 Jul 1;78(1):87-92.
10. Θεματολόγιο Πνευμονολογίας, Χρόνια αποφρακτική Πνευμονοπάθεια-Σπιρομέτρηση, Από: <http://respi-gam.net> (ημερομηνία επίσκεψης 5/4/2015)
11. Βιτωράκης [Στ. Αλιανός](#), Σπιρομέτρηση και λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων, Από: <http://www.vittorakis.com/enemerose-gia-pneumonologika-nosemata/spiro> (ημερομηνία επίσκεψης 4/4/2015)
12. Anecchino C, Rossi E, Fanizza C, *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and pattern of comorbidities in general population. 2007;2:567-74

13. Bower P, Macdonald W, Harkness E, *et al.* Multimorbidity, service organization and clinical decision making in primary care: a qualitative study. *Fam Pract* 2011;28:579-87
14. van der Molen T. Co-morbidities of COPD in primary care: frequency, relation to COPD, and treatment consequences. *Prim Care Respir J* 2010;19:326-34.
15. Antonelli-Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, *et al.* Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10:2794-800.
16. Sode BF, Dahl M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur Heart J* 2011;32:2365-75.
17. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, *et al.* Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
18. Tashkin DP, Celli B, Senn S, *et al.* A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54.
19. de Miguel Díez J, García TG, Maestu LP. Comorbidities in COPD. *Arch Bronconeumol.* 2010 Dec;46Suppl 11:20-5.
20. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, *et al.* Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:549-55
21. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, *et al.* Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010;65:956-62.
22. Viviers PJ, van Zyl-Smit RN. Chronic obstructive pulmonary disease-diagnosis and classification of severity. *S Afr Med J.* 2015 Sep;105(9):786-8.
23. Tøttenborg SS, Thomsen RW, Nielsen H, Johnsen SP, Frausing Hansen E, Lange P. Improving quality of care among COPD outpatients in Denmark 2008-2011. *Clin Respir J.* 2013 Oct;7(4):319-27.
24. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, *et al.* Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000;160:2653-8
25. Wilson S, Milton Packer, Michael R. Bristow, Clinical Progression in Patients with symptoms of heart failure, American heart Association, 5 August 2010

26. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J*. 1991 Mar;121(3 Pt 1):951-7.
27. Remme WJ, Swedberg K; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *EurHeart J*. 2001 Sep;22(17):1527-60.
28. Naeije R. Pulmonary hypertension and right heart failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):20-2.
29. Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Grobbee DE, Hoes AW. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: An ignored combination? *Eur J Heart Fail*. 2006 Nov;8(7):706-11.
30. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am CollCardiol*. 2007 Jan 16;49(2):171-80.
31. [Kelly Grahame K](#), Symptoms and Osteoporosis, Academic Joynrals, 11/9/2009
32. Christodoulou C., Cooper C. What is osteoporosis? *Journal of Post Graduate Medical*. (2003);79;133-138
33. .KanisJ.A, Diagnosis of Osteoporosis, Springer Link, 2009, pp: 108-116
34. Prestwood KM, Pilbeam CC, Raisz LG. Treatment of osteoporosis. *Annu Rev Med*. 1995;46:249-56.
35. Biskobing DM. COPD and osteoporosis. *Chest*. 2002 Feb;121(2):609-20.
36. Jørgensen NR, Schwarz P. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr OpinPulm Med*. 2008 Mar;14(2):122-7.
37. Pobeha P, Lazúrová I, Tkáčová R. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *VnitrLek*. 2010 Nov;56(11):1142-9.
38. M.Epstein, R. Sowers, Diabetes Mellitus, American heart Association, 2009
39. Bytzer P, Talley NJ, Hammer J, Young LJ, Jones MP, Horowitz M. GI symptoms in diabetes mellitus are associated with both poor glycemic control and diabetic complications. *Am J Gastroenterol*. 2002 Mar;97(3):604-11.
40. Inzucchi SE. Clinical practice. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):542-50.
41. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *EurRespir J*. 2008 Oct;32(4):962-9.

42. Parappil A, Depczynski B, Collett P, Marks GB. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. *Respirology*. 2010;15:918–922.
43. Debigare R, Cote CH, Maltais F. Ubiquitination and proteolysis in limb and respiratory muscles of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *ATS Journals*. 2010;7(1):84-90
44. Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *Am J Clin Nutr*. 2010 Apr;91(4):1123S-1127S.
45. Montes de Oca M, Torres SH, De Sanctis J, Mata A, Hernández N, Tálamo C. Skeletal muscle inflammation and nitric oxide in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2005 Sep;26(3):390-7.
46. Krech RL, Davis J, Walsh D, Curtis E. Symptoms of lung cancer. *Palliative Medicine*. 1992 Oct;6(4):309-315
47. Anthony J, Jonathan M. Epidemiology of lung cancer, *Chest Journal*, January 2013, vol 123
48. Rivera MP, Mehta AC. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):131S-148S.
49. Bolliger CT, Perruchoud AP. Functional evaluation of the lung resection candidate. *Eur Respir J*. 1998;11:198-212.
50. Kearney DJ, Lee TH, Reilly JJ, *et al*. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function. *Chest* 1994;105:753-9.
51. Burke JR, Duarte IG, Thourani VH, *et al*. Preoperative risk assessment for marginal patients requiring pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1767-73.
52. Yao H, Rahman I. Current concepts on the role of inflammation in COPD and lung cancer. *Current Opinion in Pharmacology*. 2009;9(4):375-383.
53. Lawless, MW, O'Byrne KJ, Gray SG. Oxidative stress induced lung cancer and COPD: opportunities for epigenetic therapy. *J Cell Mol Med Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2009;13:2800–2821.
54. Kurishima K, Satoh H, Ishikawa H, Yamashita Y, Homma T, Ohtsuka M, Sekizawa K. Lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Oncology Reports*. 2001;8(1):63-68.

55. Yoannes AM, AlexopoulosGS. Depression and anxiety in patients with COPD, EurRespir Rev. 2014 Sep;23(133):345-9.
56. Fan VS, Meek PM. Anxiety, depression and cognitive impairment in patients with COPD. Clin Chest Med. 2014 Jun;35(2):399-409.
57. Negi H, Sarkar M, Raval AD, Pandey K, Das P. Presence of depression and its risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Indian J Med Res. 2014 Mar;139(3):402-8.
58. Yoannes AM, AlexopoulosGS. Pharmacological treatment of depression in older patients with chronic obstructive pulmonary disease: impact on the course of the disease and health outcomes. Drugs Aging. 2014 Jul;31(7):483-92.
59. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987;40(5):373-383.
60. Negewo, NA, McDonald VM, Gibson PG. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Respiratory Investigation. 2015;53(6):249 – 258.
61. Finkelstein J, Cha E, Scharf SM. Chronic obstructive pulmonary disease as an independent risk factor for cardiovascular morbidity. [Int J Chron Obstruct Pulmon Dis](#)~~International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease~~. 2009;4:337-349.
62. Eriksson B, Lindberg A, Müllerova H, Rönmark E, Lundbäck B. Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function--results from a population survey. Respir Med. 2013 Jan;107(1):98-106.
63. López Varela MV, Montes de Oca M, Halbert R, [et al. Muño A, Tálamo C, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Valdivia G, Pertuzé J, Menezes AM](#); PLATINO team. Comorbidities and health status in individuals with and without COPD in five Latin American cities: the PLATINO study. Arch Bronconeumol. 2013 Nov;49(11):468-74.
64. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, Cirelli G, Cilione C, Coletti O, *et al.* Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. Thorax. 2008;63:487–92.
65. Divo M, Cote C, de Torres JP, [et al. Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagalaceta J, Hunninghake G, Celli B](#); BODE Collaborative Group. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012 Jul 15;186(2):155-61.

66. Barr RG, Celli BR, Mannino DM, ~~Petty T, Rennard SI, Sciurba FC, et al.~~ Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD. *Am J Med.* 2009;122:348–55.
67. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *EurRespir J.* 2008;32:962–9
68. De Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Moro JMR-G, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease as a cardiovascular risk factor. Results of a case–control study (CONSISTE study). ~~*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.*~~ 2012;7:679-686.
69. Graat-Verboom L, Spruit MA, van den Borne BE, *et al.* ~~Smeenk FW, Martens EJ, Lunde R, Wouters EF;~~ CIRONetwork. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: An underestimated systemic component. *Respir Med.* 2009 Aug;103(8):1143-51.
70. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. *EurRespir J.* 2009 Jul;34(1):209-18.
71. Zhang MW, Ho RC, Cheung MW, Fu E, Mak A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry.* 2011 May-Jun;33(3):217-23.
72. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. ~~*Multidisciplinary Respiratory Medicine*~~ *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2015;10(1):24.
73. Fumagalli G, Fabiani F, Forte S, *et al.* INDACO project: COPD and link between comorbidities, lung function and inhalation therapy. ~~*Multidisciplinary Respiratory Medicine*~~ *Multidisciplinary Respiratory Medicine.* 2015;10(1):4. doi:10.1186/2049-6958-10-4.
74. Van Manen JG, Bindels PJ, IJzermans CJ, van der Zee JS, Bottema BJ, Schadé E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J ClinEpidemiol.* 2001;54:287–93
75. Echave-Sustaeta JM, Comeche Casanova L, Cosio BG, Soler-Cataluña JJ, Garcia-Lujan R, Ribera X. Comorbidity in chronic obstructive pulmonary disease. Related to disease severity? ~~*Int J Chron Obstruct PulmonDis International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.*~~ 2014;9:1307-1314.

76. Καρβούνης ΧΠ, Νίκας Ν, Πανίττι Ε. Επιδημιολογική μελέτη ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης στην Ελλάδα - Η μελέτη EPIPTOSI. Πνεύμων 2012;25(4):377-385
77. Seemungal T, Donaldson GC, Paul EA, *et al.* Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J RespirCrit Care Med 1998;157:1418–1422.
78. Seemungal T, Donaldson GC, Bhowmik A, *et al.* Time Course and Recovery of Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J RespirCrit Care Med 2000;161:1608–1613
79. Wilkinson T, Donaldson GC, Hurst JR, *et al.* Early Therapy Improves Outcomes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J RespirCrit Care Med 2004;169:1298–1303
80. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, *et al.* Susceptibility to exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2010;363:1128-38.
81. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J RespirCrit Care Med 1999;159:158-164
82. Miravittles M, Ferrer M, Pont A *et al*, for the IMPAC Study Group. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2-year follow up study. Thorax 2004;59:387–395
83. Mittmann N, Kuramoto L, Seunga SJ, *et al.* The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. Respiratory Medicine 2008;102:413–421

