



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

**"ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)"**

Υπό

ΠΑΡΘΕΝΑ Β. ΜΥΣΤΡΙΔΟΥ

ΓΕΝΙΚΟΣ ΙΑΤΡΟΣ 2014

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2014

© 2014 Παρθένα Μυστρίδου

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (7^η/30-06-2010 ΓΣΕΣ)

- 1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)** Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ζωή Δανιήλ
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Αναστάσιος Γερμενής
Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός
Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Παναγιώτης Γεωργούλιας
Αναπληρωτής Καθηγητής Πυρηνικής Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Γρηγόριος Γιαμούζης
Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Θεοδώρα Κερενίδη
Λέκτορας Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**" ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ) "**

ΠΑΡΘΕΝΑ ΜΥΣΤΡΙΔΟΥ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2014

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας **(Επιβλέπων καθηγητής)**.
2. **Δρ. Ζωή Δανιήλ**, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.
3. **Δρ. Αναστάσιος Γερμενής**, Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	8
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	15
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	19
1. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).....	20
Επιδημιολογία.....	20
Παράγοντες κινδύνου.....	21
Παθογένεια - Παθοφυσιολογία	23
Κλινική εικόνα – Διάγνωση.....	26
Εκτίμηση ασθενών με ΧΑΠ	28
Συνοπάρχουσες παθήσεις	30
Παρόξυνση ΧΑΠ	36
2. Βιολογικοί δείκτες στη ΧΑΠ	41
3. Φετουΐνη-Α	65
B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	70
ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ.....	71
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	71
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	74
Κριτήρια επιλογής ασθενών	74
Εξετάσεις συμμετεχόντων στη μελέτη	75
Επανεκτίμηση ασθενών.....	80
Στατιστική ανάλυση.....	81
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	83
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	95
Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	102
Δ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	118

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κύριο Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη που μου παρείχε τη δυνατότητα να ασχοληθώ με την έρευνα στο χώρο της Πνευμονολογίας και καθοδήγησε τα βήματά μου.

Επιπλέον, θα ήθελα να αφιερώσω τη διατριβή στον εκλιπόντα ιατρό Μηνά Μάρκο για την ανεκτίμητη συμπαράσταση και υποστήριξη που μου προσέφερε στην πορεία της προσπάθειάς μου, για την άψογη συνεργασία και ουσιαστική συμβολή στην εκπόνηση αυτής της διατριβής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Κωνσταντίνο Κωστίκα, Πνευμονολόγο, ο οποίος συνέβαλε καθοριστικά στη σύλληψη της ιδέας της διδακτορικής διατριβής και στην υλοποίησή της.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κυρία Ζωή Δανιήλ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, και τον κύριο Γερμενή Αναστάσιο, Καθηγητή Εργαστηριακής Ανοσολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, για την πολύτιμη βοήθειά τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Παναγιώτη Γεωργούλια, Αναπληρωτή Καθηγητή Πυρηνικής Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και τον κύριο Σπυρίδωνα Πουρνάρα, Αναπληρωτή Καθηγητή Ιατρικής Μικροβιολογίας του ΕΚΠΑ, οι οποίοι συνέβαλαν σημαντικά στην αξιολόγηση των δειγμάτων.

***Για να θυμάμαι
όσα δε θέλω να ξεχάσω...***

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικά στοιχεία

Επώνυμο:	Μυστρίδου
Όνομα:	Παρθένα
Όνομα Πατέρα:	Βασίλειος
Όνομα Μητέρας:	Αναστασία
Ημερομηνία γέννησης:	19 Σεπτεμβρίου 1980
Υπηκοότητα:	Ελληνική
Διεύθυνση:	Πανοπούλου 31, 41334, Λάρισα
Τηλέφωνο:	6932292204, 2410671851
e-mail:	mystridou@hotmail.com

Εκπαίδευση

- 1) 04/04/2013: Απονομή Τίτλου Ιατρικής Ειδικότητας Γενικής Ιατρικής
- 2) Υποψήφια Διδάκτορας του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας μετά την υπ' αριθμ. 7^η/30-06-2010 συνεδρίαση της Γενικής Συνέλευσης Ειδικής Σύθεσης
- 3) 16/06/2009: Απόφοιτος του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών "Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας" του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- 4) 14/07/2005: Πτυχιούχος του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας με βαθμό 8.00 (οκτώ) - "Λίαν καλώς "

- 5) 11/06/1999: Απόφοιτος του 6^{ου} Ενιαίου Λυκείου Λάρισας με βαθμό "Άριστα" - 19 11/12

Προϋπηρεσία

- 1) 25/04/2006-24/07/2006 : Τρίμηνη εκπαίδευση στο Γ.Ν. Λάρισας για την πρόσληψη ως ιατρού υπόχρεου υπηρεσίας υπαίθρου.
- 2) 25/07/2006 -14/01/2008: Ιατρός υπηρεσίας υπαίθρου στο Κ.Υ. Φαρσάλων.
- 3) 03/04/2009-02/01/2012: Ειδικευόμενη ιατρός Γενικής Ιατρικής στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας.
- 4) 14/07/2013 ως σήμερα: Ιδιώτης ιατρός Γενικής Ιατρικής

Ξένες Γλώσσες

- 1) Αγγλικά: Certificate of Proficiency (University of Cambridge)
Certificate of Proficiency (University of Michigan)
- 2) Γερμανικά: Zentrale Mittelstufenprüfung

Δημοσιεύσεις σε διεθνή περιοδικά

- 1) "Clinical significance of serum adipokines levels in lung cancer". Kerenidi T, Lada M, Tsaroucha A, Georgoulas P, Mystridou P, Gourgoulisanis KI. Med Oncol. 2013 Jun;30(2):507. Epub 2013 Feb 22.
- 2) "Fetuin-A is associated with disease severity and exacerbation frequency in patients with COPD". Minas M, **Mystridou P**, Georgoulas P, Pournaras S, Kostikas K, Gourgoulisanis KI. COPD. 2013 Feb;10(1):28-34. Epub 2012 Dec 28.
- 3) "Two-year mortality of patients with COPD in primary health care: an observational study". Minas M, Verrou-Katsarou I, **Mystridou P**, Apostolidou

E, Hatzoglou C, Gourgoulianis KI. Int J Gen Med. 2012;5:815-22. Epub 2012 Oct 5.

- 4) "The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities". Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, **Mystridou P**, Karetsi E, Georgoulas P, Liakos N, Pournaras S, Gourgoulianis KI. COPD. 2011 Dec;8(6):414-20.

Εργασίες σε Επιστημονικά Συνέδρια

- 1) "Κλινική αξιολόγηση των τιμών της ενδογενούς ερυθροποιητίνης στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα" **Π. Μυστρίδου**, Θ. Κερενίδη, Μ. Λαδά, Π. Γεωργούλιας, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. 18^ο Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.
- 2) "Συνυπάρχοντες παθήσεις σε ασθενείς ιατρείου άσθματος τριτοβάθμιου νοσοκομείου". Ε. Νικολάου, Μ. Μηνάς, **Π. Μυστρίδου**, Ι Τζανογιώργης, Ε. Καρέτση, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Κ. Κωστίκας. 18^ο Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.
- 3) "Το pH στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα ασθενών με σταθερή ΧΑΠ: συσχετίσεις με την βαρύτητα της νόσου και τα αποτελέσματα των λειτουργικών δοκιμασιών του αναπνευστικού". Α.Ι. Παπαϊωάννου, Σ. Λουκίδης, Μ. Μηνάς, **Π. Μυστρίδου**, Π. Μπακάκος, Β. Μπέσσα, Σ. Παπίρης, Κ.Ι. Γουργουλιάνης, Κ. Κωστίκας. 18^ο Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.

- 4) "Αντίσταση στην ινσουλίνη και παράμετροι του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς με σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών κατά τον ύπνο". **N. Μυστρίδου**, Μ. Μηνάς, Χ. Παστάκα, Ε. Καρέτση, Κ. Κωστίκας, Κ.Ι. Γουργουλιάνης. 18^ο Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.
- 5) "Η βραχυχρόνια έκθεση σε παθητικό κάπνισμα σχετίζεται με εμφάνιση ενδογενούς οξινοποίησης και αποφρακτικού τύπου διαταραχής των αεραγωγών". Μ Μηνάς, Ε Νικολάου, Ε Ταγκαλιανίδου, ΑΙ Παπαϊωάννου, Β Κωνσταντικάκη, Ε Γκουντουβά, **N Μυστρίδου**, Α Φλουρής, Γ Μέτσιος, Ι Κουτεντάκης, ΚΙ Γουργουλιάνης, Κ Κωστίκας. 18^ο Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος. Θεσσαλονίκη 2009.
- 6) "pH in exhaled breath condensate of patients with stable COPD: associations with disease severity and pulmonary function tests". Α. Papaioannou, S. Loukides, Μ. Minas, **N. Mystridou**, Ρ. Bakakos, V. Bessa, S. Papiris, Κ. Gourgoulisanis, Κ. Kostikas. European respiratory society annual congress. Vienna 2009.

Μεταφραστικό Έργο

- 1) Συμμετοχή στη μετάφραση του βιβλίου "Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική Έννοιες και Πρακτική" Τόμος Ι-ΙΙ (& σύντομος κλινικός οδηγός), Susan C DeWit, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2009.
- 2) Συμμετοχή στη μετάφραση του βιβλίου "MURTAGH'S Γενική Ιατρική" 2^η Έκδοση, Τόμος Ι-ΙΙ, John Murtagh, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2011.

Δραστηριότητες

Συμμετοχή στο πρόγραμμα: "Έγκαιρη διάγνωση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας" της Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας 2006 – 2009.

Συμμετοχή σε συνέδρια

- 1) "Εισαγωγή στις Βασικές Αρχές της Ομοιοπαθητικής Ιατρικής", Λάρισα 2014.
- 2) 1^η Πανθεσσαλική Εκπαιδευτική Συνάντηση "Νέες Εξελίξεις στο Σακχαρώδη Διαβήτη", Λάρισα 2013.
- 3) 38^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2012.
- 4) Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας "Γ. Παπαδάκης", Αθήνα 2012.
- 5) Μετεκπαιδευτική ημερίδα "Παθήσεις θυρεοειδή και παραθυρεοειδών αδένων", Λάρισα 2012.
- 6) Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας "Γ. Παπαδάκης", Αθήνα 2011.
- 7) 9^η Πανελλήνια Διημερίδα Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού: Έλκη στα κάτω άκρα – πρόληψη ακρωτηριασμών, Λάρισα 2010.
- 8) European Resuscitation Council: ALS Provider Course , Λάρισα 2010.

- 9) Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στο πλαίσιο της Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης Επαγγελματιών Υγείας για την Οργάνωση Ιατρικών Διακοπής Καπνίσματος, Λάρισα 2010.
- 10) Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας "Γ. Παπαδάκης", Αθήνα 2010.
- 11) Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας "Γ. Παπαδάκης", Αθήνα 2009.
- 12) Σεμινάριο Βασικής Καρδιοαναπνευστικής Αναζωογόνησης και Αυτόματης Εξωτερικής Απινίδωσης (BLS/AED), Αθήνα 2009.
- 13) Ημερίδα : Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας , Λάρισα 2009.
- 14) 1ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ομάδας Άσθματος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας με θέμα "Σοβαρό άσθμα, μαθήματα από το παρελθόν- λύσεις για το παρόν - προοπτικές για το μέλλον, Βόλος 2009.
- 15) Συμπόσιο: Ημέρες ποιοτικής εξασφάλισης, Λάρισα 2009.
- 16) 18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Θεσσαλονίκη 2009.
- 17) E.R.S School Seminar "Asthma Phenotypes", Θεσσαλονίκη 2009.
- 18) Ημέρες Πνευμονολογίας, Λάρισα 2009.
- 19) 25ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο: Επίλυση Συχνών Κλινικών Προβλημάτων, Αθήνα 2009.
- 20) Ημερίδα: Ο ρόλος της τοπικής αυτοδιοίκησης στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, Καρδίτσα 2009.
- 21) Σεμινάριο: 2ες Αλλεργιολογικές εξελίξεις , Λάρισα 2008.
- 22) Εκπαιδευτικές Ημερίδες Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας "Γ. Παπαδάκης", Αθήνα 2008.

- 23) Ημερίδα: Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας από τη Θεωρία στην Πράξη, Λάρισα 2008.
- 24) Ημερίδα: Επίκαιρα Θέματα Ταξιδιωτικής Ιατρικής, Λάρισα 2008.
- 25) Συνέδριο: Ημέρες Επείγουσας Προνοσοκομειακής Φροντίδας, Λάρισα 2008.
- 26) Postgraduate Seminar on Lung Cancer, Σαντορίνη 2008.
- 27) Ημέρες Πνευμονολογίας, Καρδίτσα 2008.
- 28) 2ο Σεμινάριο Ακτινολογίας, Λάρισα 2008.
- 29) 1ο Συμπόσιο Κατευθυντήριων Οδηγιών στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, Θεσσαλονίκη 2008.
- 30) Επιστημονική εκδήλωση : Χρόνιες ιογενείς ηπατοπάθειες Β και C, Λάρισα 2007.
- 31) 10ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, Λάρισα 2007.
- 32) Επιστημονική εκδήλωση : Αντιβιοτικά και αντιμετώπιση των λοιμώξεων, Λάρισα 2006.
- 33) 9ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας, Λάρισα 2006.
- 34) 5ο Παιδιατρικό Συμπόσιο Κεντρικής Ελλάδας, Λάρισα 2005.
- 35) 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο ελευθέρων ριζών και οξειδωτικού stress, Λάρισα 2004.
- 36) 1ο Εαρινό Συμπόσιο Γαστρεντερολογίας Κεντρικής Ελλάδας, Λάρισα 2005.
- 37) Διεθνές Συμπόσιο Λοιμώξεων Μυοσκελετικού Συστήματος, Λάρισα 2003.
- 38) 7ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας, Λάρισα 2001.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Αγγλικές συντομογραφίες

6MWD	6 Minute Walking Distance (Δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών)
ADO	Age (Ηλικία), Dyspnea (Δύσπνοια), airflow Obstruction (Απόφραξη της ροής του αέρα)
ATP III	Adult Treatment Panel III
ATS	American Thoracic Society
AUC	Area Under the Curve (περιοχή κάτω από την καμπύλη)
BMI	Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος)
BNP	B-type Natriuretic Peptide (Β-νατριουρητικό πεπτίδιο)
BODE	Body mass index (Δείκτης μάζας σώματος), airflow Obstruction (Απόφραξη της ροής του αέρα), Dyspnea (Δύσπνοια), Exercise performance (Ικανότητα για άσκηση)
CAT	COPD Assessment Test (Ερωτηματολόγιο για την εκτίμηση της ΧΑΠ)
CC-16	Clara Cell secretory protein (Παραγόμενη από τα εκκριτικά κύτταρα Clara πρωτεΐνη-16)
CI	Confidence Interval (Διάστημα εμπιστοσύνης)
CRP	C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)
DLco	Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για

	το μονοξείδιο του άνθρακα)
DOSE	Dyspnea (Δύσπνοια), airflow Obstruction (Απόφραξη της ροής του αέρα), Smoking status (Καπνισματική συνήθεια), Exacerbation Frequency (συχνότητα Παροξύνσεων)
EBC	Exhaled Breath Condensate (Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (Υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα)
ERV	Expiratory Reserve Volume (Εκπνεόμενος εφεδρικός όγκος)
ETS	European Respiratory Society
FEF ₂₅₋₇₅	Mid-expiratory flow (μέση δυναμική εκπνευστική ροή κατά τη διάρκεια του μεσαίου μισού της FVC)
FEV ₁	Forced Expiratory Volume in the 1 st Second (Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1 ^ο δευτερόλεπτο)
FRC	Functional Residual Capacity (Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα)
FVC	Forced Vital Capacity (Δυναμική ζωτική χωρητικότητα)
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
H ₂ O ₂	Hydrogen Peroxide (Υπεροξείδιο υδρογόνου)
HOMA	Homeostatic Model Assessment
HR	Hazard Ratio (Λόγος κινδύνων)
hs-CRP	high sensitivity CRP (υψηλής ευαισθησίας CRP)
hs-cTnT	high-sensitivity Troponin T (υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη T)
IC	Inspiratory Capacity (Εισπνευστική χωρητικότητα)

IL-6	Interleukin-6 (Ιντερλευκίνη-6)
IL-8	Interleukin-8 (Ιντερλευκίνη-8)
mMRC	modified Medical Research Council (τροποποιημένη κλίμακα Medical Research Council)
NO	Nitric Oxide (εκπνεόμενο μονοξείδιο αζώτου)
NT-proBNP	pro-Brain Natriuretic Peptide
OR	Odds Ratio (αναλογία πιθανοτήτων)
PaCO ₂	arterial partial pressure of CO ₂ (μερική πίεση CO ₂)
PaO ₂	arterial partial pressure of O ₂ (μερική πίεση O ₂)
PARC/CCL-18	Pulmonary and activation regulated chemokine
PFTs	Pulmonary Function Tests (Λειτουργικές δοκιμασίες του αναπνευστικού)
r	Correlation coefficient (Συντελεστής συσχέτισης)
RR	Relative Risk (Σχετικός κίνδυνος)
RV	Residual Volume (υπολειπόμενος όγκος)
SD	Standard Deviation (τυπική απόκλιση)
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire
SP-D	Surfactant Protein-D (Επιφανειοδραστική πρωτεΐνη-D)
TLC	Total Lung Capacity (Ολική πνευμονική χωρητικότητα)
TNF-α	Tumor Necrosis Factor-α (Παράγοντας νέκρωσης όγκων –α)
VA	Alveolar Ventilation (κυψελιδικός όγκος)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (ενδοθηλιακός παράγοντας ανάπτυξης αγγείων)

Ελληνικές συντομογραφίες

ΣΑΑΥ	Σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών – υποπνοιών κατά τον ύπνο
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία συχνή, προλήψιμη και αντιμετωπίσιμη πάθηση, που χαρακτηρίζεται από επίμονο περιορισμό της ροής του αέρα. Κατά κανόνα είναι προοδευτική και συνδέεται με υπερβολική χρόνια φλεγμονώδη ανταπόκριση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια. Οι παροξύνσεις και οι συνυπάρχουσες παθήσεις συμβάλλουν στη συνολική βαρύτητα της νόσου σε συγκεκριμένους ασθενείς [1].

Επιδημιολογία

Η ΧΑΠ όντας τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως [2] αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από τη νόσο αναμένεται να αυξηθούν τις επόμενες δεκαετίες, λόγω της συνεχιζόμενης έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου και της γήρανσης του πληθυσμού [3]. Ο επιπολασμός της ΧΑΠ παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις από περιοχή σε περιοχή, γεγονός που οφείλεται στην επιλογή διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων, μεθοδολογιών έρευνας και προσεγγίσεων για την ανάλυση των δεδομένων. Έχει διαπιστωθεί πως ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι αυξημένος στους καπνιστές και πρώην καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές, όπως επίσης σε άτομα ηλικίας άνω των 40 ετών, αλλά και στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες [4]. Ο επιπολασμός της νόσου στην Ελλάδα προσδιορίστηκε στο 8,4% των καπνιστών ηλικίας άνω των 35 ετών [5]. Σε μία μελέτη που διενεργήθηκε στην Ισπανία, διαπιστώθηκε πως το 10% των

ενηλίκων ηλικίας 40-80 ετών έπασχε από ΧΑΠ, ωστόσο, στο 27% εξ αυτών η νόσος δεν είχε διαγνωσθεί, μέχρι τη διενέργεια της μελέτης. Με τη μελέτη αυτή επιβεβαιώθηκε η σημαντική υποδιάγνωση της ΧΑΠ παγκοσμίως [6].

Παράγοντες κινδύνου

Η ΧΑΠ προκύπτει από την αλληλεπίδραση τόσο γενετικών, όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων. Ο περισσότερο τεκμηριωμένος γενετικός παράγοντας κινδύνου είναι η σοβαρή κληρονομική ανεπάρκεια της α 1-αντιθρυψίνης [7]. Επιπρόσθετα, μεμονωμένα γονίδια, όπως το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την κωδικοποίηση της μεταλλοπρωτεΐνης 12, έχουν συσχετιστεί με την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας [8].

Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου παγκοσμίως είναι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου. Στους καπνιστές παρατηρούνται συχνότερα διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας, μεγαλύτερος ρυθμός έκπτωσης του βίαια εκπνεόμενου όγκου αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο (Forced Expiratory Volume in the 1st Second, FEV₁) και αυξημένη θνησιμότητα σε σύγκριση με τους μη καπνιστές [9]. Επίσης και ο καπνός που εισπνέεται από πούρα, πίπα ή άλλους τρόπους καπνίσματος αποτελεί παράγοντα κινδύνου [10]. Το παθητικό κάπνισμα συμβάλλει επίσης στην εμφάνιση αναπνευστικών συμπτωμάτων και ΧΑΠ, καθώς αυξάνεται το συνολικό φορτίο εισπνεόμενων σωματιδίων και αερίων [11]. Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει τον κίνδυνο για το έμβρυο, καθώς επηρεάζει την ανάπτυξη των πνευμόνων και του ανοσοποιητικού συστήματος [12].

Στους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνεται η επαγγελματική έκθεση σε οργανικά και μη οργανικά σωματίδια, χημικούς παράγοντες και αέρια, όπως και η ατμοσφαιρική ρύπανση [13]. Επιπρόσθετα, η οικιακή καύση βιομάζας σε φτωχά αεριζόμενους χώρους αποτελεί ακόμα ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΧΑΠ [14].

Στο παρελθόν, ο επιπολασμός της νόσου ήταν αυξημένος στους άντρες σε σχέση με τις γυναίκες. Ωστόσο, νεότερες μελέτες καταδεικνύουν πως στις αναπτυγμένες χώρες ο επιπολασμός της ΧΑΠ μεταξύ των δύο φύλων έχει εξισωθεί [15], πιθανότατα ως αποτέλεσμα της αύξησης της καπνισματικής συνήθειας από το γυναικείο φύλο. Επιπρόσθετα, σε ορισμένες μελέτες υποστηρίζεται ότι οι γυναίκες είναι περισσότερο επιρρεπείς από τους άντρες στις βλάβες που προκαλεί ο καπνός του τσιγάρου [16].

Στους παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνονται επίσης οι σοβαρές λοιμώξεις του αναπνευστικού κατά την παιδική ηλικία, οι οποίες σχετίζονται με έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας [17].

Ένας επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της ΧΑΠ είναι το άσθμα. Έχει διαπιστωθεί πως ασθενείς με άσθμα έχουν 12 φορές υψηλότερο κίνδυνο να εμφανίσουν ΧΑΠ σε σύγκριση με υγιή άτομα, μετά από στάθμιση ως προς τον παράγοντα κάπνισμα [18].

Παθογένεια - Παθοφυσιολογία

Η χρόνια φλεγμονώδης απάντηση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια (π.χ. καπνό τσιγάρου, αέρια που προκύπτουν από την καύση βιομάζας κ.α.) προκαλεί καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος (οδηγώντας σε εμφύσημα) και διαταραχή των φυσιολογικών αμυντικών μηχανισμών και μηχανισμών αποκατάστασης των βλαβών (οδηγώντας σε ίνωση και πάχυνση του τοιχώματος των μικρών αεραγωγών). Οι προαναφερθείσες μεταβολές έχουν ως αποτέλεσμα την παγίδευση αέρα στους πνεύμονες και τον προοδευτικό περιορισμό της ροής του αέρα [19].

Οι μηχανισμοί που οδηγούν σε χρόνια φλεγμονή δεν είναι επαρκώς κατανοητοί μέχρι σήμερα, και πιθανόν να καθορίζονται γενετικά καθόσον η ΧΑΠ προσβάλλει και μη καπνιστές, η φύση όμως της φλεγμονώδους απάντησης σε αυτούς τους ασθενείς είναι άγνωστη [20]. Όσον αφορά στους καπνιστές ο καπνός του τσιγάρου προκαλεί άμεση βλάβη στα κύτταρα των αεραγωγών, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση ενδοκυττάρων μορίων. Η διεργασία αναγνωρίζεται από τους υποδοχείς Toll 4 και 2 των επιθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα την πυροδότηση φλεγμονώδους απάντησης [21]. Η απελευθέρωση κυτταροκινών [π.χ. ιντερλευκίνης 1, ιντερλευκίνης 8, παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α)] οδηγεί στη χημειοταξία μακροφάγων, ουδετερόφιλων και δενδριτικών κυττάρων. Πρωτεολυτικά ένζυμα και δραστικές ρίζες οξυγόνου απελευθερώνονται, χωρίς να εξουδετερώνονται επαρκώς από αντιπρωτεάσες και αντιοξειδωτικούς παράγοντες. Τα ανώριμα δενδριτικά κύτταρα μεταφέρουν αυτοαντιγόνα των κατεστραμμένων ιστών στα T κύτταρα, με αποτέλεσμα να παράγονται ειδικά CD4 και CD8 T

λεμφοκύτταρα και ειδικά αντισώματα, που εξουδετερώνουν τα αυτοαντιγόνα στους πνεύμονες [22].

Το οξειδωτικό stress διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην πορεία της ΧΑΠ. Σε ασθενείς με ΧΑΠ οι βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες (πχ. υπεροξειδίο υδρογόνου, 8-ισοπροστανίνο) είναι αυξημένοι στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα, στα πτύελα και στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ το οξειδωτικό στρες επιτείνεται κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της νόσου. Οι προαναφερθέντες βιοδείκτες απελευθερώνονται από φλεγμονώδη κύτταρα (π.χ. μακροφάγα και ουδετερόφιλα). Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρείται μείωση των ενδογενών αντιοξειδωτικών λόγω της μείωσης του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τη ρύθμιση πολλών αντιοξειδωτικών γονιδίων [23].

Στους πνεύμονες ασθενών με ΧΑΠ έχει διαπιστωθεί ανισορροπία στο ισοζύγιο πρωτεασών, οι οποίες καταστρέφουν το συνδετικό ιστό, αλλά και αντιπρωτεασών, όπως η α1- αντιθρυψίνη. Η αύξηση των πρωτεασών οδηγεί σε καταστροφή της ελαστίνης, ενός σημαντικού συστατικού του συνδετικού ιστού του πνευμονικού παρεγχύματος, με επακόλουθο την εμφάνιση εμφυσήματος [24].

Σε καπνιστές με ΧΑΠ παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα CD8 Tc1 λεμφοκυττάρων. Η αλληλεπίδραση αυτών με ουδετερόφιλα και μακροφάγα οδηγεί σε απελευθέρωση μεσολαβητών και ενζύμων, που συμβάλλουν στις δομικές αλλαγές των κυττάρων των αεραγωγών, του πνευμονικού παρεγχύματος και των πνευμονικών αγγείων [24].

Η έκταση της φλεγμονής, της ίνωσης και των αυξημένων εκκρίσεων στους μικρούς αεραγωγούς, σχετίζεται με τη μείωση του FEV₁ και του λόγου FEV₁/FVC (Forced Vital Capacity, FVC) [24]. Λόγω της απόφραξης των περιφερικών αεραγωγών, κατά τη διάρκεια της εκπνοής, παγιδεύεται προοδευτικά αέρας προκαλώντας υπερδιάταση των πνευμόνων. Λόγω της υπερδιάτασης μειώνεται η εισπνευστική ικανότητα, ιδιαίτερα κατά την άσκηση, οδηγώντας σε αυξημένο αίσθημα δύσπνοιας, περιορισμό της ικανότητας για άσκηση και μείωση της συσπαστικής ικανότητας των αναπνευστικών μυών. Οι προαναφερθείσες διεργασίες έχουν ως αποτέλεσμα την περαιτέρω αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών [25].

Η διαταραχή στην ανταλλαγή των αερίων που παρατηρείται στη ΧΑΠ οδηγεί σε υποξαιμία και υπερκαπνία, οι οποίες επιτείνονται με την πρόοδο της νόσου [26]. Η υπερέκκριση βλέννης και ο επακόλουθος χρόνιος παραγωγικός βήχας είναι χαρακτηριστικά της χρόνιας βρογχίτιδας και δε συσχετίζονται απαραίτητα με περιορισμό της ροής του αέρα. Αντιστρόφως, η υπερέκκριση βλέννης δεν είναι παρούσα σε όλους τους ασθενείς με ΧΑΠ. Όταν όμως παρατηρείται, οφείλεται σε υπερπλασία των υποβλεννογόνιων αδένων και αυξημένο αριθμό καλυκοειδών κυττάρων, ως απάντηση στη χρόνια ερεθιστική επίδραση του καπνού του τσιγάρου και άλλων επιβλαβών σωματιδίων. Η υπερέκκριση βλέννης διεγείρεται από μεσολαβητές φλεγμονής και πρωτεάσες, οι περισσότερες εκ των οποίων ασκούν τη δράση τους μέσω της ενεργοποίησης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) [27].

Η πνευμονική υπέρταση εμφανίζεται όψιμα στην πορεία της ΧΑΠ και οφείλεται σε αγγειοσύσπαση των μικρών πνευμονικών αρτηριών, λόγω της υποξαιμίας που

αναπτύσσεται. Επίσης, παρατηρείται δυσλειτουργία των ενδοθηλιακών κυττάρων και υπερτροφία/υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών των αγγείων [28].

Οι μεσολαβητές φλεγμονής που διασπείρονται στη συστηματική κυκλοφορία συμβάλλουν στην εμφάνιση και επιδείνωση συννοσηρών καταστάσεων, όπως είναι η μυϊκή αδυναμία και η καχεξία, η οστεοπόρωση, η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος, η ορθόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, η κατάθλιψη και ο καρκίνος του πνεύμονα [29].

Κλινική εικόνα – Διάγνωση

Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν συμπτώματα, όπως είναι η δύσπνοια, ο βήχας και η παραγωγή πτυέλων, μετά από χρόνια έκθεση σε παράγοντες κινδύνου (π.χ. κάπνισμα, ατμοσφαιρική ρύπανση, επαγγελματική έκθεση σε χημικά/αέρια και οικιακή καύση βιομάζας) [1]. Η διάγνωση της νόσου τίθεται μετά από σπιρομετρικό έλεγχο του ασθενούς και εφόσον η τιμή του λόγου FEV_1/FVC είναι <70 , μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου [1]. Το όριο αυτό έχει δεχθεί κριτική, καθώς παρατηρείται υποδιάγνωση της ΧΑΠ σε νέους ενήλικες κάτω των 45 ετών στα αρχικά στάδια της νόσου [30] και υπερδιάγνωση της νόσου σε ηλικιωμένους, στους οποίους διαπιστώνεται λόγος $FEV_1/FVC <70$, που οφείλεται σε γήρανση των πνευμόνων και όχι σε ΧΑΠ [31].

Ο βήχας αποτελεί συχνά το πρώτο σύμπτωμα και πολλές φορές η παρουσία του υποτιμάται από τους ασθενείς, καθώς θεωρείται αναμενόμενη συνέπεια της έκθεσης σε καπνό και περιβαλλοντική ρύπανση. Ο βήχας αρχικά ενδέχεται να είναι

διαλείπων, ενώ με την εξέλιξη της νόσου καθίσταται καθημερινός, συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Επιπρόσθετα, μπορεί να είναι ξηρός ή παραγωγικός. Σε ορισμένες περιπτώσεις, σημαντικός περιορισμός της ροής του αέρα μπορεί να εμφανιστεί χωρίς την παρουσία βήχα. Κατά τη διάρκεια των παροξυσμών βήχα οι ασθενείς συχνά αποβάλλουν μικρές ποσότητες πτυέλων [1].

Το κυρίαρχο σύμπτωμα της ΧΑΠ είναι η δύσπνοια, η οποία και αποτελεί μείζονα παράγοντα ανικανότητας και άγχους και οδηγεί τον ασθενή στην αναζήτηση ιατρικής βοήθειας. Η δύσπνοια είναι προοδευτικά επιδεινούμενη, επιτείνεται κατά την άσκηση και με την πρόοδο της νόσου καθίσταται μόνιμη. Μη ειδικά συμπτώματα που πιθανόν να εμφανιστούν είναι ο συριγμός και το αίσθημα βάρους στο στήθος. Η απουσία όμως των προαναφερθέντων συμπτωμάτων δεν αποκλείει την ύπαρξη της νόσου [1].

Με τη σπιρομέτρηση αξιολογούνται ο FEV_1 και η FVC από τη θέση μέγιστης εισπνοής, ενώ υπολογίζεται και ο λόγος των τιμών των δύο παραμέτρων (FEV_1/FVC). Οι μετρούμενες τιμές συγκρίνονται με τιμές αναφοράς, οι οποίες λαμβάνουν υπόψη την ηλικία, το ύψος, το φύλο και τη φυλή του ατόμου [32]. Στη ΧΑΠ παρατηρείται έκπτωση των τιμών και των δύο παραμέτρων, με μεγαλύτερη όμως μείωση της τιμής του FEV_1 . Λόγος των τιμών $FEV_1/FVC < 70$, μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, επιβεβαιώνει τον περιορισμό στη ροή του αέρα [1].

Εκτίμηση ασθενών με ΧΑΠ

Για την εκτίμηση των ασθενών με ΧΑΠ, όσον αφορά στη βαρύτητα της νόσου, αξιολογούνται τέσσερις παράμετροι: (1) τα συμπτώματα του ασθενούς (2) ο βαθμός απόφραξης των αεραγωγών (3) ο κίνδυνος εμφάνισης παροξύνσεων και (4) οι συνυπάρχουσες παθήσεις [1].

Η εκτίμηση των συμπτωμάτων δύναται να πραγματοποιηθεί με δύο τρόπους [1]: (1) με τη βοήθεια της τροποποιημένης κλίμακας mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale, mMRC), η οποία αξιολογεί το βαθμό της δύσπνοιας, συσχετίζεται με επίπεδο υγείας του ασθενούς και προβλέπει τον κίνδυνο θανάτου [33], και (2) με τη βοήθεια του ερωτηματολογίου COPD Assessment Test (CAT). Στο τελευταίο αξιολογείται ο βαθμός της δύσπνοιας, ο βήχας, η παραγωγή πτυέλων, το αίσθημα βάρους στο στήθος, η ποιότητα του ύπνου, η αυτοπεποίθηση του ασθενούς και η ενεργητικότητά του. Το παραπάνω ερωτηματολόγιο συσχετίζεται με το επίπεδο υγείας του ασθενούς και είναι αξιόπιστο [34].

Η αξιολόγηση της βαρύτητας της νόσου, με βάση τις τιμές της σπιρομέτρησης μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, ακολουθεί τα στάδια κατά GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) [1]:

Ασθενείς με λόγο $FEV_1/FVC < 70$:

Στάδιο κατά GOLD 1	Ήπια	$FEV_1 \geq 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο κατά GOLD 2	Μέτρια	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο κατά GOLD 3	Σοβαρή	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ της προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο κατά GOLD 4	Πολύ σοβαρή	$FEV_1 < 30\%$ της προβλεπόμενης τιμής

Η παρόξυνση της ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων του ασθενούς πέραν της φυσιολογικής καθημερινής διακύμανσης και για την αντιμετώπισή της είναι απαραίτητη η αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής. Ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης εμφάνισης συχνών παροξύνσεων (≥ 2 παροξύνσεις/έτος) είναι το ιστορικό προηγούμενων παροξύνσεων [35]. Επιπρόσθετα, η επιδείνωση της απόφραξης των αεραγωγών σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παροξύνσεων και αύξηση του κινδύνου θανάτου [1].

Οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων, σακχαρώδους διαβήτη, μεταβολικού συνδρόμου, οστεοπόρωσης, κατάθλιψης, αναιμίας, καχεξίας και καρκίνου του πνεύμονα [29]. Οι συνυπάρχουσες παθήσεις επηρεάζουν σε μεγάλο βαθμό την πρόγνωση (θνητότητα, νοσηλείες) [36] και για το λόγο αυτό στους ασθενείς με ΧΑΠ πρέπει να γίνεται τακτική αξιολόγηση της νόσου και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, οι ασθενείς με ΧΑΠ κατατάσσονται σε 4 ομάδες (Πίνακας 1). Σε περίπτωση που το στάδιο της νόσου κατά GOLD δε συμβαδίζει με τον αριθμό παροξύνσεων του προηγούμενου έτους, ο ασθενής κατατάσσεται με βάση τον χειρότερο για αυτόν δείκτη [1].

Πίνακας 1. Κατάταξη ασθενών με ΧΑΠ

	Χαρακτηριστικά	Σπυρομετρική ταξινόμηση	Παροξύνσεις ανά έτος	mMRC	CAT
A	Χαμηλός κίνδυνος Λιγότερα συμπτώματα	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	<10
B	Χαμηλός κίνδυνος Περισσότερα συμπτώματα	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C	Υψηλός κίνδυνος Λιγότερα συμπτώματα	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	<10
D	Υψηλός κίνδυνος Περισσότερα συμπτώματα	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Συνοπάρχουσες παθήσεις

Η ΧΑΠ συχνά συνοπάρχει με άλλα νοσήματα, γεγονός που επηρεάζει την πρόγνωση της νόσου. Ορισμένα από τα συνοπάρχοντα νοσήματα αναπτύσσονται ανεξάρτητα από τη ΧΑΠ, ενώ ορισμένα συνδέονται αιτιολογικά με αυτή, είτε λόγω της ύπαρξης κοινών παραγόντων κινδύνου, είτε γιατί το ένα νόσημα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης του άλλου.

Έχει αποδειχθεί πως η ΧΑΠ εμφανίζει τόσο τοπικές, όσο και συστηματικές επιδράσεις. Αν και ο ακριβής μηχανισμός της παθογένειας δεν είναι γνωστός μέχρι σήμερα, πιστεύεται πως σχετίζεται με αυξημένη συστηματική φλεγμονή και

οξειδωτικό στρες. Η προέλευση της φλεγμονής δεν είναι σαφής και πιστεύεται πως είναι πολυπαραγοντική. Στους δυνητικούς παράγοντες ανάπτυξης της συστηματικής φλεγμονής περιλαμβάνεται το κάπνισμα, η μετάδοση της φλεγμονής από τους πνεύμονες προς τη συστηματική κυκλοφορία, η ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων κατά τη διέλευσή τους από τους υπό φλεγμονή πνεύμονες, η πνευμονική υπερδιάταση, η ιστική υποξία, η δυσλειτουργία των σκελετικών μυών και η μη φυσιολογική απάντηση του μυελού των οστών [37]. Είναι αναγκαίο να σημειωθεί πως ο καπνός του τσιγάρου προκαλεί φλεγμονή των αεραγωγών και του παρεγχύματος, συστηματική φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, συμβάλλοντας στην εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων, μεταβολικών διαταραχών και νεοπλασιών [38].

Οι συνηθέστερες συνυπάρχουσες παθήσεις με τη ΧΑΠ είναι η αρτηριακή υπέρταση, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, ο καρκίνος του πνεύμονα, η οστεοπόρωση, η κατάθλιψη, η καχεξία και η αναιμία. Η παρουσία των προαναφερθέντων νοσημάτων επηρεάζει τόσο την ποιότητα ζωής των ασθενών, όσο και την έκβαση της ΧΑΠ, αυξάνει τον κίνδυνο νοσηλείας όπως επίσης και τη θνησιμότητα [36]. Ως εκ τούτου θα πρέπει κάθε ασθενής να εκτιμάται για την ύπαρξη ή όχι συνυπαρχουσών παθήσεων.

Καρδιαγγειακά νοσήματα

Η ΧΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακών νοσημάτων., όπως είναι η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια, η κολπική μαρμαρυγή και η αρτηριακή υπέρταση [1]. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ανάπτυξης καρδιαγγειακών νοσημάτων δεν είναι σαφείς, πιστεύεται όμως πως η

εμμένουσα χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή συμβάλλει στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας. Στη ΧΑΠ το ενδοθήλιο υπερεκφράζει μόρια προσκόλλησης οδηγώντας στην προσκόλληση λευκοκυττάρων και την πυροδότηση φλεγμονώδους απάντησης. Η προοδευτική συσσώρευση μακροφάγων, ουδετερόφιλων, Β και Τ λεμφοκυττάρων στους μικρούς αεραγωγούς προκαλεί την παραγωγή προφλεγμονωδών μεσολαβητών (π.χ. παράγοντα νέκρωσης όγκων-α, ιντερλευκίνης 1, ιντερλευκίνης 6 και ιντερλευκίνης 18), πρωτεασών (μεταλλοπρωτεϊνάσης 9, μεταλλοπρωτεϊνάσης 12, ελαστάσης) και ενεργών ριζών οξυγόνου. Οι προαναφερθέντες μεσολαβητές μεταναστεύουν στη συστηματική κυκλοφορία, όπου ενεργοποιούν το ενδοθήλιο, τα αιμοπετάλια και τα ηπατικά κύτταρα, οδηγώντας σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας και αθηροσκλήρωση. Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί πως η ενδοτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΧΑΠ, συμβάλλοντας στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου [39].

Σε μελέτη διαπιστώθηκε πως ο επιπολασμός των καρδιαγγειακών νοσημάτων σε ασθενείς με ΧΑΠ κυμαίνεται στο 20-22%, ενώ σε άτομα χωρίς ΧΑΠ στο 9% [36]. Εντούτοις, η προοδευτικά επιδεινούμενη αναπνευστική ανεπάρκεια στους ασθενείς με ΧΑΠ ευθύνεται μόνο για το ένα τρίτο των θανάτων. Το γεγονός αυτό δηλώνει πως πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ πεθαίνουν από άλλα αίτια. Παράλληλα, σε μια άλλη μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθησαν ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου II κατά GOLD, μόνο το 4% των θανάτων συσχετίστηκε με επιπλοκές εκ του αναπνευστικού συστήματος, ενώ το 25% οφείλονταν σε καρκίνο του πνεύμονα και το 28% σε καρδιαγγειακά νοσήματα [40].

Καρκίνος πνεύμονα

Η ΧΑΠ συσχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα ανεξάρτητα από την καπνισματική συνήθεια [41]. Έχει διαπιστωθεί πως ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι 2 έως 6 φορές μεγαλύτερος, σε σχέση με καπνιστές χωρίς ΧΑΠ [42], ενώ η ΧΑΠ έχει συσχετιστεί με καρκίνο του πνεύμονα και σε μη καπνιστές [43]. Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΧΑΠ. Μεγαλύτερο κίνδυνο διατρέχουν οι ασθενείς με ήπια-μέτρια ΧΑΠ, σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από σοβαρού βαθμού ΧΑΠ [36]. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για την εμφάνιση καρκίνου εκ πλακωδών κυττάρων σε σύγκριση με το αδενοκαρκίνωμα και υφίσταται για διάστημα έως και 20 έτη από τη διακοπή του καπνίσματος [44].

Η χρόνια φλεγμονή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου. Η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-kB στους αεραγωγούς των ασθενών με ΧΑΠ προκαλεί χρόνια φλεγμονή και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα [45].

Οστεοπόρωση – μυϊκή αδυναμία - καχεξία

Για την εμφάνιση οστεοπόρωσης ενοχοποιούνται πολλαπλοί μηχανισμοί, όπως είναι η κακή διατροφή, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα, η λήψη στεροειδών και η συστηματική φλεγμονή. Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης έχει θετική συσχέτιση με τη βαρύτητα της ΧΑΠ, ενώ τόσο η οστεοπόρωση, όσο και η οστεοπενία παρατηρούνται σε ασθενείς με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) και χαμηλό δείκτη ελεύθερης σε λίπος μάζα [46]. Η ΧΑΠ φαίνεται να αποτελεί

ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση οστεοπόρωσης στους άνδρες [47].

Η μυϊκή αδυναμία αποδίδεται κυρίως στη μειωμένη φυσική δραστηριότητα και στη συστηματική φλεγμονή [48]. Άλλα αίτια μυϊκής αδυναμίας είναι η συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, η υποξαιμία, η υπερκαπνία, η κακή διατροφή, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η καρδιακή ανεπάρκεια και ο υπογοναδισμός [49]. Η μυϊκή αδυναμία έχει σοβαρές συνέπειες, όπως μειωμένη αντοχή στην άσκηση, διαταραχή της ποιότητας ζωής, συχνή χρήση των συστημάτων υγείας και αυξημένη θνησιμότητα [50].

Ως καχεξία, ορίζεται η απρόκλητη απώλεια άνω του 5% του σωματικού βάρους, με σημεία συστηματικής φλεγμονής, ανορεξία και απώλεια μυϊκής μάζας [51]. Η ατροφία των σκελετικών μυών είναι έκδηλη στη ΧΑΠ και αφορά τις μυϊκές ίνες τύπου ΙΙΑ/ΙΙx [52]. Η υποξία και η συστηματική φλεγμονή τροποποιούν την επιθυμία για λήψη τροφής, η οποία είναι μειωμένη κατά 45% σε ασθενείς με ΧΑΠ και καχεξία σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ χωρίς όμως καχεξία [53].

Αναιμία

Η αναιμία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μειωμένη λειτουργική ικανότητα και αυξημένη θνητότητα στη ΧΑΠ [54]. Έχει διαπιστωθεί πως το 15-30% των ασθενών με ΧΑΠ πάσχει από αναιμία, ενώ στο 6% των ασθενών παρατηρείται πολυκυτταραιμία. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σχετίζονται ισχυρά με τη δύσπνοια και τη μειωμένη ικανότητα για άσκηση [55]. Η αναιμία που παρατηρείται συνήθως είναι ορθόχρωμη νορμοκυτταρική αναιμία, η οποία οφείλεται σε

αντίσταση στη δράση της ερυθροποιητίνης, τα επίπεδα της οποίας είναι αυξημένα σε αυτούς τους ασθενείς [54].

Κατάθλιψη – αγχώδης διαταραχή

Οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά εμφανίζουν κατάθλιψη, οφειλόμενη κυρίως στη σοβαρή διαταραχή της φυσικής κατάστασης και στη χρόνια δύσπνοια. Η κατάθλιψη με τη σειρά της μειώνει περαιτέρω τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών και επιβαρύνει την ποιότητα ζωής τους [56].

Μεταβολικό σύνδρομο-σακχαρώδης διαβήτης

Έχει διαπιστωθεί πως ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου, όπως επίσης και ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη είναι αυξημένοι στους ασθενείς με ΧΑΠ, επηρεάζοντας την πρόγνωση της νόσου [36]. Προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως ο TNF- α και η ιντερλευκίνη 6, προάγουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 [57]. Επιπρόσθετα, αυξημένα επίπεδα TNF- α , ιντερλευκίνης 6 και C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-Reactive Protein, CRP) παρατηρούνται και στο μεταβολικό σύνδρομο [58].

Ο BMI και ο δείκτης μάζας ελεύθερης σε λίπος αποτελούν προγνωστικούς δείκτες θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς οι μειωμένες τιμές τους σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θανάτου[59]. Τόσο η ΧΑΠ, όσο και το μεταβολικό σύνδρομο αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιαγγειακών συμβαμάτων. Στη μελέτη των Mannino και συν. διαπιστώθηκε πως ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου I και II κατά GOLD πεθαίνουν συχνότερα από καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III και IV κατά GOLD πεθαίνουν συχνότερα από

αναπνευστικά αίτια [40]. Η συνύπαρξη της ΧΑΠ και του μεταβολικού συνδρόμου σχετίζεται με συστηματική φλεγμονή και μειωμένη φυσική δραστηριότητα [60] με αποτέλεσμα οι ασθενείς να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια.

Στη μελέτη των Minas και συν. διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο είναι περισσότερο παχύσαρκοι, με χαμηλή καπνισματική συνήθεια σε σχέση με τους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν μικρότερη απόφραξη αεραγωγών και έχουν καλύτερη ποιότητα ζωής [61].

Σύνδρομο απνοιών – υποπνοιών κατά τον ύπνο

Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες περίπου το 20% των ασθενών με σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών - υποπνοιών κατά τον ύπνο πάσχει επίσης από ΧΑΠ, ενώ το 10% των ασθενών με ΧΑΠ πάσχει ταυτόχρονα από το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών - υποπνοιών κατά τον ύπνο [62].

Παρόξυνση ΧΑΠ

Ως παρόξυνση ΧΑΠ χαρακτηρίζεται η επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων (της δύσπνοιας, του βήχα και/ή της παραγωγής πτυέλων) του ασθενούς, πέραν της φυσιολογικής καθημερινής διακύμανσης, που οδηγεί σε αλλαγή της φαρμακευτικής αγωγής [63]. Η σημαντικότητα των παροξύνσεων έγκειται στο γεγονός πως επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και επιταχύνουν την έκπτωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Η ανάρρωση και η αποδρομή των

συμπτωμάτων και σημείων της παρόξυνσης απαιτεί συνήθως την πάροδο αρκετών εβδομάδων [64]. Επιπλέον, οι παροξύνσεις αυξάνουν τη θνησιμότητα και το κοινωνικοοικονομικό κόστος για τη θεραπεία των ασθενών [65]. Ως εκ τούτου, η πρόληψη, η πρώιμη διάγνωση και η έγκαιρη αντιμετώπιση των παροξύνσεων είναι ζωτικής σημασίας για τη μείωση των δυσμενών επιδράσεών τους.

Η συχνότητα εμφάνισης των παροξύνσεων ποικίλλει μεταξύ των ασθενών. Ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης εμφάνισης συχνών παροξύνσεων (≥ 2 παροξύνσεις/έτος) είναι το ιστορικό προηγούμενων παροξύνσεων [35]. Επιπρόσθετα, η επιδείνωση της απόφραξης των αεραγωγών σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης παροξύνσεων και κίνδυνου θανάτου [1].

Αιτιολογία

Το σημαντικότερο αίτιο παροξύνσεων είναι οι ιογενείς και οι βακτηριακές λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος. Τα συχνότερα βακτήρια που απομονώνονται είναι: *H.Influenza*, *Strep.pneumonia*, *Moraxella catarrhalis*, ενώ οι συχνότεροι ιοί είναι των οικογενειών: *influenza*, *parainfluenza*, *rhinoviruses* και *coronaviruses*. Κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων, σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των ασθενών ανευρίσκονται βακτήρια στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα [66]. Ωστόσο, σε σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών, η κατώτερη αναπνευστική οδός είναι αποικισμένη με βακτήρια και στη σταθερή νόσο. Υπάρχουν ενδείξεις όμως, πως το βακτηριακό φορτίο αυξάνεται κατά τη διάρκεια ορισμένων παροξύνσεων και πως ο αποικισμός από νέα είδη βακτηρίων σχετίζεται με την εμφάνιση παροξύνσεων [67].

Στα αίτια των παροξύνσεων περιλαμβάνονται επίσης το κάπνισμα και η έκθεση σε αλλεργιογόνους παράγοντες [68]. Η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να επιβαρύνει την πορεία της ΧΑΠ και να οδηγήσει σε παρόξυνση [69]. Το ίδιο αποτέλεσμα μπορεί να εμφανιστεί και με τη διακοπή της θεραπείας συντήρησης. Ωστόσο, στο ένα τρίτο των σοβαρών παροξύνσεων δεν προσδιορίζεται τελικώς το αίτιο. Ορισμένοι ασθενείς είναι περισσότερο επιρρεπείς συγκριτικά με άλλους στην εμφάνιση παροξύνσεων. Όσοι ασθενείς εμφανίζουν δύο οι περισσότερες παροξύνσεις ανά έτος πιθανόν να αποτελούν έναν ξεχωριστό φαινότυπο της νόσου [35].

Καταστάσεις που μπορεί να μιμηθούν ή να επιδεινώσουν μία παρόξυνση ΧΑΠ είναι η πνευμονία, η πνευμονική εμβολή, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι καρδιακές αρρυθμίες, ο πνευμοθώρακας και η υπεζωκοτική συλλογή. Οι προαναφερθείσες παθήσεις οφείλουν να συμπεριλαμβάνονται πάντοτε στη διαφορική διάγνωση και επί παρουσίας τους επιβάλλεται η άμεση αντιμετώπισή τους [64].

Εκτίμηση ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ σύμφωνα με τις οδηγίες των American Thoracic Society/European Respiratory Society [70]

Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ, ανάλογα με τη βαρύτητά τους, κατατάσσονται σε 3 επίπεδα:

Επίπεδο I, αντιμετώπιση στο σπίτι

Επίπεδο II, αντιμετώπιση στο νοσοκομείο

Επίπεδο III, αντιμετώπιση σε μονάδα αυξημένης φροντίδας ή εντατικής θεραπείας

Τα στοιχεία που λαμβάνονται υπόψη για την αξιολόγηση της παρόξυνσης παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Αξιολόγηση παρόξυνσης ΧΑΠ

	Επίπεδο I	Επίπεδο II	Επίπεδο III
Κλινικό ιστορικό			
Συνυπάρχουσες παθήσεις	+	+++	+++
Ιστορικό συχνών παροξύνσεων	+	+++	+++
Βαρύτητα νόσου	Ήπια – Μέτρια	Μέτρια - Σοβαρή	Σοβαρή
Κλινικά σημεία			
Αιμοδυναμική κατάσταση	Σταθερή	Σταθερή	Ασταθής
Επικουρικοί μύες – ταχύπνοια	ΟΧΙ	++	+++
Εμμονή συμπτωμάτων μετά την αρχική θεραπεία	ΟΧΙ	++	+++
Διαγνωστικά μέσα			
SaO ₂	ΝΑΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Αέρια αίματος	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Ακτινογραφία θώρακος	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Αιματολογική εξέταση	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Πτύελα (Gram χρώση, καλλιέργεια)	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Ηλεκτροκαρδιογράφημα	ΟΧΙ	ΝΑΙ	ΝΑΙ
Επίπεδα φαρμάκων (θεοφυλλίνη)	-	+/-	+/-

Ενδείξεις για την παραπομπή του ασθενούς σε νοσοκομείο για εκτίμηση ή νοσηλεία είναι [1]:

- Σοβαρή επιδείνωση συμπτωμάτων π.χ. επιδείνωση της δύσπνοιας
- Σοβαρή υποκείμενη ΧΑΠ
- Εμφάνιση νέων κλινικών σημείων (χρήση επικουρικών μυών, παράδοξη αναπνοή, κεντρική κυάνωση, περιφερικά οιδήματα, αιμοδυναμική αστάθεια, διαταραχή του επιπέδου συνείδησης)
- Αποτυχία αρχικής αντιμετώπισης
- Παρουσία σοβαρών συνυπαρχουσών παθήσεων
- Ιστορικό συχνών παροξύνσεων
- Μεγάλη ηλικία ασθενούς
- Ανεπαρκής υποστήριξη στο σπίτι

2. Βιολογικοί δείκτες στη ΧΑΠ

Η ΧΑΠ αποτελεί μία σύνθετη νόσο σε κλινικό, κυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Μέχρι σήμερα η διάγνωση της νόσου, η εκτίμηση των ασθενών και η θεραπευτική προσέγγιση καθορίζονται κυρίως από το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών [1]. Ωστόσο, είναι πλέον αποδεκτό πως η μέτρηση του FEV₁ δεν επαρκεί για την εκτίμηση της ΧΑΠ. Ως εκ τούτου, για τη βελτίωση της κλινικής πράξης και τη βελτιστοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής απαιτείται μια πιο συνολική θεώρηση της νόσου [1].

Για το λόγο αυτό άρχισαν να χρησιμοποιούνται δείκτες, οι οποίοι λαμβάνουν υπόψη και άλλες παραμέτρους. Ευρύτερα χρησιμοποιούμενος σήμερα είναι ο δείκτης BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity, BODE). Με τον δείκτη αυτό συνεκτιμάται ο δείκτης μάζας σώματος, ο FEV₁, ο βαθμός δύσπνοιας, βάσει της τροποποιημένης κλίμακας mMRC, και η ικανότητα για άσκηση, βάσει της δοκιμασίας βάρδισης έξι λεπτών. Σύμφωνα με μελέτες ο δείκτης BODE αντανακλά τη βαρύτητα της νόσου, προβλέπει τον κίνδυνο νοσηλείας [71], ενώ παράλληλα συμβάλλει στην εκτίμηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με ΧΑΠ [72]. Επίσης, χρησιμοποιούνται ο δείκτης ADO (Age, Dyspnea and airflow Obstruction) [73] και ο δείκτης DOSE (Dyspnea, airflow Obstruction, Smoking status and Exacerbation Frequency) [74]. Ωστόσο, και αυτοί οι δείκτες δε λαμβάνουν υπόψη τα χαρακτηριστικά της νόσου σε μοριακό και γενετικό επίπεδο [75]. Είναι πλέον αποδεκτό πως απαιτούνται "εργαλεία" κατάλληλα για την αναγνώριση των διαφορετικών φαινοτύπων της ΧΑΠ.

Δεδομένου ότι οι παροξύνσεις της ΧΑΠ αυξάνουν το κοινωνικοοικονομικό κόστος της νόσου, κρίνεται απαραίτητη η ανεύρεση και χρήση μεθόδων, οι οποίες θα είναι ικανές να προβλέψουν τον κίνδυνο εμφάνισής τους. Με αυτόν τρόπο θα είναι δυνατή η χάραξη στρατηγικών πρόληψης ή ακόμη και η ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών. Μέχρι σήμερα, ο περισσότερο αξιόπιστος δείκτης για την πρόβλεψη εμφάνισης νέων παροξύνσεων, είναι το ιστορικό προηγούμενων παροξύνσεων [35], γεγονός που καταδεικνύει την ύπαρξη φαινοτύπου ΧΑΠ με "επιρρέπεια" στην εμφάνιση παροξύνσεων.

Ως βιολογικός δείκτης, ορίζεται ένα μόριο ή δομή (π.χ. κύτταρο, ιστός), που δύναται να μετρηθεί αντικειμενικά και να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης για την εκτίμηση μιας φυσιολογικής βιολογικής διαδικασίας, μιας παθολογικής διαδικασίας ή μιας απάντησης σε φαρμακευτική αγωγή [76]. Ένας ιδανικός βιολογικός δείκτης θα πρέπει να προκύπτει από αξιόπιστη και μη επεμβατική μεθοδολογία, να είναι εύκολα μετρήσιμος, να παρουσιάζει επαναληψιμότητα, να έχει υψηλή ειδικότητα και διαγνωστική αξία για τη νόσο, να ανιχνεύει αλλαγές στην πορεία της νόσου και στη χορήγηση θεραπευτικών αγωγών και τέλος η μέτρησή του να έχει χαμηλό κόστος.

Μέχρι σήμερα, αρκετοί βιοδείκτες έχουν μετρηθεί και δοκιμαστεί σε ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι συσχετίζονται με την παθοφυσιολογία της νόσου και τη φλεγμονώδη διεργασία στους πνεύμονες. Ωστόσο, λίγοι από αυτούς έχουν αξιολογηθεί, ενώ δεν υφίστανται επαρκείς πληροφορίες αναφορικά με την επαναληψιμότητά τους και τη σχέση τους με την εμφάνιση, τη σοβαρότητα και την πρόοδο της νόσου.

Οι βιοδείκτες απομονώνονται από διάφορα δείγματα, όπως το αίμα, τα πτύελα, τα ούρα, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και τον εκπνεόμενο αέρα [77]. Περισσότερο πρακτικοί είναι οι βιολογικοί δείκτες που μετρώνται στο αίμα (ορό ή πλάσμα), καθώς είναι εύκολη η λήψη του δείγματος, και οι τεχνικές μέτρησης έχουν χαμηλό κόστος [78].

Οι βιολογικοί δείκτες, που έχουν αξιολογηθεί μέχρι σήμερα, είναι οι ακόλουθοι:

C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-Reactive Protein, CRP)

Η CRP αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο βιολογικό δείκτη. Η μέτρησή της είναι εύκολη και τα επίπεδά της παρατηρούνται αυξημένα σε ασθενείς με ΧΑΠ, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων παραγόντων, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται το κάπνισμα και οι συνυπάρχουσες παθήσεις [79].

Μετά από μεταανάλυση μελετών διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα CRP, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου [79]. Στη μελέτη CARDIA, στην οποία συμπεριλήφθησαν νέοι ενήλικες, τα αυξημένα επίπεδα CRP και ινωδογόνου συσχετίστηκαν με μείωση των τιμών των FVC και FEV₁ σε διάστημα 10-15 ετών [80].

Η συγκέντρωση της CRP κατά την αρχική εκτίμηση των ασθενών με ΧΑΠ ήπιας – μέτριας βαρύτητας, που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη Lung Health Study, συσχετίστηκε με τη μετέπειτα πτώση της αναπνευστικής λειτουργίας, ανεξάρτητα από την καπνισματική συνήθεια [81]. Ωστόσο, το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από μετέπειτα μελέτη, στην οποία τα επίπεδα της CRP κατά την αρχική εκτίμηση

συσχετίστηκαν με τον FEV₁ και την FVC, όχι όμως με τη ακόλουθη μείωσή τους κατά τη διάρκεια των 9 ετών της παρακολούθησης [82]. Στη μελέτη των Sin και συν. διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΧΑΠ, είχαν 2,18 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης αυξημένων επιπέδων CRP [38]. Έχει προταθεί η μέτρηση της υψηλής ευαισθησίας CRP (high sensitivity CRP, hs CRP), καθόσον θεωρείται ότι αποτελεί πρώιμο δείκτη συστηματικής φλεγμονής, ακόμη και σε ασθενείς με ήπιας βαρύτητας ΧΑΠ [83].

Σε ασθενείς με ΧΑΠ ήπιας έως μέτριας βαρύτητας, που συμπεριλήφθησαν στη μελέτη Lung Health Study, η αυξημένη συγκέντρωση της CRP συσχετίστηκε με την ολική θνητότητα (RR 1.79, 95% CI:1.25-2.56), τη θνητότητα από καρδιαγγειακά νοσήματα (RR 1.51, 95% CI:1.20-1.90) και τη θνητότητα από καρκίνο (RR 1.85, 95%CI:1.10-3.13) [81]. Στη μελέτη των Dahl και συν. διαπιστώθηκε πως ασθενείς με αυξημένη συγκέντρωση CRP (>3mg/L) είχαν αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας (HR 1.4, 95% CI:1.0 – 2.0) και θανάτου (HR 2.2, 95% CI:1.2-3.9), λόγω ΧΑΠ [84]. Αντίθετα, σε άλλη μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθησαν 218 ασθενείς με ΧΑΠ μέτριας και σοβαρής βαρύτητας, η συγκέντρωση της CRP δε συσχετίστηκε με την επιβίωση κατά τη διάρκεια των 36 μηνών που διήρκεσε η παρακολούθηση των ασθενών [85].

Στη μελέτη των Hurst και συν. διαπιστώθηκε πως η CRP αποτελεί τον καλύτερο βιολογικό δείκτη για τη διάγνωση της παρόξυνσης ΧΑΠ (Area Under the Curve, AUC 0.73). Ωστόσο, δε διαπιστώθηκε ότι υπερέχει έναντι των κύριων συμπτωμάτων της οξείας παρόξυνσης ΧΑΠ (δύσπνοια, όγκο πτυέλων, πυώδη πτύελα, AUC 0.83). Ο συνδυασμός της CRP με ένα από τα κύρια συμπτώματα αυξάνει τη διαγνωστική αξία (AUC 0.88) [86]. Όσον αφορά στην αιτιολογία της παρόξυνσης ΧΑΠ, τα

αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Από ορισμένες μελέτες προκύπτει πως τα αυξημένα επίπεδα CRP σχετίζονται με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ βακτηριακής αιτιολογίας [87], δεδομένο όμως που δεν επιβεβαιώνεται από άλλες μελέτες [88]. Στη μελέτη των Bircan και συν. διαπιστώθηκε πως τιμές συγκέντρωσης CRP υψηλότερες από >10mg/L έχουν 84% ευαισθησία και 38,4% ειδικότητα για την ανίχνευση βακτηριακών λοιμώξεων [89]. Επιπρόσθετα, η προγνωστική αξία της CRP για τη διάγνωση παρόξυνσης ΧΑΠ βακτηριακής αιτιολογίας αυξάνει όταν αυτή συνδυάζεται με τη μέτρηση στα πτύελα του TNF- α και της ελαστάσης των ουδετερόφιλων [90].

Η βαρύτητα της παρόξυνσης ΧΑΠ δε φαίνεται να σχετίζεται με τη συγκέντρωση της CRP κατά τη διάγνωση [91]. Όσον αφορά στη διάρκεια των συμπτωμάτων, σε μία μελέτη διαπιστώθηκαν παρόμοια επίπεδα CRP μεταξύ των ασθενών, οι οποίοι τη δέκατη ημέρα από την έναρξη της παρόξυνσης ανέφεραν επιμονή των συμπτωμάτων, και των ασθενών που παρουσίασαν ύφεση των συμπτωμάτων [92]. Στη μελέτη των Pegera και συν. ασθενείς με εμμένοντα συμπτώματα για 35 ημέρες από την έναρξη της παρόξυνσης παρουσίαζαν αυξημένα επίπεδα CRP κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε πως η αυξημένη συγκέντρωση CRP, 14 ημέρες από την έναρξη της παρόξυνσης, σχετίζεται με συντομότερο χρονικό διάστημα έως την επόμενη παρόξυνση, ενώ αυξημένη συγκέντρωση CRP, 14 ημέρες από την έναρξη της παρόξυνσης, σχετίζεται με επανεμφάνιση παρόξυνσης εντός 50 ημερών, ανεξάρτητα από τη σοβαρότητα της νόσου, τη συχνότητα των παροξύνσεων ή τη συστηματική χορήγηση στεροειδών [93].

Η αυξημένη συγκέντρωση CRP σχετίζεται με το επίπεδο υγείας των ασθενών και την ικανότητα για άσκηση, ενώ φαίνεται να αποτελεί προγνωστικό δείκτη για το BMI [94].

Ινωδογόνο

Ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, μιας πρωτεΐνης οξείας φάσης. Η αυξημένη συγκέντρωση ινωδογόνου έχει συσχετιστεί με ταχύτερη μείωση του FEV₁, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, όπως το κάπνισμα, το φύλο και τον FEV₁ κατά τη διάγνωση [95]. Επιπρόσθετα, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου νοσηλείας των ασθενών με ΧΑΠ. Σε μια μελέτη διαπιστώθηκε πως σε ασθενείς με ΧΑΠ, στους οποίους οι τιμές του ινωδογόνου ήταν στο τελευταίο τεταρτημόριο, ο σχετικός κίνδυνος νοσηλείας τους λόγω ΧΑΠ ήταν 1.7 (95% CI 1.1-2.6) σε σχέση με ασθενείς με επίπεδα ινωδογόνου στο πρώτο τεταρτημόριο [96]. Οι Groenewegen και συν. έδειξαν πως ασθενείς με επίπεδα ινωδογόνου ≥ 3.45 gr/L είχαν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρής παρόξυνσης (HR 1.77, 95% CI 1.13-2.78, $p=0.012$), όπως και αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μέτριας βαρύτητας παρόξυνσης (RR 1.19, 95% CI 1.01-1.39, $p=0.039$) [97]. Σε πρόσφατη ανασκόπηση αναφέρεται πως το ινωδογόνο μπορεί να αποτελέσει έναν χρήσιμο βιολογικό δείκτη για την κατηγοριοποίηση ασθενών με υψηλό ή χαμηλό κίνδυνο μελλοντικών παροξύνσεων και μπορεί να αναγνωρίσει ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο θανάτου [98]. Επιπρόσθετα, οι ιογενούς αιτιολογίας παροξύνσεις έχουν συσχετιστεί με αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου στον ορό [99].

Λόγος ινωδογόνο/CRP

Ο λόγος ινωδογόνο/CRP εκτιμήθηκε ως βιολογικός δείκτης στη μελέτη Lung Health Study. Στόχος ήταν να αξιολογηθεί η ισορροπία μεταξύ της "επιδιόρθωσης" των βλαβών στους πνεύμονες και της φλεγμονώδους διεργασίας, αντίστοιχα, σε ασθενείς με ήπια - μέτρια ΧΑΠ. Ο λόγος ινωδογόνο/CRP συσχετίστηκε θετικά με την ολική θνησιμότητα και τη θνησιμότητα από καρδιαγγειακά αίτια, όχι όμως με τη θνησιμότητα λόγω καρκίνου ή αναπνευστικών νοσημάτων. Η συσχέτιση εμφανίζεται να είναι πιο ισχυρή στους καπνιστές [100].

Αμυλοειδές Α ορού

Το αμυλοειδές Α αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης, η οποία απελευθερώνεται από προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, τόσο στο ήπαρ, όσο και τοπικά στους φλεγμαίνοντες ιστούς. Κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων παρατηρείται αύξηση του αμυλοειδούς Α, ενώ η συγκέντρωσή του στον ορό σχετίζεται με τη βαρύτητα της παρόξυνσης. Συγκεκριμένα, έχει 87% ευαισθησία και 92% αρνητική προγνωστική αξία για τη σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ. Συγκριτικά με τα κριτήρια Antonishen ή τη δύσπνοια είναι καλύτερος δείκτης για την ανίχνευση σοβαρής παρόξυνσης, ενώ ο συνδυασμός με τη CRP, ή ένα από τα κύρια συμπτώματα, δεν αυξάνει την προγνωστική του αξία. Έχει διαπιστωθεί πως η συγκέντρωση του αμυλοειδούς Α στον ορό είναι ιδιαίτερα αυξημένη σε βακτηριακής αιτιολογίας παροξύνσεις [88].

Όσον αφορά στη δράση του, προσκολλάται σε Gram αρνητικά βακτήρια, αποτελώντας μέρος του ενδογενούς μηχανισμού άμυνας του οργανισμού.

Επιπρόσθετα, ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα, τα μονοκύτταρα και τα T- βοηθητικά κύτταρα τύπου 17 [101]. Ακόμη, ενεργοποιεί τον υποδοχέα (TLR)2, οδηγώντας στην ενεργοποίηση του παράγοντα μεταγραφής (NF)-κΒ [102].

Παράγοντας νέκρωσης όγκων- α (Tumor necrosis factor-α, TNF-α)

Μετά από μεταανάλυση μελετών διαπιστώθηκε πως σε ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση TNF-α [79]. Ωστόσο, στη μελέτη ECLIPSE, ο TNF-α ανιχνεύθηκε μόνο στο 10% των ασθενών με ΧΑΠ, ενώ στους υπόλοιπους ασθενείς τα επίπεδα ήταν χαμηλότερα σε σχέση με τους καπνιστές χωρίς απόφραξη αεραγωγών (2.35, 2.35-7.80 έναντι 2.35, 2.35-4,70 pg/ml, αντίστοιχα, $p < 0.001$) [103]. Τα προαναφερθέντα ευρήματα μειώνουν την πιθανή σημαντικότητα του TNF-α ως βιολογικού δείκτη στη ΧΑΠ. Σε μια πρόσφατη μελέτη, στην οποία συμμετείχαν 400 ασθενείς με ΧΑΠ, τα υψηλά επίπεδα TNF-α συσχετίστηκαν με επιταχυνόμενη απώλεια μάζας ελεύθερης σε λίπος. Το εύρημα όμως αυτό παρατηρήθηκε μόνο στους ασθενείς που παρουσίαζαν καχεξία κατά την ένταξη στη μελέτη [104].

Ο TNF-α φαίνεται να σχετίζεται με την υποξαιμία [105] και να εμπλέκεται στο μηχανισμό που προκαλεί καχεξία, μυϊκή ατροφία και αδυναμία σε ασθενείς με ΧΑΠ [106].

Επιφανειοδραστική πρωτεΐνη D (Surfactant protein–D, SP-D)

Η επιφανειοδραστική πρωτεΐνη D παράγεται αποκλειστικά από τα πνευμονοκύτταρα τύπου 2 και από τα μη κροσσωτά κύτταρα των βρογχιολίων, διαδραματίζοντας ρόλο στην άμυνα του οργανισμού έναντι των μικροβίων. Ως εκ τούτου, ενδέχεται να αποτελεί ειδικό δείκτη της πνευμονικής λειτουργίας. Στη μελέτη ECLIPSE διαπιστώθηκε πως η συγκέντρωση της SP-D στον ορό ήταν σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με τους καπνιστές χωρίς απόφραξη αεραγωγών (121.1 έναντι 114.3 αντίστοιχα, $p<0.001$). Ωστόσο, η SP-D δε συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της ΧΑΠ [107].

Clara cell secretory protein-16 (CC-16)

Η παραγόμενη από τα εκκριτικά κύτταρα Clara πρωτεΐνη -16 παράγεται κυρίως από τα μη κροσσωτά κύτταρα Clara των αναπνευστικών βρογχιολίων και από τα μη κροσσωτά κύτταρα των μικρών και μεγάλων αεραγωγών, προστατεύοντας τους πνεύμονες από το οξειδωτικό stress και την καρκινογένεση [108]. Ως εκ τούτου, ενδέχεται να αποτελεί ειδικό βιολογικό δείκτη για τη δυσλειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων. Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης αυξάνεται με την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου [109] και μειώνεται με τη δράση των εισπνεόμενων στεροειδών [110].

Στη μελέτη ECLIPSE, τα επίπεδα της CC-16 ήταν ελαττωμένα στους ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με τους καπνιστές χωρίς απόφραξη αεραγωγών (4.9 και 5.6ng/ml αντίστοιχα, $p<0,001$), ενώ διαπιστώθηκε ασθενής συσχέτιση με τη βαρύτητα της

νόσου στους πρώην καπνιστές. Η συγκέντρωση της πρωτεΐνης ήταν χαμηλότερη στους πρώην καπνιστές με ΧΑΠ (GOLD II έναντι GOLD IV: 5.5 και 5.0ng/ml, αντίστοιχα, $p<0.006$) και υψηλότερη στους ασθενείς με αναστρέψιμη απόφραξη αεραγωγών ($p=0.034$). Ωστόσο, αυτές οι διαφορές δεν παρατηρήθηκαν σε καπνιστές [111].

Σε μελέτη διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση της συγκέντρωσης της CC-16 με βραδύτερο ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Η συσχέτιση ήταν ανεξάρτητη από την ηλικία, το φύλο, τον FEV₁ και την καπνισματική συνήθεια [112].

Δεσμοσίνες

Η δεσμοσίνη και η ισοδεσμοσίνη (αναφέρονται μαζί ως δεσμοσίνες) ανιχνεύονται στα πύελα, στο αίμα και στα ούρα. Χρησιμεύουν ως βιολογικοί δείκτες προκειμένου να προσδιοριστεί ο βαθμός αποδόμησης των ελαστικών ινών. Σε ασθενείς με ΧΑΠ, οι δεσμοσίνες ούρων και πλάσματος συσχετίζονται με παραμέτρους της πνευμονικής λειτουργίας. Συγκεκριμένα, σε μία μελέτη διαπιστώθηκε πως οι δεσμοσίνες ούρων συσχετίζονται με τον FEV₁, την FVC, τη διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα (Carbon monoxide diffusing capacity, DLco) τον υπολειπόμενο όγκο αέρα (residual volume, RV) και το λόγο RV/TLC (Total Lung Capacity, TLC), και πως οι δεσμοσίνες πλάσματος συσχετίζονται με τον FEV₁ και την DLco ($p<0.05$). Οι συσχετίσεις ήταν ισχυρότερες στους ασθενείς με ΧΑΠ συγκριτικά με τους υγιείς [113]. Στη μελέτη των Huang και συν. τα επίπεδα των δεσμοσινών πλάσματος ήταν αυξημένα στο 40% των ασθενών τόσο με σταθερή

ΧΑΠ, όσο και με παρόξυνση ΧΑΠ. Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση με την ηλικία ($r=0.54$, $p<0.001$ για τη σταθερή ΧΑΠ και $r=0.48$, $p<0.001$ για την παρόξυνση ΧΑΠ) και αρνητική συσχέτιση με την DLco σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ ($r=0.31$, $p=0.02$). Τα προαναφερθέντα ευρήματα υποδηλώνουν πως τα αυξημένα επίπεδα δεσμοσινών πλάσματος ενδέχεται να υποδεικνύουν ασθενείς με αυξημένη αποδόμηση ελαστίνης, πληροφορία που μπορεί να χρησιμοποιηθεί στην εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών [114].

Ενδοθηλιακά μικροσωματίδια

Αυξημένη απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων παρατηρείται στους πνεύμονες εμφυσηματικών ασθενών που καπνίζουν. Η καταστροφή των κυψελίδων αρχίζει από την απόπτωση των πνευμονικών τριχοειδών. Αυξημένη συγκέντρωση κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων, που απελευθερώνονται από ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα ή ενδοθηλιακά κύτταρα που αποπίπτουν, διαπιστώθηκε στο 95% των υγιών καπνιστών με φυσιολογική σπιρομέτρηση και μεμονωμένη μείωση της DLco, σε σχέση με τους υγιείς μη καπνιστές, υγιείς καπνιστές και συμπτωματικούς καπνιστές με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία και φυσιολογική DLco. Από τα προαναφερθέντα ευρήματα προκύπτει πως η συγκέντρωση των κυκλοφορούντων ενδοθηλιακών μικροσωματιδίων ενδέχεται να συμβάλλει στην ανίχνευση ασθενών με ήπιο εμφύσημα [115].

Κοπεπτίνη

Η κοπεπτίνη, πρόδρομη ουσία της βαζοπρεσίνης, αξιολογήθηκε ως βιολογικός δείκτης σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτήθηκε νοσηλεία. Διαπιστώθηκε πως η συγκέντρωση κοπεπτίνης ≥ 40 pmol/L αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα για κλινική αποτυχία για χρονικό διάστημα έξι μηνών από την έναρξη της παρόξυνσης. Το εύρημα αυτό ήταν εμφανέστερο σε ασθενείς με αυξημένη κοπεπτίνη και ιστορικό νοσηλειών για παρόξυνση ΧΑΠ κατά το προηγούμενο έτος. Συγκεκριμένα, κλινική αποτυχία σημειώθηκε στο 11% των ασθενών με συγκέντρωση κοπεπτίνης < 40 pmol/L, χωρίς ιστορικό νοσηλειών σε σχέση με το 73% των ασθενών με συγκέντρωση κοπεπτίνης > 40 pmol/L και ιστορικό νοσηλειών ($p < 0.0001$) [91]. Σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ που νοσηλεύτηκαν και κατέληξαν, τα επίπεδα της κοπεπτίνης ήταν υψηλότερα με $AUC = 0.75$ για την επιβίωση. Το κατώτερο όριο των 53 pmol/L είχε 58% ευαισθησία και 80% ειδικότητα για την πρόβλεψη θανάτου μέχρι την επανεξέταση [116].

Εκτός από τη βαρύτητα της παρόξυνσης, η συγκέντρωση της κοπεπτίνης συσχετίστηκε με τη διάρκεια της νοσηλείας. Συγκεκριμένα, συγκέντρωση κοπεπτίνης < 40 pmol/L κατά την προσέλευση του ασθενούς στο νοσοκομείο συσχετίστηκε με μέση διάρκεια νοσηλείας εννιά ημερών, σε σχέση με μέση διάρκεια νοσηλείας δεκατεσσάρων ημερών σε ασθενείς με επίπεδα > 40 pmol/L [91].

Αδιπονεκτίνη – Λεπτίνη – Γρελίνη

Ο λιπώδης ιστός επιδρά στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης παράγοντας κυτταροκίνες και ορμόνες, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται η λεπτίνη και η αδιπονεκτίνη. Η δράση της αδιπονεκτίνης έχει αξιολογηθεί σε αρκετές μελέτες. Αποτελεί σημαντικό βιολογικό δείκτη, καθώς δεν επηρεάζεται από την καπνισματική συνήθεια. Από μελέτες διαπιστώθηκε πως η συγκέντρωσή της στον ορό συσχετίζεται αρνητικά με την ανάγκη νοσηλείας και τη θνησιμότητα λόγω στεφανιαίας νόσου (HR 0.73, 95% CI 0.62-0.86) και λόγω καρδιαγγειακών νοσημάτων (HR 0.83, 95% CI 0.73-0.94). Εντούτοις, διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση με τη θνησιμότητα, λόγω αναπνευστικών νοσημάτων (HR 2.09, 95% CI 1.41-3.11) [117].

Από μελέτη διαπιστώθηκε πως ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης, ενώ κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της νόσου ο λόγος των συγκεντρώσεων λεπτίνης/αδιπονεκτίνης αυξάνεται αρχικά και ακολούθως με την αποδρομή της παρόξυνσης μειώνεται [118].

Στη μελέτη των Minas και συν. διαπιστώθηκε πως ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο, σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, έχουν αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης ($p < 0.001$), μειωμένη συγκέντρωση αδιπονεκτίνης ($p = 0.006$) και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, εκφραζόμενη με το δείκτη HOMA ($p < 0.001$). Οι ίδιοι ασθενείς είναι νεότεροι σε ηλικία, με καλύτερη αναπνευστική λειτουργία. Η λεπτίνη συσχετίστηκε με την καπνισματική συνήθεια, το δείκτη μάζας ελεύθερης σε λίπος και την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου. Η

αδιπονεκτίνη συσχετίστηκε με το δείκτη μάζας ελεύθερης σε λίπος, το μεταβολικό σύνδρομο, την PaCO₂ και τον FEV₁ [61].

Επίσης, διαπιστώθηκε πως σε ασθενείς με ΧΑΠ και καχεξία η συγκέντρωση λεπτίνης είναι μειωμένη [105]. Στους ίδιους ασθενείς είναι αυξημένη η συγκέντρωση της γρελίνης, ενός πεπτιδίου που απελευθερώνει την αυξητική ορμόνη και αυξάνει την πρόσληψη τροφής [119].

Χημειοκίνη PARC/CCL-18 (Pulmonary and activation regulated chemokine)

Η χημειοκίνη PARC/CCL-18, μια φλεγμονώδης πρωτεΐνη που ανιχνεύεται στον ορό του αίματος, διαπιστώθηκε σε αυξημένη συγκέντρωση σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με υγιείς καπνιστές και μη καπνιστές [120].

Στη μελέτη ECLIPSE, οι ασθενείς με ΧΑΠ και συγκέντρωση πρωτεΐνης PARC/CCL-18 ≥ 147 ng/ml παρουσίασαν αυξημένη ολική θνησιμότητα κατά τη διάρκεια των 3 ετών της παρακολούθησης (HR 1.90, 95% CI 1.34-2.69) [120]. Το εύρημα αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από τη μελέτη Lung Health Study, στην οποία όμως η πρωτεΐνη συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο νοσηλειών και θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια (HR 1.28, 95% CI 1.13-1.45) [121]. Συνεπώς, υπάρχουν στοιχεία που υποστηρίζουν το πιθανό όφελος από τη χρήση της πρωτεΐνης ως βιολογικού δείκτη για την πρόβλεψη της έκβασης της νόσου σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Προαδρενομεδουλίνη

Η προαδρενομεδουλίνη, η οποία ανευρίσκεται στο πλάσμα, αποτελεί προγνωστικό δείκτη για οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου και συστηματική φλεγμονώδη απάντηση. Ωστόσο, σε μελέτη έχει διαπιστωθεί πως αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη για τη διετή επιβίωση σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτήθηκε νοσηλεία (HR 2.37, 95% CI 1.17-4.80). Σε ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ, για την αντιμετώπιση της οποίας απαιτήθηκε νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας, η συγκέντρωση της προαδρενομεδουλίνης ήταν αυξημένη [122].

BNP - NT-proBNP – Τροπονίνη T

Στη μελέτη των Stolz και συν., στην οποία συμπεριλήφθησαν ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, το Β-νατριουρητικό πεπτίδιο (B-type Natriuretic Peptide, BNP) ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης για την ανάγκη νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας (HR 1.13, 95% CI 1.03-1.24), δεν είχε όμως προβλεπτική αξία για τη βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη θνησιμότητα [123].

Υπάρχουν ενδείξεις πως το BNP μπορεί να ανιχνεύσει καρδιακή ανεπάρκεια σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ. Συγκεκριμένα, συγκέντρωση BNP ≥ 500 (OR 8.5, 95% CI 1.9-38.2, $p=0.005$) μαζί με το ιστορικό στεφανιαίας νόσου αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη αριστερής καρδιακής διαστολικής δυσλειτουργίας [124].

Η υψηλής ευαισθησίας τροπονίνη T (high-sensitivity Troponin T, hs-cTnT), που αποτελεί δείκτη μυοκαρδιακής βλάβης, αξιολογήθηκε κατά την έναρξη της

νοσηλείας ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ. Διαπιστώθηκε πως στο 74% των ασθενών η συγκέντρωσή της ήταν αυξημένη ($\geq 140\text{ng/L}$) και πως υπήρχε συσχέτιση με τη θνησιμότητα [HR 95% CI για θάνατο 4.5 (1.2-16) και 8.9 (2.4-32) μεταξύ των ασθενών με hs-cTnT 14-39.9 και $\geq 40\text{ng/L}$ αντίστοιχα]. Η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη σε ασθενείς με ταχυκαρδία κατά την προσέλευση στο νοσοκομείο [125].

Σε μία μελέτη, στην οποία συμμετείχαν ασθενείς που νοσηλεύτηκαν λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ, χωρίς οξεία καρδιολογικά νοσήματα, αξιολογήθηκε το NT-proBNP (pro-Brain Natriuretic Peptide) και η τροπονίνη T. Το 27.5% και 16.6% των ασθενών είχαν αυξημένες συγκεντρώσεις τόσο NT-proBNP, όσο και τροπονίνης T αντίστοιχα, ενώ και οι δύο δείκτες συσχετίστηκαν με κίνδυνο θανάτου στις τριάντα ημέρες που ακολούθησαν. Οι ασθενείς που είχαν αυξημένες συγκεντρώσεις και των δύο βιολογικών δεικτών είχαν 15 φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς με φυσιολογικές τιμές των δεικτών [126].

Προκαλσιτονίνη

Η προκαλσιτονίνη μελετήθηκε ως βιολογικός δείκτης όσον αφορά στην ανάγκη χορήγησης αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ. Στη μελέτη των Stolz και συν. συστήνεται η χορήγηση αντιβιοτικών σε συγκέντρωση προκαλσιτονίνης $>0.25\text{ng/L}$, ενώ αποθαρρύνεται η χορήγηση αντιβιοτικών σε συγκέντρωση $<0.1\text{ng/L}$. Για συγκέντρωση προκαλσιτονίνης $0.1-0.25\text{ng/L}$ η απόφαση για τη χορήγηση αντιβιοτικών βασίζεται σε κλινικά κριτήρια. Από τη μελέτη προέκυψε πως η χρήση της προκαλσιτονίνης ως δείκτη, οδήγησε σε σημαντική

μείωση της χορήγησης αντιβιοτικών στην αρχική παρόξυνση (RR 0.56, 95% CI 0.43-0.73), η οποία διατηρήθηκε κατά την εξάμηνη παρακολούθηση [127]. Οι Daniels και συν. όμως έδειξαν πως η συγκέντρωση της προκαλσιτονίνης δε διέφερε επί παρουσίας ή μη βακτηρίων (διάμεση τιμή 33 έναντι 17ng/L, $p=0.004$) και πως η προγνωστική αξία για τη χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής ήταν μέτρια (AUC 0.712 για κλινική επιτυχία τη 10^η ημέρα και 0.655 την 30^η ημέρα) [87].

Έχει διαπιστωθεί πως ασθενείς, οι οποίοι κατά την προσέλευση έπασχαν από σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ με ανάγκη νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας, εμφάνιζαν υψηλότερη συγκέντρωση προκαλσιτονίνης. Ένα κατώτερο όριο 12.5μg/L είχε 54% ευαισθησία και 79% αρνητική προγνωστική αξία για σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ [91].

Βιολογικοί δείκτες σε προκλητά πτύελα

Στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ παρατηρείται αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων, πρωταρχικά των ουδετερόφιλων και κατά δεύτερο λόγο των ηωσινόφιλων [128]. Επίσης, αυξημένος ανευρίσκεται ο υποπληθυσμός των CD-8 T λεμφοκυττάρων [129]. Το ποσοστό των ουδετερόφιλων στα πτύελα αυξάνεται με το κάπνισμα και με την εξέλιξη της ΧΑΠ. Ο αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων στα πτύελα συσχετίζεται με το μειωμένο FEV₁ και τον ταχύτερο ρυθμό έκπτωσης του FEV₁. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει πως η παρουσία των ουδετερόφιλων στους αεραγωγούς είναι λειτουργικά σημαντική [130].

Έως 40% των ασθενών με ΧΑΠ παρουσιάζουν ηωσινόφιλα στα πτύελα [128]. Η παρουσία των ηωσινόφιλων φαίνεται να προβλέπει την ανταπόκριση στη χορήγηση εισπνεόμενων στεροειδών [128] ή στη συστηματική χορήγησή τους, δεδομένο που δύναται να χρησιμοποιηθεί στην εφαρμογή στοχευμένων θεραπειών.

Η μελέτη των προκλητών πτυέλων δεν περιορίζεται μόνο στη μέτρηση των κυττάρων, καθώς η συγκέντρωση πολλών μεσολαβητών φλεγμονής έχει βρεθεί αυξημένη σε ασθενείς με ΧΑΠ, με περαιτέρω αύξηση αυτής κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων. Η συγκέντρωση των μεσολαβητών φλεγμονής παραμένει ανεπηρέαστη μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Διαπιστώθηκε όμως ότι μειώνεται μετά τη χορήγηση θεοφυλλίνης [131].

Έχει διαπιστωθεί πως η συγκέντρωση της ιντερλευκίνης-8 (interleukin-8, IL-8) είναι αυξημένη στα προκλητά πτύελα ασθενών με ΧΑΠ σε σχέση με τα προκλητά πτύελα υγιών καπνιστών, ενώ η συγκέντρωσή της αυξάνεται κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της νόσου. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση της IL-8 συσχετίζεται με τη βαρύτητα της ΧΑΠ [132]. Με τη βαρύτητα της νόσου συσχετίζεται επίσης και η συγκέντρωση της ιντερλευκίνης-6 (interleukin-6, IL-6)[133].

Αυξημένες συγκεντρώσεις TNF-α και διαλυτών υποδοχέων TNF-α ανευρίσκονται στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ σε σύγκριση με τα αντίστοιχα από υγιείς καπνιστές [134]. Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ παρατηρούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις σε σύγκριση με ασθενείς που πάσχουν από πιο ήπιες μορφές της νόσου [133].

Σε μελέτες έχει διαπιστωθεί αυξημένη συγκέντρωση πρωτεασών στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ, όπως είναι οι μεταλλοπρωτεϊνάσες 8, 9 [130] και 12 [135] και η ελαστάση των ουδετερόφιλων [136].

Στη μελέτη των Broekhuizen και συν. αναφέρεται ότι στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ ανιχνεύτηκε η λεπτίνη, η οποία συσχετίστηκε με φλεγμονώδεις δείκτες, όπως ο TNF-a και η CRP [137].

Στη μελέτη των Dentener και συν. αναφέρεται ότι μετρήθηκε αυξημένη η συγκέντρωση υαλουρονικού οξέος στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ σε σύγκριση με τα πτύελα που προέρχονταν από υγιείς καπνιστές και μη καπνιστές. Η συγκέντρωση του υαλουρονικού οξέος, το οποίο αποτελεί δομικό συστατικό του εξωκυττάριου χώρου, ήταν ιδιαίτερως αυξημένη σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ. Τα προαναφερθέντα στοιχεία συνηγορούν υπέρ της αυξημένης αποδόμησης του εξωκυττάριου στρώματος σε ασθενείς με ΧΑΠ [138].

Εκπνεόμενο μονοξείδιο αζώτου (nitric oxide, NO)

Το NO παράγεται τόσο στην ανώτερη όσο και στην κατώτερη αναπνευστική οδό. Στην κατώτερη αναπνευστική οδό το NO παράγεται από τοπικά και φλεγμονώδη κύτταρα μέσω οξειδωσης της L-αργινίνης, η οποία καταλύεται από το ένζυμο NO συνθετάση.

Στους ενήλικες η συγκέντρωση του NO στον εκπνεόμενο αέρα δεν επηρεάζεται από την ηλικία [139], ενώ έχει διαπιστωθεί πως η συγκέντρωσή του είναι μεγαλύτερη

στους άντρες σε σύγκριση με τις γυναίκες [140]. Ο προσδιορισμός της συγκέντρωσής του θα πρέπει να διενεργείται πριν τη σπιρομέτρηση.

Από τη μελέτη των Malinowschi και συν. προκύπτει πως οι καπνιστές εμφανίζουν μειωμένη συγκέντρωση NO τόσο στους αεραγωγούς, όσο και στις κυψελίδες. Ακόμη και στους πρώην καπνιστές η συγκέντρωση του εκπνεόμενου NO βρέθηκε μειωμένη σε σύγκριση με τους μη καπνιστές [141]. Από τα αποτελέσματα άλλης μελέτης προκύπτει πως το παθητικό κάπνισμα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης του εκπνεόμενου NO σε υγιείς μάρτυρες και παιδιά με άσθμα [142].

Σε ασθενείς με ΧΑΠ τα δεδομένα που προκύπτουν από τις μελέτες είναι αντικρουόμενα. Από τα αποτελέσματα δύο μελετών προκύπτει πως ασθενείς με σταθερή νόσο έχουν αυξημένη συγκέντρωση NO [143]. Η συγκέντρωση του κυψελιδικού NO αυξάνει σε καταστάσεις που σχετίζονται με περιφερική φλεγμονή των πνευμόνων. Αυτή ενδέχεται να είναι και η πηγή του NO στους ασθενείς με ΧΑΠ [143] σε αντίθεση με τους ασθενείς που πάσχουν από άσθμα, στους οποίους αυξάνει κυρίως η συγκέντρωση του NO που παράγεται στους αεραγωγούς [144].

Το εκπνεόμενο NO βρέθηκε σε αυξημένη συγκέντρωση σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, δεδομένο που μπορεί να αποδοθεί στο αυξημένο οξειδωτικό stress. Επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων αυξάνεται η ηωσινοφιλική φλεγμονή, δεδομένο που εξηγεί επίσης την αύξηση της συγκέντρωσης του εκπνεόμενου NO [145].

Συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα (Exhaled Breath Condensate – EBC)

Το EBC προκύπτει μέσω μίας διεργασίας κατά την οποία ψύχεται ο εκπνεόμενος αέρας. Στο EBC ανευρίσκονται πολλά μόρια προερχόμενα από το σύνολο της αναπνευστικής οδού, η οποία εκτείνεται από τη στοματική κοιλότητα έως τις κυψελίδες. Ωστόσο, μέχρι σήμερα δεν είναι δυνατή η εντόπιση της προέλευσης του κάθε μορίου. Όταν έγινε σύγκριση των μεσολαβητών φλεγμονής στο EBC και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, διαπιστώθηκε πως η πλειοψηφία των μορίων που περιέχονται στο EBC προέρχεται κυρίως από τους κατώτερους αεραγωγούς [146].

Ορισμένοι από τους μεσολαβητές φλεγμονής είναι οι ακόλουθοι:

Υπεροξείδιο υδρογόνου (Hydrogen Peroxide, H₂O₂)

Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων, όπως των ηωσινόφιλων, των μακροφάγων και των ουδετερόφιλων, οδηγεί στην παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου, συμπεριλαμβανομένου του H₂O₂. Στην πλειοψηφία των μελετών παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις H₂O₂ σε ασθενείς με ΧΑΠ, όταν γίνεται σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες [147], με περαιτέρω αύξηση αυτών κατά την παρόξυνση της νόσου [148].

8-ισοπροστάνιο

Το 8-ισοπροστάνιο αποτελεί παράγωγο του αραχιδονικού οξέος και δείκτη οξειδωτικού stress. Σε ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρείται αυξημένη η συγκέντρωσή του, ωστόσο, όσον αφορά στη συσχέτισή του με τη βαρύτητα της νόσου τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα [149].

Κυτταροκίνες

Οι κυτταροκίνες εμπλέκονται ποικιλοτρόπως στην πορεία της ΧΑΠ καθώς συμμετέχουν στη χημειοταξία των ουδετερόφιλων, των μακροφάγων, των Β και Τ λεμφοκυττάρων, συμμετέχουν στη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών, στη μετάπλαση των καλυκοειδών κυττάρων και στην πρόκληση εμφυσήματος [150]. Σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ διαπιστώθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις κυτταροκινών, συμπεριλαμβανομένων των IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 και TNF-α [151].

Λευκοτριένιο B4

Το λευκοτριένιο B4 παράγεται από τα μαστοκύτταρα, τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα ηωσινόφιλα. Αυξάνει τη διαπερατότητα των αγγείων και την παραγωγή βλέννης και συμμετέχει στη χημειοταξία των ουδετερόφιλων. Σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ η συγκέντρωσή του είναι αυξημένη, και αυξάνει περαιτέρω κατά την παρόξυνση της νόσου [152].

pH

Η μέτρηση του pH στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα, μετά την απομάκρυνση του CO₂ μέσω της χρήσης αερίου (π.χ. αργού), αποτελεί μια απλή και προσφιλή μέθοδο, που αντανακλά τη νόσο των αεραγωγών. Σε ασθενείς με ΧΑΠ το pH είναι μειωμένο σε σύγκριση με το αντίστοιχο στους υγιείς εθελοντές. Επίσης, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του pH και της αύξησης των ουδετερόφιλων στα πτύελα των ασθενών [153].

Βιολογικοί δείκτες και φαινότυποι ΧΑΠ

Είναι ευρέως αποδεκτό πως η ΧΑΠ αποτελεί μια σύνθετη ασθένεια με πνευμονικές και συστηματικές εκδηλώσεις. Λαμβάνοντας υπόψη το παραπάνω, η αναγνώριση κλινικών φαινοτύπων είναι το κλειδί για την ανάπτυξη νέων και αποτελεσματικότερων θεραπειών. Η ανεύρεση βιολογικών δεικτών για τη διάκριση κλινικών φαινοτύπων ενδέχεται να συμβάλλει στην κλινική πράξη.

Από τη μελέτη των Celli και συν. προέκυψαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, όσον αφορά στην επιβίωση, στη δύσπνοια, στην ποιότητα ζωής και στις παροξύνσεις. Συγκεκριμένα, κατά την ένταξη στη μελέτη, οι γυναίκες ήταν νεότερες σε ηλικία από τους άντρες (63 έναντι 66 ετών αντίστοιχα), είχαν υψηλότερη τιμή FEV₁ (47% έναντι 44% του προβλεπόμενου αντίστοιχα), εμφάνιζαν εντονότερη δύσπνοια, χειρότερη ποιότητα ζωής και συχνότερες παροξύνσεις [154].

Σε μία άλλη μελέτη, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των βιολογικών δεικτών στους υγιείς καπνιστές, διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με ΧΑΠ και αντίστοιχο βαθμό απόφραξης αεραγωγών, παρουσίαζαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο φύλων στις μετρήσεις των βιολογικών δεικτών. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ γυναικών και αντρών στη διάμεση τιμή της συγκέντρωσης της ιντερλευκίνης 6 (6.26 έναντι 8.0pg/ml, $p=0.03$), της ιντερλευκίνης 16 (390 έναντι 321 pg/ml, $p=0.009$) και του ενδοθηλιακού παράγοντα ανάπτυξης των αγγείων (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) (50 έναντι 87pg/ml, $p=0.02$). Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση του VEGF με το δείκτη BODE μεταξύ των δύο φύλων και θετική συσχέτιση με δείκτες εμφυσηματος (DLco, $r_s=0.26$) στους άντρες μόνο [155].

Στη μελέτη των Παραϊοαννου και συν. διαπιστώθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις βιολογικών δεικτών σε ασθενείς με εμφύσημα, σε σύγκριση με τις συγκεντρώσεις βιολογικών δεικτών σε ασθενείς που δεν έπασχαν από εμφύσημα, όπως του ινωδογόνου (503, 430-567 έναντι 406,350-461mg/dl, αντίστοιχα, $p=0.006$) και του οξειδωτικού stress (282, 252-345 έναντι 235, 200-281 UCarr, αντίστοιχα, $p=0.005$) [156].

Στη μελέτη των Minas και συν., ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο, όταν συγκρίθηκαν με ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς μεταβολικό σύνδρομο, είχαν αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης ($p<0.001$), μειωμένη συγκέντρωση αδιπονεκτίνης ($p=0.006$) και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη, εκφραζόμενη με το δείκτη HOMA ($p<0.001$). Επίσης, οι ίδιοι ασθενείς ήταν νεότεροι σε ηλικία, με καλύτερη αναπνευστική λειτουργία. Η λεπτίνη συσχετίστηκε με την καπνισματική συνήθεια, το δείκτη μάζας ελεύθερης σε λίπος και την παρουσία μεταβολικού συνδρόμου. Η αδιπονεκτίνη συσχετίστηκε με το δείκτη μάζας ελεύθερης σε λίπος, το μεταβολικό σύνδρομο, την PaCO_2 και τον FEV_1 [61].

3. Φετουΐνη-A

Η φετουΐνη-A (Fetuin-A, α2 Heremans Schmid glycoprotein) είναι μια γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 62kDa και ανήκει στην υπερκοχενεΐα των κυστατινών [157]. Αποτελείται από μια πεπτιδική αλυσίδα με τρεις υδρογονάνθρακες, που ενώνονται με τα αμινοξέα θρεονίνη και σερίνη [158]. Το υπεύθυνο γονίδιο για την κωδικοποίηση της φετουΐνης-A ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 3q27, περιοχή που συνδέεται με το σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 [159] και το μεταβολικό σύνδρομο [160]. Πολυμορφισμοί του γονιδίου έχουν ανιχνευθεί στον ευρωπαϊκό πληθυσμό και συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων [161]. Η φετουΐνη-A παράγεται κυρίως από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος και σε μικρότερο ποσοστό από τους νεφρούς, τον εγκέφαλο και τους όρχεις [162], αποτελώντας έναν καλό δείκτη ηπατικής λειτουργίας. Η συστηματική φλεγμονή οδηγεί στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών (π.χ. TNF-α, ιντερφερόνη-γ). Ως απάντηση το ήπαρ παράγει πρωτεΐνες οξείας φάσης, στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η φετουΐνη-A, με στόχο την αύξηση της συγκέντρωσης των αναστολέων σύνθεσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών [163]. Στους ενήλικες, η συγκέντρωση της φετουΐνης-A στον ορό κυμαίνεται από 450-600μg/ml [164].

Αναφορικά με τη δράση της, η φετουΐνη-A δημιουργεί σύμπλοκες ενώσεις με το ασβέστιο και το φωσφόρο, αυξάνοντας τη διαλυτότητά τους στον ορό του αίματος. Ως εκ τούτου, αποτρέπει τη δημιουργία κρυστάλλων υδροξυαπατίτη, την κατακρήμνισή τους και την ακόλουθη επασβέστωση των αγγείων [165]. Έχει

διαπιστωθεί πως τα επίπεδα της φετουΐνης-A συσχετίζονται με το πάχος του έσω-μέσω χιτώνα των αγγείων [166].

Από μελέτες προκύπτει πως στη χρόνια νεφρική νόσο τελικού σταδίου η συγκέντρωση της φετουΐνης-A είναι μειωμένη, ως αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής. Ως εκ τούτου, αυξάνει ο επιπολασμός και η βαρύτητα της επασβέστωσης των αγγείων. Έχει βρεθεί επίσης, πως στους ίδιους ασθενείς αυξάνει ο κίνδυνος των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και ο κίνδυνος θανάτου, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου [167].

Οι Laughlin και συν. απέδειξαν, πως σε υγιή άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η χαμηλή συγκέντρωση φετουΐνης-A συσχετίζεται με την επασβέστωση των στεφανιαίων αρτηριών, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα και φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η συγκέντρωσή της συσχετίζεται με την επασβέστωση των καρδιακών βαλβίδων [168].

Στη μελέτη των Lim και συν. ο κίνδυνος θανάτου εντός 6 μηνών μετά από οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του διαστήματος ST, αυξήθηκε δραματικά στους ασθενείς με χαμηλή συγκέντρωση φετουΐνης-A την τρίτη ημέρα μετά το επεισόδιο (<140mg/L). Αντίθετα, στους ασθενείς με συγκέντρωση γλυκοπρωτεΐνης >140mg/L, η επιβίωση ήταν άριστη (97% του συνόλου). Η χαμηλή συγκέντρωση φετουΐνης-A συμβάλλει στη συνέχιση της φλεγμονής και στην αυξημένη παραγωγή καρδιοτοξικών κυτταροκινών, όπως του TNF-α, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αναδιαμόρφωσης της αριστερής κοιλίας και εμφάνισης νέου επεισοδίου οξέος στεφανιαίου συνδρόμου [169].

Η φετουΐνη-A συνδέεται με τους υποδοχείς ινσουλίνης (υποδοχείς τυροσινικής κινάσης), αναστέλλει την αυτοφωσφορυλίωσή τους και οδηγεί σε αντίσταση στην ινσουλίνη στους περιφερικούς ιστούς. Από επιδημιολογικές μελέτες προκύπτει πως, σε άτομα που δεν πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, η αυξημένη συγκέντρωση φετουΐνης-A συσχετίζεται με αντίσταση στην ινσουλίνη [170]. Επιπρόσθετα, προβλέπει την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου2 ανεξάρτητα από άλλους δείκτες αντίστασης στην ινσουλίνη [171].

Οι Ιx και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η σχέση της φετουΐνης-A με τα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι διφασική. Συγκεκριμένα, υποστηρίζουν πως η υψηλή συγκέντρωση φετουΐνης-A αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω του μεταβολικού συνδρόμου και του αθηρογόνου λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών. Αντίθετα, η χαμηλή συγκέντρωση φετουΐνης-A αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω της επασβέστωσης των αρτηριών [170].

Από τη μελέτη Rancho Bernardo προκύπτει πως σε ηλικιωμένα άτομα χωρίς σακχαρώδη διαβήτη τύπου2 η χαμηλή συγκέντρωση φετουΐνης-A συσχετίζεται με 76% υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Ωστόσο, σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 βρέθηκε 57% χαμηλότερος κίνδυνος θανάτου από καρδιαγγειακά αίτια, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου. Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν την υπόθεση, πως η φετουΐνη-A προστατεύει από την επασβέστωση των αγγείων, όμως προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη και την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου. Στην ίδια μελέτη, η φετουΐνη-A συσχετίστηκε θετικά με το δείκτη

HOMA, τα τριγλυκερίδια, την LDL χοληστερόλη και την παρουσία σακχαρώδη διαβήτη [168].

Οι Barcelo και συν. μελέτησαν τη σχέση της φετουΐνης-A με το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών-υποπνοιών κατά τον ύπνο (ΣΑΑΥ). Από τη μελέτη προκύπτει πως η συγκέντρωση της φετουΐνης-A είναι σημαντικά μειωμένη στους ασθενείς με ΣΑΑΥ, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, με τη συσχέτιση αυτή να είναι στατιστικώς σημαντική ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου (368 ± 66 έναντι 445 ± 53 ng/ml, $p=0.015$). Η μειωμένη συγκέντρωση της φετουΐνης-A στους ασθενείς με ΣΑΑΥ οφείλεται στα επεισόδια υποξίας και αφυπνίσεων, τα οποία ενδέχεται να επηρεάζουν τη σύνθεση και την απελευθέρωσή της. Επιπρόσθετα, το ΣΑΑΥ συγκαταλέγεται στα νοσήματα στα οποία παρατηρείται χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή, η οποία με τη σειρά της μειώνει τη συγκέντρωση της φετουΐνης-A [172].

Από τη μελέτη των Ix και συν. προκύπτει πως η αυξημένη συγκέντρωση φετουΐνης-A συσχετίζεται, ανεξάρτητα από άλλους παράγοντες κινδύνου, με αυξημένη οστική πυκνότητα στις ηλικιωμένες γυναίκες, όχι όμως στους ηλικιωμένους άντρες [173].

Οι Toroian και συν. υποστήριξαν πως ενώ η φετουΐνη-A σχηματίζει σύμπλοκες ενώσεις με το ασβέστιο και το φωσφόρο αποτρέποντας την καθίζησή τους και την έκτοπη επασβέστωση, ταυτόχρονα προάγει την επιμετάλλωση των οστών in vitro [174].

Στη μελέτη των Jenkins και συν. συμπεριελήφθησαν δύο ομάδες υγιών ατόμων: άτομα με χαμηλό επίπεδο άσκησης του καρδιοαναπνευστικού συστήματος και άτομα με υψηλό επίπεδο άσκησης. Στην πρώτη ομάδα παρατηρήθηκαν υψηλότερες

συγκεντρώσεις φετουΐνης-A (~20%) συγκριτικά με τη δεύτερη ομάδα. Στην ίδια μελέτη, οι αυξημένες συγκεντρώσεις φετουΐνης-A συσχετίστηκαν αρνητικά με την υιοθέτηση ασκήσεων του καρδιοαναπνευστικού συστήματος, συνηγορώντας υπέρ της μείωσης της φετουΐνης-A με την άσκηση ($r=-0.40$, $p=0.014$) [175].

Επιπλέον, τα κύτταρα που αποπίπτουν, αναγνωρίζονται και φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα. Έχει διαπιστωθεί πως η παρουσία της φετουΐνης-A ενισχύει τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης [176].

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ

Συστηματική φλεγμονή και παράμετροι καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΧΑΠ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία συχνή, προλήψιμη και αντιμετωπίσιμη πάθηση, που χαρακτηρίζεται από επίμονο περιορισμό της ροής του αέρα. Κατά κανόνα είναι προοδευτική και συνδέεται με υπερβολική χρόνια φλεγμονώδη ανταπόκριση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια [1].

Έχει αποδειχθεί πως η ΧΑΠ, στα πλαίσια της συστηματικής φλεγμονής και του οξειδωτικού stress, χαρακτηρίζεται από συστηματικές εκδηλώσεις, όπως είναι η αναιμία, η καχεξία με απώλεια μάζας ελεύθερης σε λίπος και ατροφία σκελετικών μυών, και η οστεοπόρωση. Επίσης, στους ασθενείς με ΧΑΠ αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου πνεύμονα, σακχαρώδους διαβήτη, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών νοσημάτων, όπως στεφανιαίας νόσου, καρδιακής ανεπάρκειας, κολπικής μαρμαρυγής και η αρτηριακής υπέρτασης [1].

Σε ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρούνται αυξημένες συγκεντρώσεις CRP, ινωδογόνου [79] και αμυλοειδούς Α ορού [99]. Επιπρόσθετα, παρατηρείται αύξηση των λευκοκυττάρων, των ουδετερόφιλων, των μακροφάγων και των T-λεμφοκυττάρων

[22]. Παράλληλα, παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση κυτταροκινών, όπως του λευκοτριενίου B₄, της ιντερλευκίνης 8, του TNF-α [177] και των νιτρωδών [178].

Κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της νόσου επιτείνεται η συστηματική φλεγμονή με περαιτέρω αύξηση της συγκέντρωσης των μετρούμενων βιολογικών δεικτών. Παρατηρείται αύξηση των συγκεντρώσεων της ιντερλευκίνης 6 και της CRP [179], οι οποίες στη συνέχεια μειώνονται με την αποδρομή της παρόξυνσης [92]. Επιπρόσθετα, έχει διαπιστωθεί πως οι αυξημένες συγκεντρώσεις τόσο της CRP, όσο και του ινωδογόνου, αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης παρόξυνσης ΧΑΠ [97].

Η φετουΐνη-A είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, η οποία παράγεται κυρίως από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος [162], ως απάντηση στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Η συγκέντρωσή της στον ορό κυμαίνεται από 450-600 mg/L [164].

Όσον αφορά στη δράση της, η φετουΐνη-A αναστέλλει την αυτοφωσφορυλίωση των υποδοχέων ινσουλίνης, προάγοντας με αυτόν τον τρόπο την αντίσταση στην ινσουλίνη και την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου [168]. Επίσης, αναστέλλει την έκτοπη επασβέστωση των οστών και την επασβέστωση των αγγείων [165]. Οι Ix και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα πως η σχέση της φετουΐνης-A με τα καρδιαγγειακά συμβάματα είναι διφασική. Συγκεκριμένα, υποστηρίζουν πως οι αυξημένες συγκεντρώσεις φετουΐνης-A αυξάνουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο μέσω του μεταβολικού συνδρόμου και του αθηρογόνου λιπιδαιμικού προφίλ των ασθενών. Αντίθετα, η χαμηλή συγκέντρωση της φετουΐνης-A αυξάνει τον καρδιαγγειακό

κίνδυνο μέσω της επασβέστωσης των αρτηριών [170]. Επιπλέον, η φετουΐνη-A ενισχύει τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης [176].

Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να αξιολογηθεί η σχέση της ΧΑΠ με παραμέτρους που σχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο, όπως η φετουΐνη-A και η CRP. Η δράση της φετουΐνης-A δεν είχε μελετηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ. Δεδομένου ότι η ΧΑΠ αποτελεί μια νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από συστηματική φλεγμονή, τίθεται η υπόθεση ότι η συγκέντρωση της φετουΐνης-A θα είναι μειωμένη στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, και πως θα συσχετίζεται με τη βαρύτητα, τις κλινικές παραμέτρους και τα λειτουργικά χαρακτηριστικά της νόσου. Επιπρόσθετα, καθώς η συστηματική φλεγμονή επιτείνεται κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων, στόχος της παρούσας μελέτης είναι και η αξιολόγηση της συγκέντρωσης της φετουΐνης-A κατά την έναρξη των παροξύνσεων. Τέλος, στόχος της μελέτης είναι να εκτιμηθεί ο πιθανός ρόλος της φετουΐνης-A στην πρόγνωση των παροξύνσεων της νόσου.

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

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Κριτήρια επιλογής ασθενών

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν εκατό ασθενείς με ΧΑΠ σταδίων I-IV κατά GOLD, που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση στο ιατρείο ΧΑΠ της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Για την επιλογή των ασθενών χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια:

- 1) Διάγνωση της ΧΑΠ τουλάχιστον προ ενός έτους από ειδικό πνευμονολόγο με ειδικό ενδιαφέρον στη ΧΑΠ. Παρακολούθηση και θεραπεία της νόσου βάσει των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών της GOLD [1].
- 2) Ασθενείς με σταθερή νόσο για τουλάχιστον δύο μήνες, πριν την εισαγωγή στη μελέτη. Σε προηγηθείσες μελέτες, στις οποίες αξιολογήθηκαν βιολογικοί δείκτες, θεωρήθηκε επαρκής για την επιλογή ασθενών με σταθερή νόσο η πάροδος 4 εβδομάδων από την τελευταία παρόξυνση [92, 180].

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με άσθμα, διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα και ενεργό φυματίωση. Επίσης, δε συμπεριλήφθησαν ασθενείς που έπασχαν από συστηματικά νοσήματα (πχ. συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο, ρευματοειδή αρθρίτιδα, νοσήματα κολλαγόνου κ.α.), κίρρωση ήπατος και οποιαδήποτε μορφή νεοπλασίας. Ακόμη, αποκλείστηκαν ασθενείς που ελάμβαναν κορτικοστεροειδή per os ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα για οποιαδήποτε αιτία.

Επίσης, αποκλείστηκαν ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, οι μη συνεργάσιμοι ασθενείς και άτομα νεότερα των 18 ετών.

Εξετάσεις συμμετεχόντων στη μελέτη

Κατά την αρχική επίσκεψη, από όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη συμπληρώθηκε δομημένο ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε δημογραφικά στοιχεία, καταγράφηκε λεπτομερώς το ιατρικό ιστορικό και η φαρμακευτική αγωγή, ενώ δόθηκε έμφαση στο ιστορικό προηγούμενων παροξύνσεων ΧΑΠ.

Κατόπιν, οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε συστηματική κλινική εξέταση, στην οποία συμπεριλήφθησαν η μέτρηση του ύψους και της περιφέρειας μέσης σε εκατοστά.

Από κάθε ασθενή λήφθηκε δείγμα αρτηριακού αίματος, μετά από τοποθέτησή του σε καθιστή θέση και σε συνθήκες περιβάλλοντος, προκειμένου να μετρηθεί η μερική πίεση του O₂ (arterial partial pressure of O₂, PaO₂) και η μερική πίεση του CO₂ (arterial partial pressure of CO₂, PaCO₂). Για τη μέτρηση χρησιμοποιήθηκε ο εμπορικά διαθέσιμος αναλυτής αερίων αίματος (Model 1630; Instrumentation Laboratories, Milan, Italy).

Επίσης, από κάθε ασθενή λήφθηκε δείγμα φλεβικού αίματος για τη μέτρηση βιοχημικών και βιολογικών δεικτών. Κάθε δείγμα αφέθηκε σε θερμοκρασία δωματίου για 30 λεπτά της ώρας προκειμένου να διαχωριστούν τα έμμορφα συστατικά από τον ορό. Στη συνέχεια τα δείγματα φυγοκεντρήθηκαν σε ψυχόμενη φυγόκεντρο σε 1500g για 15 λεπτά της ώρας, σε θερμοκρασία 4°C. Κατόπιν,

συλλέχθηκε ο ορός και διαμοιράστηκε σε φιαλίδια, τα οποία αποθηκεύτηκαν στους -80°C, μέχρι να πραγματοποιηθούν οι επιθυμητές αναλύσεις.

Για την αξιολόγηση της δύσπνοιας χρησιμοποιήθηκε η τροποποιημένη κλίμακα Medical Research Council (mMRC) (Πίνακας 3) [181].

Πίνακας 3. Τροποποιημένη κλίμακα Medical Research Council.

0	Απουσία δύσπνοιας με εξαίρεση κατά την έντονη άσκηση.
1	Παρουσία δύσπνοιας κατά την επιτάχυνση σε επίπεδο έδαφος ή κατά τη βάρδιση σε ανηφόρα.
2	Ο ασθενής βαδίζει βραδύτερα από ανθρώπους της ίδιας ηλικίας σε επίπεδο έδαφος ή αναγκάζεται να σταματήσει κατά τη βάρδιση με το δικό τους ρυθμό σε επίπεδο έδαφος.
3	Ο ασθενής αναγκάζεται να σταματήσει στη βάρδιση >100 μέτρα ή μετά από λίγα λεπτά βάρδισης σε επίπεδο έδαφος .
4	Ο ασθενής δεν μπορεί να βγει από το σπίτι ή να αυτοεξυπηρετηθεί λόγω δύσπνοιας (π.χ. να ντυθεί).

Για την αποτίμηση της ποιότητας ζωής των ασθενών χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) [182]. Στο πρώτο τμήμα του ερωτηματολογίου αξιολογείται η συμπτωματολογία του ασθενούς, όπως η συχνότητα του βήχα, της παραγωγής πτυέλων και της δύσπνοιας. Επίσης, αξιολογείται η διάρκεια και η συχνότητα των επεισοδίων δύσπνοιας ή συριγμού (SGRQ Symptoms). Το δεύτερο τμήμα του ερωτηματολογίου χωρίζεται σε δύο μέρη. Στο πρώτο μέρος αναφέρονται δραστηριότητες που προκαλούν δύσπνοια ή

δραστηριότητες που περιορίζονται λόγω της δύσπνοιας (SGRQ Activities). Στο δεύτερο μέρος εκτιμάται η επίπτωση της ΧΑΠ στην εργασία και στην καθημερινή ζωή. Επίσης, αποτιμάται η ικανότητα του ασθενούς να ελέγχει το επίπεδο υγείας του, το αίσθημα πανικού που προκαλεί η δύσπνοια και το στιγματισμό λόγω της ασθένειας. Ακόμη, αξιολογείται η αντίληψη του ασθενούς σε θέματα που αφορούν στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής του και τις παρενέργειες αυτής. Τέλος, εκτιμώνται οι προσδοκίες του ασθενούς αναφορικά με το επίπεδο υγείας του (SGRQ Impacts). Τα τμήματα αρχικά βαθμολογούνται αυτόνομα, ενώ από την άθροιση των τριών συνισταμένων προκύπτει η τελική βαθμολογία (SGRQ total).

Στη συνέχεια, οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος (Pulmonary Function Tests, PFTs), σύμφωνα με τις οδηγίες της American Thoracic Society (ATS), από τον ίδιο εξειδικευμένο τεχνικό [183]. Ο λειτουργικός έλεγχος περιελάμβανε δυναμική σπιρομέτρηση, πριν και 20 λεπτά της ώρας μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου, μέτρηση των στατικών όγκων των πνευμόνων με πληθυσμογραφία και μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας. Ο έλεγχος πραγματοποιήθηκε με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμου σπιρομέτρου (Master Screen, Erich Jaeger GmbH, Wuerzburg, Germany). Ακολούθως, οι ασθενείς με ΧΑΠ ταξινομήθηκαν με βάση τα στάδια της νόσου, όπως αυτά αναφέρονται στις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD:

Ασθενείς με λόγο $FEV_1/FVC < 70$:

Στάδιο κατά GOLD 1	Ήπια	$FEV_1 \geq 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο κατά GOLD 2	Μέτρια	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ της προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο κατά GOLD 3	Σοβαρή	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ της προβλεπόμενης τιμής

Στάδιο κατά GOLD 4 Πολύ σοβαρή FEV₁ <30% της προβλεπόμενης τιμής

Στο τέλος, για την αξιολόγηση της ικανότητας για άσκηση, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών (6 Minute Walking Distance, 6MWD), σε ένα διάδρομο 60 μέτρων σύμφωνα με τις οδηγίες της ATS [184].

Από τα αποτελέσματα των μετρήσεων της αρχικής επίσκεψης υπολογίστηκε ο BMI (kg/m²) και ο δείκτης BODE (Πίνακας 4). Ο δείκτης BODE μπορεί να κυμαίνεται από 0-10.

Πίνακας 4. Παράμετροι για το υπολογισμό του δείκτη BODE

Παράμετροι	Βαθμοί			
	0	1	2	3
FEV ₁ (% προβλ.)	≥65	50-64	36-49	≤35
Απόσταση που διανύθηκε κατά τη δοκιμασία 6MWD (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
mMRC	0-1	2	3	4
BMI	>21	≤21		

Συντομογραφίες: FEV₁: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1^ο δευτερόλεπτο), 6MWD: 6 Minute Walking Distance (δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών), mMRC: modified Medical Research Council (Τροποποιημένη κλίμακα Medical Research Council, BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος).

Στο δείγμα του φλεβικού αίματος πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις βιοχημικών και βιολογικών δεικτών. Συγκεκριμένα, προσδιορίστηκε η συγκέντρωση της γλυκόζης νηστείας, της ολικής χοληστερόλης, της HDL χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και

της CRP. Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν με τον εμπορικά διαθέσιμο αναλυτή Olympus 2700 AU, Olympus Life and Material Science Europa GmbH, Hamburg, Deutschland. Επίσης, με τη χρήση διαγνωστικού kit ανοσοπροσροφητικής ενζυμικής δοκιμασίας (ΚΑΡΕΡΚΤ800), εμπορικά διαθέσιμου από την DiaSource Europe SA (Belgium), προσδιορίστηκε η συγκέντρωση της φετουΐνης-A εκφραζόμενη σε mg/L.

Στη μελέτη συμμετείχαν επίσης σαράντα υγιείς μάρτυρες, οι οποίοι πραγματοποίησαν μόνο τον έλεγχο της αρχικής επίσκεψης.

Αξιολόγηση μεταβολικού συνδρόμου

Για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του οργανισμού Adult Treatment Panel III (ATP III), ως ακολούθως:

- 1) Περιφέρεια μέσης >102 εκατοστά για τους άντρες και >88 εκατοστά για τις γυναίκες.
- 2) Συγκέντρωση τριγλυκεριδίων ≥ 150 mg/dl.
- 3) Συγκέντρωση HDL χοληστερόλης <40 mg/dl στους άντρες και <50 mg/dl στις γυναίκες.
- 4) Αρτηριακή πίεση $\geq 130/\geq 85$ mmHg. Η λήψη θεραπευτικής αγωγής για αρτηριακή υπέρταση θεωρήθηκε ως πλήρωση του κριτηρίου.
- 5) Συγκέντρωση γλυκόζης νηστείας ≥ 110 mg/dl.

Η συνύπαρξη τουλάχιστον τριών κριτηρίων ήταν απαραίτητη για τη διάγνωση του μεταβολικού συνδρόμου.

Επανεκτίμηση ασθενών

Μετά την αρχική εκτίμηση, υπήρχε τηλεφωνική επικοινωνία με τους ασθενείς σε μηνιαία βάση.

Έξι και δώδεκα μήνες μετά την αρχική επίσκεψη, πραγματοποιήθηκαν δύο επαναληπτικές εκτιμήσεις κατά τις οποίες οι ασθενείς υποβλήθηκαν στις ίδιες δοκιμασίες με την αρχική επίσκεψη. Επίσης, λήφθηκε δείγμα φλεβικού αίματος προς εκτίμηση της επαναληψιμότητας των συγκεντρώσεων της φετουΐνης-A στη διάρκεια ενός έτους, στους ίδιους ασθενείς σε σταθερή κατάσταση.

Οι ασθενείς που εμφάνισαν παρόξυνση ΧΑΠ, εκτιμήθηκαν από ειδικό πνευμονολόγο κατά την έναρξη αυτής. Πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση, λήφθηκε δείγμα φλεβικού αίματος για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της φετουΐνης-A και της CRP. Οι παροξύνσεις διαχωρίστηκαν σε ήπιες/μέτριες βαρύτητας, οι οποίες αντιμετωπίστηκαν κατ' οίκον, και σοβαρές, για την αντιμετώπιση των οποίων απαιτήθηκε νοσηλεία. Στις περιπτώσεις που ασθενείς εμφάνισαν περισσότερες από μια παροξύνσεις ΧΑΠ, στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα μόνο από την πρώτη παρόξυνση.

Στατιστική ανάλυση

Οι τιμές των μεταβλητών που ελέγχθηκαν καταχωρήθηκαν σε φύλλα εργασίας των υπολογιστικών προγραμμάτων και αναλύθηκαν με τη χρήση διαφορετικών στατιστικών δοκιμών. Οι τιμές των μεταβλητών ελέγχθηκαν ως προς το είδος της κατανομής που ακολουθούν με τη δοκιμασία D' Agostino-Pearson. Τα δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση [mean ± standard deviation (SD)]. Τα δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή (25^η -75^η εκατοστιαία θέση).

Για τη σύγκριση των μέσων τιμών των παραμέτρων μεταξύ δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test για δύο ανεξάρτητα δείγματα που ακολουθούν την κανονική κατανομή. Για τη σύγκριση των διάμεσων τιμών των μεταβλητών μεταξύ δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε η δοκιμή Mann-Whitney U test για δύο ανεξάρτητα δείγματα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή. Για τη σύγκριση των μέσων τιμών ή των διάμεσων τιμών των μεταβλητών μεταξύ τριών ή περισσότερων ομάδων χρησιμοποιήθηκε η μονόπλευρη ανάλυση της διακύμανσης (one-way analysis of variance, ANOVA) για δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή ή η δοκιμασία Kruskal-Wallis για δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή.

Η επαναληψιμότητα των συγκεντρώσεων της φετουΐνης-A μεταξύ της αρχικής επίσκεψης και των επανεκτιμήσεων στους έξι και δώδεκα μήνες αξιολογήθηκε με γραφήματα κατά Bland-Altman. Η συσχέτιση των επιπέδων της φετουΐνης-A με παραμέτρους της ΧΑΠ εκτιμήθηκε με το συντελεστή συσχέτισης διατάξεων Spearman. Για την αναγνώριση των διαφορών μεταξύ των ομάδων όσον αφορά στα

επίπεδα της φετουΐνης-A κατά την έναρξη των παροξύνσεων ΧΑΠ χρησιμοποιήθηκαν καμπύλες Kaplan-Meier και log rank (Mantel-Cox) ανάλυση.

Για τον εντοπισμό των παραμέτρων που σχετίζονται με το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης ΧΑΠ χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox.

Οι στατιστικές δοκιμές πραγματοποιήθηκαν σε επίπεδο εμπιστοσύνης 95% και διαφορές με συντελεστή p value <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές.

Για τη στατιστική ανάλυση των στοιχείων και τη δημιουργία των θηκογραμμάτων χρησιμοποιήθηκαν τα προγράμματα για ηλεκτρονικό υπολογιστή Graph-Pad Prism 5 (Graph-Pad Software Inc, La Jolla, CA, USA) και το SPSS 14.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθησαν εκατό ασθενείς με ΧΑΠ σταδίων I-IV κατά GOLD και σαράντα υγιείς μάρτυρες. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Συγκεκριμένα, συμπεριλήφθησαν 45 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίων I-II , 30 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III και 25 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου IV κατά GOLD. Από τη μελέτη του Πίνακα 1 προκύπτει πως στατιστικώς σημαντικές διαφορές καταγράφηκαν στα αποτελέσματα του λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού και τη PaO₂ μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και των υγιών μαρτύρων. Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με ΧΑΠ παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές συγκέντρωσης CRP ορού και χαμηλότερες φετουΐνης-A ορού συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες ($p < 0.001$). Ωστόσο, στους ασθενείς με ΧΑΠ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συγκέντρωση της φετουΐνης-A ορού όσον αφορά στην καπνισματική συνήθεια [ενεργοί καπνιστές 394.5 (323.3-422.3) mg/L έναντι πρώην καπνιστών 394.2 (321.0-417.0) mg/L, $p=0.947$]. Η αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, μακράς δράσης β₂ αγωνιστές, μακράς δράσης αντιχολινεργικά, ή η συστηματική χορήγηση θεοφυλλίνης, δεν είχε επίδραση στη συγκέντρωση της φετουΐνης-A ορού στους ασθενείς με ΧΑΠ που συμμετείχαν στη μελέτη, τόσο κατά τη σταθερή νόσο όσο και κατά την παρόξυνση της ΧΑΠ. Τα δεδομένα αυτά προέκυψαν από συγκρίσεις των υποομάδων σε κάθε στάδιο της νόσου με βάση τις προαναφερθείσες φαρμακευτικές αγωγές (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται).

Πίνακας 5. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη.

	Ασθενείς με ΧΑΠ (n=100)	Υγιείς μάρτυρες (n=40)	p-value
Ηλικία (έτη)	62.9±7.9	61.2±8.1	0.821
Φύλο (άρρεν)	88 (88%)	35 (87%)	0.983
BMI (kg/m ²)	25.6 (22.7-28.4)	27.7 (26.1-29.9)	0.078
Ενεργοί καπνιστές(%)	33 (33%)	15 (37.5%)	0.757
Πακέτα- έτη	54.4±28.8	48.6±34.6	0.312
Στάδιο ΧΑΠ (I-II/III/IV, n)	45/30/25	n/a	n/a
PaO ₂ (mmHg)	75.2±11.9	92.6±14.8	<0.001
PaCO ₂ (mmHg)	39.4±4.6	38.7±3.8	0.395
FEV ₁ (% προβλ.)	45.9 (29.7-60.9)	106.5 (96.8-118.5)	<0.001
FVC (% προβλ.)	66.5 (±18.3)	112.0 (±14.1)	<0.001
FEV ₁ /FVC (%)	55.7 (45.1-63.2)	78.5 (72.5-82.3)	<0.001
FEF ₂₅₋₇₅ (% προβλ.)	15.5 (9.8-25.2)	87.5 (82.5-92.5)	<0.001
DLco (% προβλ.)	45.2 (31.1-59.6)	94.1 (82.3-97.5)	<0.001
DLco/VA (% προβλ.)	64.9 (45.6-82.8)	105.0 (89.0-109.9)	<0.001
IC (% προβλ.)	72.5 (55.9-89.3)	110.3 (101.9-127.0)	<0.001
FRC (% προβλ.)	145.2(106.9-173.2)	85.8 (77.3-96.0)	<0.001
TLC (% προβλ.)	110.0 (±19.1)	100.6 (±5.9)	<0.003
RV (% προβλ.)	161.4(130.4-216.7)	98.3 (85.4-106.1)	<0.001
ERV (% προβλ.)	65.2 (41.5-101.6)	76.5 (50.7-89.0)	0.650
IC/TLC	0.29 (0.21-0.41)	0.45 (0.42-0.48)	<0.001
RV/TLC	0.60 (0.51-0.70)	0.27 (0.23-0.28)	<0.001
mMRC	1 (1-2)	n/a	n/a
6MWD (m)	355.8 (±93.2)	n/a	n/a
Δείκτης BODE	3 (1-4.5)	n/a	n/a
SGRQ ολικό	32.8 (22.1-51.8)	n/a	n/a
SGRQ Συμπτώματα	27.7 (16.4-52.8)	n/a	n/a
SGRQ Δραστηριότητες	47.7 (29.5-72.3)	n/a	n/a
SCRQ Επιπτώσεις	25.8 (14.3-46.3)	n/a	n/a
CRP (mg/dl)	0.60 (0.50-0.80)	0.35 (0.20-0.50)	<0.001
Φετουΐνη-A (mg/L)	394.5(321.8-419.6)	487.3(441.0-548.0)	<0.001

Οι τιμές αναφέρονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση για δεδομένα που ακολουθούν την κανονική κατανομή, διάμεση τιμή (25^η -75^η εκατοστιαία θέση) για δεδομένα που δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή ή n (%).

Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τις στατιστικώς σημαντικές διαφορές.

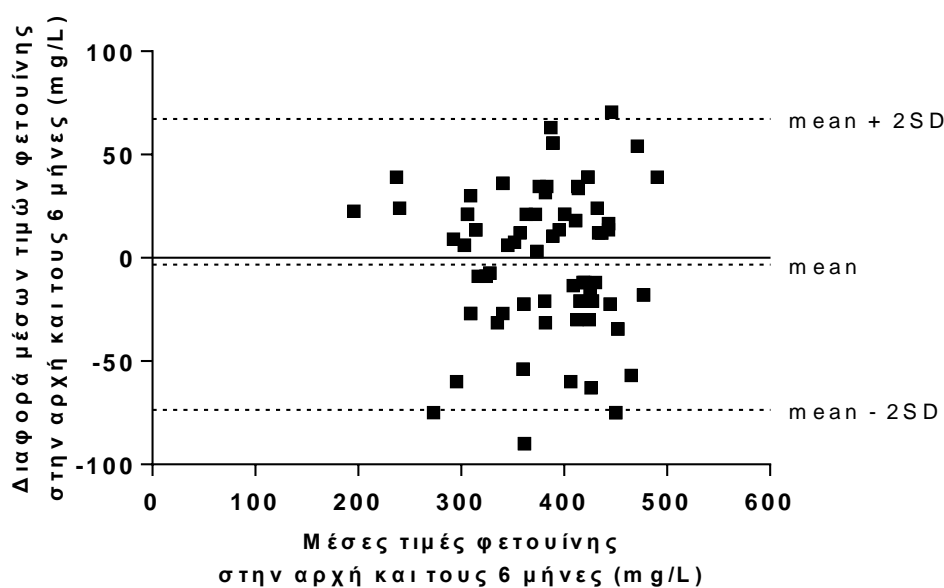
Συντομογραφίες: BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PaO₂: arterial partial pressure of O₂ (Μερική πίεση O₂), PaCO₂: arterial partial pressure of CO₂ (Μερική πίεση CO₂), FEV₁: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1^ο δευτερόλεπτο), FVC: Forced Vital Capacity (Δυναμική ζωτική χωρητικότητα), FEF₂₅₋₇₅: Mid-expiratory Flow (μέση δυναμική εκπνευστική ροή κατά τη διάρκεια του μεσαίου μισού της FVC), DLco: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), VA: Alveolar Ventilation (κυψελιδικός όγκος), IC: Inspiratory Capacity (εισπνευστική χωρητικότητα), FRC: Functional Residual Capacity (λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα), TLC: Total Lung Capacity (ολική πνευμονική χωρητικότητα), RV: Residual Volume (υπολειπόμενος όγκος), ERV: Expiratory Reserve Volume

(εκπνεόμενος εφεδρικός όγκος), SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire, mMRC: modified Medical Research Council (Τροποποιημένη κλίμακα Medical Research Council), 6MWD: 6 Minute Walking Distance (δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών), CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη).

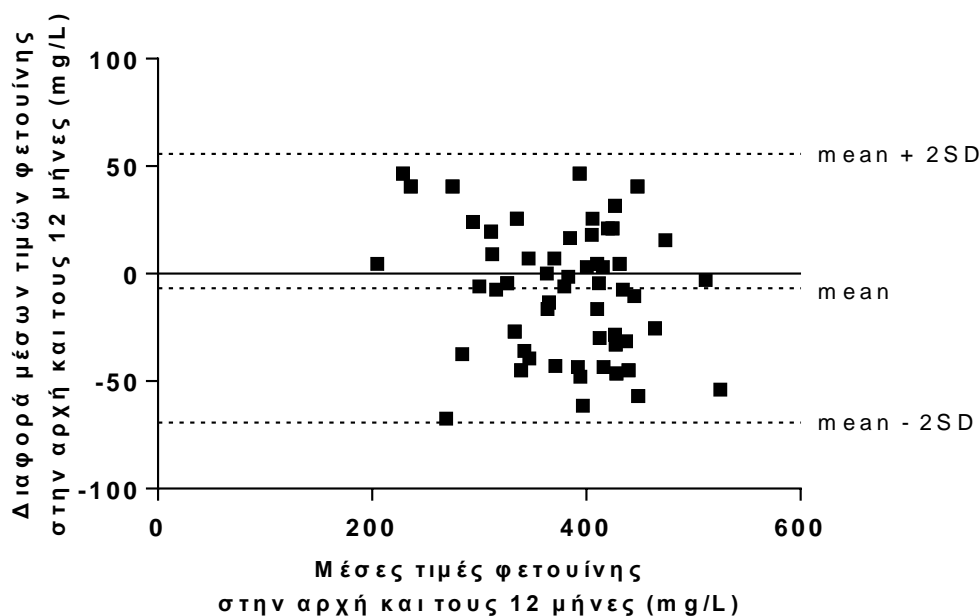
Η συγκέντρωση της φετουΐνης-A ορού στους ασθενείς με σταθερή νόσο δε διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των τριών επισκέψεων [394.5 (321.8-419.6) mg/L έναντι 387.0 (328.5-429.0) mg/L έναντι 392.5 (322.5-429.0) mg/L, στην αρχική επίσκεψη, στους έξι και δώδεκα μήνες αντίστοιχα, $p=0.946$]. Η επαναληψιμότητα της συγκέντρωσης της φετουΐνης-A ορού σε ασθενείς με σταθερή νόσο μεταξύ της αρχικής επίσκεψης και της επανεκτίμησης στους έξι και δώδεκα μήνες επιβεβαιώθηκε περαιτέρω με γραφήματα Bland-Altman. Η διαφορά των μέσων τιμών με 95% διάστημα εμπιστοσύνης ($\pm 2SD$), ήταν -3.22 (-73.64 to + 67.21) mg/L (Σχήμα 1A) και -6.69 (-69.18 to + 55.79) mg/L (Σχήμα 1B), αντίστοιχα.

Σχήμα 1. Γράφημα Bland-Altman για την εκτίμηση της επαναληψιμότητας της συγκέντρωσης φετουΐνης-A ορού, μεταξύ (A) της αρχικής επίσκεψης και της επανεκτίμησης στους έξι μήνες και (B) μεταξύ της αρχικής επίσκεψης και της επανεκτίμησης στους δώδεκα μήνες. Οι οριζόντιες διακεκομμένες γραμμές αντιπροσωπεύουν τη διαφορά των μέσων τιμών με διάστημα εμπιστοσύνης ($\pm 2SD$) μεταξύ των δύο μετρήσεων.

Σχήμα 1A



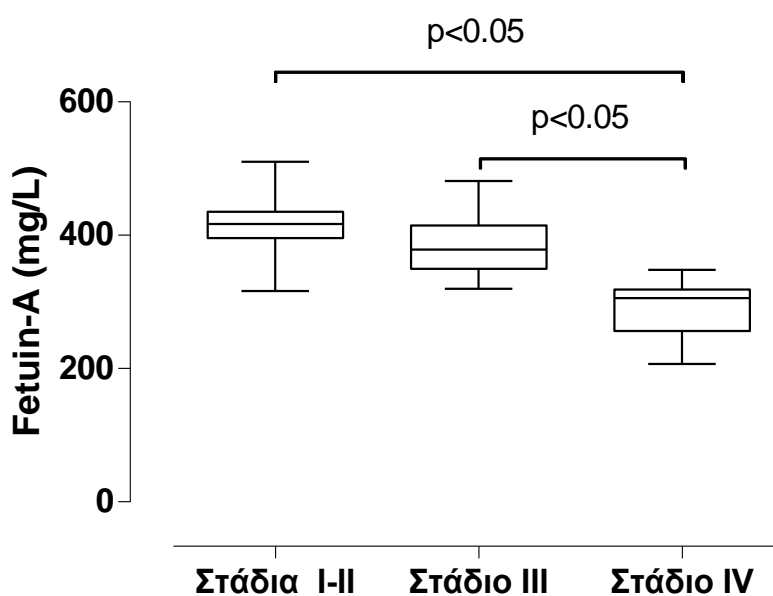
Σχήμα 1B



Συσχέτιση της βαρύτητας της ΧΑΠ με κλινικές παραμέτρους κατά την αρχική επίσκεψη

Σε ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου IV κατά GOLD, παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές χαμηλότερες τιμές συγκέντρωσης φετουΐνης-A ορού συγκριτικά με ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III και σταδίων I-II [306.0 (256.5-318.8) mg/L έναντι 378.8 (349.5-414.8) mg/L και 417.0 (396.0-435.0) mg/L αντίστοιχα, $p < 0.05$ και για τις δύο συγκρίσεις] (Σχήμα 2).

Σχήμα 2. Σύγκριση επιπέδων φετουΐνης-A ορού μεταξύ των σταδίων ΧΑΠ κατά GOLD στην αρχική επίσκεψη. Τα δεδομένα παρουσιάζονται με box-plot ως διάμεση τιμή ($25^{\text{η}}$ - $75^{\text{η}}$ εκατοστιαία θέση).



Η συσχέτιση της συγκέντρωσης της φετουΐνης-A ορού στην αρχική επίσκεψη με κλινικές παραμέτρους που σχετίζονται με τη βαρύτητα της νόσου, παρουσιάζονται στον Πίνακα 6. Η συγκέντρωση της φετουΐνης-A συσχετίστηκε θετικά με το BMI, την PaO_2 , τον FEV_1 , την FVC, το λόγο FEV_1/FVC , την FEF_{25-75} , τη διαχυτική ικανότητα όπως εκφράζεται με τη DLco, τη DLco/VA, την IC, το λόγο IC/TLC και την ικανότητα για άσκηση, που εκφράστηκε με τη δοκιμασία βάρδισης έξι λεπτών. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση της φετουΐνης-A συσχετίστηκε αρνητικά με τον αριθμό των παροξύνσεων κατά το προηγούμενο έτος, όπως επίσης με την FRC, την TLC, τον RV, το λόγο RV/TLC, τη δύσπνοια, η οποία εκφράστηκε με την τροποποιημένη κλίμακα mMRC, και το δείκτη BODE.

Πίνακας 6. Συσχέτιση της συγκέντρωσης της φετουΐνης-A ορού με παραμέτρους που σχετίζονται με τη λειτουργική κατάσταση των ασθενών με ΧΑΠ.

	r_s	p-value
FEV ₁ (% προβλ.)	0.746	<0.0001
FVC (% προβλ.)	0.611	<0.0001
FEV ₁ /FVC (%)	0.483	<0.0001
FEF ₂₅₋₇₅ (% προβλ.)	0.718	<0.0001
DLco (% προβλ.)	0.423	<0.0001
DLco/VA (% προβλ.)	0.351	<0.0001
IC (% προβλ.)	0.340	0.001
FRC (% προβλ.)	-0.448	<0.0001
TLC (% προβλ.)	-0.300	0.004
RV (%προβλ.)	-0.424	<0.0001
ERV (% προβλ.)	-0.041	0.703
IC/TLC	0.376	0.0003
RV/TLC	-0.523	<0.0001
PaO ₂ (mmHg)	0.334	0.001
PaCO ₂ (mmHg)	-0.212	0.036
mMRC	-0.479	<0.0001
BMI (kg/m ²)	0.252	0.012
6MWD (m)	0.242	0.019
BODE	-0.649	<0.0001
SGRQ ολικό	-0.122	0.229
SGRQ Συμπτώματα	0.091	0.370
SGRQ Δραστηριότητες	-0.166	0.099
SCRQ Επιπτώσεις	-0.143	0.156
CRP (mg/dl)	-0.033	0.743
ECOPD	-0.197	0.049

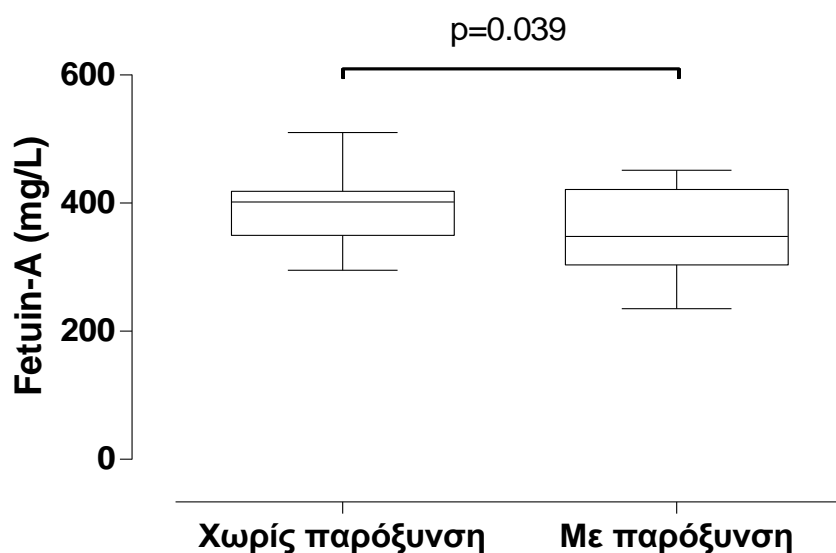
Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τις στατιστικώς σημαντικές συσχετίσεις.

Συνομογραφίες: r_s : συντελεστής συσχέτισης κατά Spearman, BMI: Body Mass Index (Δείκτης μάζας σώματος), PaO₂: arterial partial pressure of O₂ (Μερική πίεση O₂), PaCO₂: arterial partial pressure of CO₂ (Μερική πίεση CO₂), FEV₁: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1^ο δευτερόλεπτο), FVC: Forced Vital Capacity (δυναμική ζωτική χωρητικότητα), FEF₂₅₋₇₅: Mid-expiratory Flow (μέση δυναμική εκπνευστική ροή κατά τη διάρκεια του μεσαίου μισού της FVC), DLco: Diffusing capacity for carbon monoxide (Διαχυτική ικανότητα για το μονοξείδιο του άνθρακα), VA: Alveolar Ventilation (κυψελιδικός όγκος), IC: Inspiratory Capacity (εισπνευστική χωρητικότητα), FRC: Functional Residual Capacity (λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα), TLC: Total Lung Capacity (ολική πνευμονική χωρητικότητα), RV: Residual Volume (υπολειπόμενος όγκος), ERV: Expiratory Reserve Volume (εκπνεόμενος εφεδρικός όγκος), SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire, mMRC: modified Medical Research Council (Τροποποιημένη κλίμακα Medical Research Council), 6MWD: 6 Minute Walking Distance (δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών), CRP: C-reactive protein (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), ECOPD: COPD exacerbation (παρόξυνση ΧΑΠ).

Φετουΐνη-A και παρόξυνση ΧΑΠ

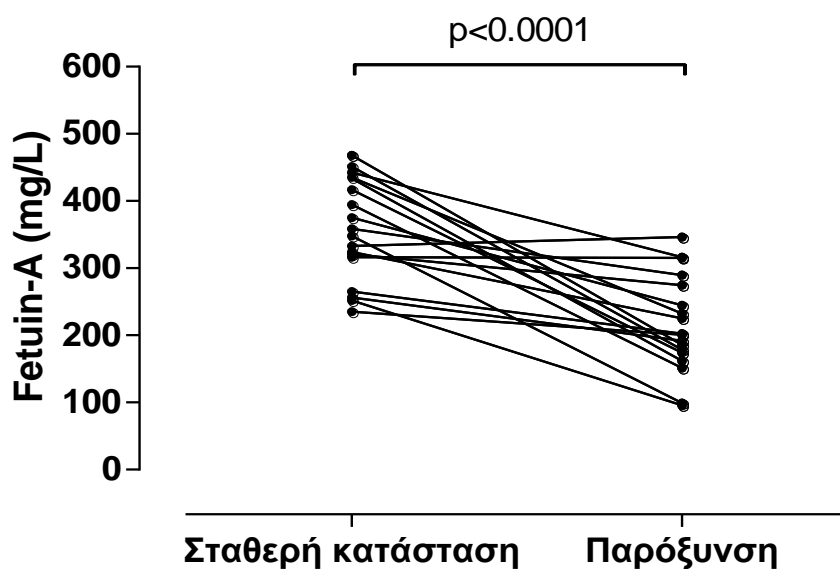
Κατά τη διάρκεια του έτους παρακολούθησης, τριάντα έξι ασθενείς (36%) εμφάνισαν τουλάχιστον μία παρόξυνση ΧΑΠ. Οι ασθενείς που τελικά εμφάνισαν παρόξυνση ΧΑΠ είχαν χαμηλότερη συγκέντρωση φετουΐνης-A ορού κατά την αρχική επίσκεψη, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν εμφάνισαν παρόξυνση ΧΑΠ κατά το έτος της παρακολούθησης [348.0 (303.8-421.1) mg/L έναντι 402.0 (349.5-418.5) mg/L αντίστοιχα, $p=0.039$] (Σχήμα 3).

Σχήμα 3. Συγκέντρωση φετουΐνης-A ορού κατά την αρχική επίσκεψη σε ασθενείς που εμφάνισαν παρόξυνση και σε ασθενείς που δεν εμφάνισαν παρόξυνση ΧΑΠ. Τα δεδομένα παρουσιάζονται σε box-plot ως διάμεση τιμή (25^η -75^η εκατοστιαία θέση).



Από τους 36 ασθενείς που εμφάνισαν παρόξυνση ΧΑΠ λήφθηκε δείγμα φλεβικού αίματος για τη μέτρηση της συγκέντρωσης της φετουΐνης-A ορού κατά την έναρξη της παρόξυνσης, πριν τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής. Από τις μετρήσεις προέκυψε πως η συγκέντρωση της φετουΐνης-A ορού κατά την έναρξη της παρόξυνσης ήταν σημαντικά μειωμένη, σε σύγκριση με τη συγκέντρωση της φετουΐνης-A κατά την αρχική επίσκεψη [201.8 (174.0-274.5) mg/L έναντι 348.0 (303.8-421.1) mg/L αντίστοιχα, $p < 0.001$] (Σχήμα 4). Επιπρόσθετα, διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ ($n=13$) είχαν χαμηλότερη συγκέντρωση φετουΐνης-A ορού, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια-μέτρια παρόξυνση ($n=23$). Η προαναφερθείσα όμως διαφορά δεν ήταν στατιστικώς σημαντική [192 (156.8-259.5) mg/L έναντι 225 (178.5-289.5) mg/L, $p=0.284$].

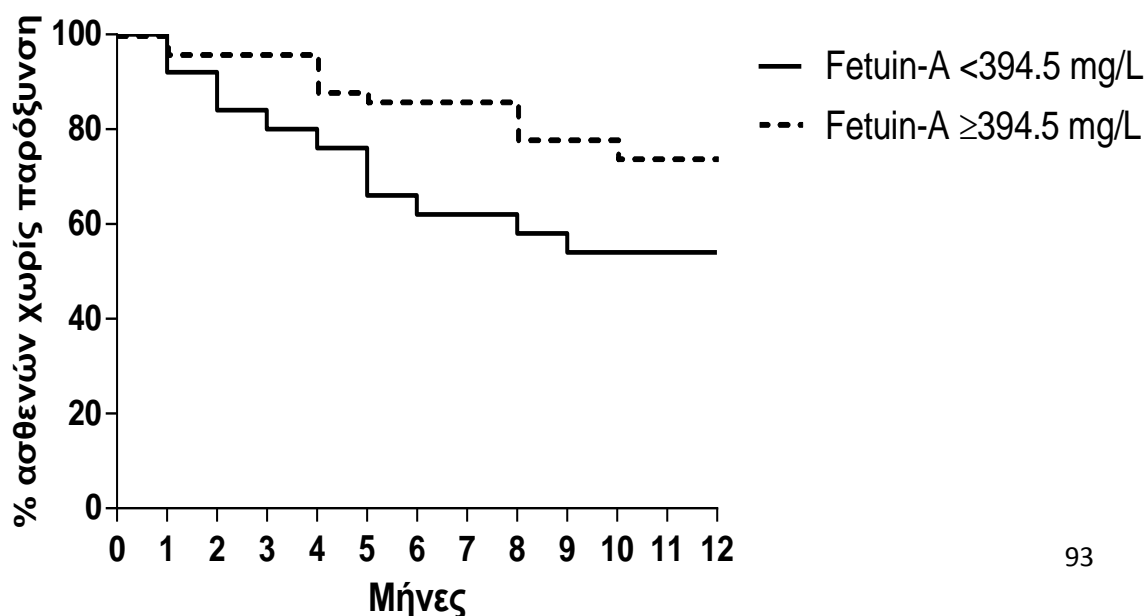
Σχήμα 4. Συγκέντρωση φετουΐνης-A στον ορό ασθενών κατά την αρχική επίσκεψη και κατά την έναρξη της παρόξυνσης ΧΑΠ, πριν τη θεραπευτική αντιμετώπιση αυτής ($n=36$).



Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες με κριτήριο τη διάμεση τιμή της συγκέντρωσης της φετουΐνης-A ορού κατά την αρχική επίσκεψη (394.5mg/L). Από την ομάδα των ασθενών με τη χαμηλότερη συγκέντρωση φετουΐνης-A μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισε παρόξυνση ΧΑΠ, σε σχέση με την ομάδα των ασθενών με τις υψηλότερες τιμές συγκέντρωσης φετουΐνης-A (46% έναντι 26% των ασθενών, $p=0.042$).

Το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης επίσης διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων με τις υψηλότερες και χαμηλότερες τιμές συγκέντρωσης φετουΐνης-A [log-rank test (Mantel-Cox) $p=0.024$, HR 2.163 (95% CI 1.104-4.238)] (Σχήμα 5).

Σχήμα 5. Καμπύλες Kaplan-Meier για το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης μεταξύ των δύο ομάδων με επίπεδα φετουΐνης-A υψηλότερα και χαμηλότερα από τη διάμεση τιμή (394.5mg/L) [log-rank test (Mantel-Cox) $p=0.024$, HR 2.163 (95% CI 1.104-4.238)].



Από το μοντέλο παλινδρόμησης κατά Cox, διαπιστώθηκε πως η συγκέντρωση της φετουΐνης-A ορού κατά την αρχική επίσκεψη, το ενεργό κάπνισμα, το ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας και ο λόγος FEV₁/FVC αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς δείκτες για το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης κατά το έτος της παρακολούθησης (Πίνακας 7).

Πίνακας 7. Προοδευτική ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox για το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης (εξαρτημένες μεταβλητές).

	β	SE	Odds Ratio	95% CI	p-value
Ενεργοί καπνιστές	-3.404	0.865	0.033	0.006-0.181	<0.0001
Καρδιακή ανεπάρκεια	2.293	0.802	9.909	2.057-47.747	0.004
FEV ₁ /FVC (%)	-0.64	0.029	0.938	0.887-0.992	0.026
Φετουΐνη-A (mg/L)	-0.018	0.006	0.982	0.971-0.993	0.002

Τα έντονα γράμματα υποδεικνύουν τις στατιστικώς σημαντικές παραμέτρους

Συντομογραφίες: SE:Standard Error (τυπικό σφάλμα), Odds Ratio: αναλογία πιθανοτήτων, CI: Confidence Interval (διάστημα εμπιστοσύνης), FEV₁: Forced Expiratory Volume in the 1st second (βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο 1^ο δευτερόλεπτο), FVC: Forced Vital Capacity (Δυναμική Ζωτική Χωρητικότητα)

Στις ανεξάρτητες μεταβλητές συμπεριλαμβάνονται η ηλικία, το φύλο, ο BMI, το ενεργό κάπνισμα, ο αριθμός παροξύνσεων κατά το προηγούμενο έτος, ο βαθμός δύσπνοιας με βάση την κλίμακα mMRC, οι συνυπάρχουσες παθήσεις, οι μετρήσεις που προέκυψαν από το λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος, η PaO₂, η PaCO₂, η δοκιμασία βάρδιας έξι λεπτών, ο δείκτης BODE, η συγκέντρωση της CRP ορού και της φετουΐνης-A ορού.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν πως η φετουΐνη-A αποτελεί έναν επαναλήψιμο βιολογικό δείκτη για τους ασθενείς με ΧΑΠ. Δεδομένου ότι η συγκέντρωσή της είναι μειωμένη στους ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου IV, συγκριτικά με τους ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III και σταδίων I-II κατά GOLD, από την ανάλυση των στοιχείων διαπιστώνεται πως η φετουΐνη-A σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου και συσχετίζεται με κλινικά σημαντικές παραμέτρους. Επιπρόσθετα, από τη μελέτη προκύπτει πως η φετουΐνη-A ενδέχεται να αποτελεί βιολογικό δείκτη για την πρόγνωση και εκτίμηση των παροξύνσεων ΧΑΠ, καθώς η συγκέντρωσή της στον ορό μειώθηκε σημαντικά κατά την έναρξη της παρόξυνσης συγκριτικά με τη συγκέντρωσή της στους ίδιους ασθενείς κατά την αρχική επίσκεψη. Ακόμη, οι ασθενείς με μειωμένη συγκέντρωση φετουΐνης-A ορού στην αρχική επίσκεψη είχαν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν παρόξυνση ΧΑΠ κατά τη διάρκεια του έτους παρακολούθησης. Μετά την ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας διαπιστώνεται πως η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη με την οποία αξιολογήθηκε η συγκέντρωση της φετουΐνης-A σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Η δράση της φετουΐνης-A έχει μελετηθεί σε άλλα νοσήματα, όπως στο μεταβολικό σύνδρομο, στον σακχαρώδη διαβήτη και στα καρδιαγγειακά νοσήματα, με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Σε μία μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθησαν 127 ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών αιτιώμενοι προκάρδιο άλγος, διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς που έπασχαν από έμφραγμα

μυοκαρδίου ή σταθερή στηθάγχη είχαν χαμηλότερα επίπεδα φετουΐνης-A ορού, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν έπασχαν από καρδιαγγειακά νοσήματα [185].

Σε μία άλλη μελέτη, στην οποία συμπεριλήφθησαν ασθενείς με οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου με ανάσπαση του ST διαστήματος, διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με χαμηλή συγκέντρωση φετουΐνης-A στον ορό την τρίτη ημέρα μετά το επεισόδιο (<140 mg/L), είχαν αυξημένο κίνδυνο θανάτου στους έξι μήνες που ακολούθησαν. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε πως η συγκέντρωση της φετουΐνης-A συσχετιζονταν αρνητικά με τη συγκέντρωση της CRP [169].

Ωστόσο, σε μια άλλη μελέτη η αυξημένη συγκέντρωση φετουΐνης-A ορού συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφράγματος μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Όμως, οι ασθενείς που εμφάνισαν οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο είχαν υψηλότερο δείκτη BMI, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου [186].

Η φετουΐνη-A έχει συσχετιστεί με την παθολογική παχυσαρκία και την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ η απώλεια βάρους οδηγεί σε μείωση της συγκέντρωσης της φετουΐνης-A στον ορό [187].

Η ΧΑΠ αποτελεί μια νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από την παρουσία συννοσηρών καταστάσεων, όπως στηθάγχη, έμφραγμα μυοκαρδίου, σακχαρώδη διαβήτη και οστεοπόρωση. Η συνύπαρξή τους τροποποιεί την πορεία της νόσου και συνδέεται με την παρουσία χρόνιας συστηματικής φλεγμονής [188]. Οι ασθενείς με ΧΑΠ και συννοσηρότητες έχουν αυξημένο κίνδυνο θανάτου, συγκριτικά με τους ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς συνυπάρχουσες παθήσεις [36].

Έχει διαπιστωθεί επίσης πως η ΧΑΠ συσχετίζεται με το μεταβολικό σύνδρομο και το σακχαρώδη διαβήτη [189, 190]. Πρόσφατη μελέτη έδειξε πως οι ασθενείς με ΧΑΠ και μεταβολικό σύνδρομο, χωρίς άλλα συνυπάρχοντα νοσήματα, είχαν υψηλότερες τιμές BMI και FEV₁, αυξημένη συγκέντρωση λεπτίνης στον ορό, μειωμένη συγκέντρωση αδιπονεκτίνης ορού και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη. Η προαναφερθείσα ομάδα ασθενών ενδέχεται να αποτελεί έναν ξεχωριστό φαινότυπο της νόσου [61]. Βάσει της θετικής συσχέτισης της φετουΐνης-A ορού με το BMI και τον FEV₁ που προέκυψε από την παρούσα μελέτη και τα αποτελέσματα των μελετών που προηγήθηκαν, μπορεί να υποτεθεί πως η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ενδέχεται να παρουσιάζει αυξημένα επίπεδα φετουΐνης-A ορού και να ανήκει στο φαινότυπο της ΧΑΠ με συστηματική συμμετοχή, όπως περιγράφηκε από τους Garcia-Aymerich και συν. Ο συγκεκριμένος φαινότυπος χαρακτηρίζεται από αυξημένο επιπολασμό παχυσαρκίας, συστηματικής φλεγμονής, καρδιαγγειακών νοσημάτων και σακχαρώδη διαβήτη, ενώ σπάνια χαρακτηρίζεται από αναζήτηση ιατρικής βοήθειας οφειλόμενης σε αίτια που σχετίζονται με τη ΧΑΠ [191]. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, καθώς ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα φετουΐνης-A ορού εμφάνισαν λιγότερες παροξύνσεις ΧΑΠ. Ως εκ τούτου, από την παρούσα μελέτη προκύπτει πως η φετουΐνη-A διαδραματίζει πιθανώς ρόλο στην πρόγνωση των παροξύνσεων ΧΑΠ στους ασθενείς που βρίσκονται υπό παρακολούθηση στο ιατρείο ΧΑΠ της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, αντανακλώντας ενδεχομένως την υποκείμενη συστηματική φλεγμονή σε αυτούς τους ασθενείς.

Ωστόσο, στην παρούσα μελέτη δεν αποδείχτηκε στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ των τιμών της συγκέντρωσης της φετουΐνης-A ορού και της CRP ορού, σε αντίθεση με δεδομένα που προέκυψαν από μελέτες με ασθενείς πάσχοντες από καρδιαγγειακά νοσήματα. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να αποδοθεί στον αμφιλεγόμενο ρόλο της CRP αναφορικά με την πρόγνωση της ΧΑΠ, που έχει γίνει αντικείμενο αντιπαράθεσης σε προηγούμενες μελέτες [84, 85].

Από τα αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει επίσης συσχέτιση της φετουΐνης-A με κλινικές παραμέτρους της νόσου. Αξίζει να σημειωθεί η στατιστικώς σημαντική συσχέτιση της φετουΐνης-A με το BMI, με τη διαχυτική ικανότητα (που εκφράζεται με τη DLco) και με χαρακτηριστικά από το λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού συστήματος που υποδηλώνουν παγίδευση του αέρα στους πνεύμονες (εκφραζόμενη με το λόγο RV/TLC). Οι παράμετροι αυτοί σχετίζονται ισχυρά με τον "εμφυσηματικό" φαινότυπο της ΧΑΠ [61, 192, 193]. Στην πρόσφατη μελέτη COPDgene, η παρουσία εμφυσημάτος συσχετίστηκε με τις παροξύνσεις ΧΑΠ, ανεξάρτητα από την απόφραξη των αεραγωγών [194].

Ως εκ τούτου, καθίσταται επιτακτική η ανάγκη καθορισμού φαινοτύπων ΧΑΠ βάσει κλινικών και βιοχημικών χαρακτηριστικών. Η φετουΐνη-A λοιπόν αποτελεί έναν υποψήφιο βιολογικό δείκτη για τους ασθενείς με ΧΑΠ που είναι "επιρρεπείς" στην εμφάνιση παροξύνσεων.

Διάφοροι βιολογικοί δείκτες έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, με στόχο την ανάδειξη ενός δείκτη που να συσχετίζεται με τη διάρκεια της παρόξυνσης, τη βαρύτητα της παρόξυνσης, την πιθανότητα υποτροπής ή την εκτίμηση του κινδύνου θανάτου [195]. Ωστόσο, μέχρι σήμερα κανένας βιολογικός

δείκτης δεν έχει τύχει ευρείας αποδοχής, αν και ορισμένοι παρέχουν κλινικά χρήσιμες πληροφορίες. Επί παραδείγματι, οι υψηλές τιμές συγκεντρώσεων CRP ορού συμβάλλουν στην ανίχνευση της παρόξυνσης ΧΑΠ, ενώ η υψηλή συγκέντρωση CRP κατά τη 14^η ημέρα από την έναρξη της παρόξυνσης συσχετίζεται με συντομότερο χρονικό διάστημα έως την έναρξη της επόμενης παρόξυνσης ΧΑΠ [93].

Η φετουΐνη-A ενδέχεται να αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο βιολογικό δείκτη για την πρόβλεψη και την αναγνώριση των παροξύνσεων ΧΑΠ, καθώς από την παρούσα μελέτη προκύπτει πως: α) οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα φετουΐνης-A ορού είχαν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης παρόξυνσης ΧΑΠ, και β) η συγκέντρωση της φετουΐνης-A ορού μειώθηκε στατιστικώς σημαντικά κατά την έναρξη της παρόξυνσης. Τα παραπάνω αποτελέσματα πιθανώς αντανακλούν έναν "ελαττωματικό" αντιφλεγμονώδη μηχανισμό που καθιστά ορισμένους ασθενείς "επιρρεπείς" στην εμφάνιση παροξύνσεων.

Ένας από τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης ήταν το γεγονός πως δεν αξιολογήθηκε επαρκώς το είδος της λοίμωξης (π.χ. με καλλιέργειες πτυέλων για την απομόνωση βακτηρίων και/ή με ορολογικές μεθόδους για τη διάγνωση ιογενών ή άτυπων λοιμώξεων). Ο ανωτέρω περιορισμός ενδέχεται να είναι σημαντικός, καθώς η φετουΐνη-A μπορεί να αναδειχθεί σημαντικός βιολογικός δείκτης σε συγκεκριμένους τύπους παροξύνσεων. Προς την κατεύθυνση αυτή καθίσταται επιτακτική η ανάγκη λεπτομερέστερης εκτίμησης της σχέσης της φετουΐνης-A με την αιτιολογία των λοιμώξεων σε μελλοντικές μελέτες.

Ένας επιπρόσθετος περιορισμός της παρούσας μελέτης ήταν η μη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ της φετουΐνης-A και άλλων συστηματικών

φλεγμονωδών δεικτών , πέραν της CRP (π.χ. TNF-a, IL-6) ή μεταξύ της φετουΐνης-A και καρδιολογικών βιολογικών δεικτών (π.χ. pro-BNP). Η εκτίμηση βιολογικών δεικτών στον ορό, με εξαίρεση τη CRP, υπερέβαινε το στόχο της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, πιστεύουμε πως η μέτρηση της CRP ορού, ως αντιπροσωπευτικού δείκτη της συστηματικής φλεγμονής και του καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασθενείς με ΧΑΠ, και η στατιστικώς σημαντική αρνητική συσχέτιση που προέκυψε ανάμεσα στη φετουΐνη-A και τη CRP σε προαναφερθείσες μελέτες, είναι ενδεικτικά στοιχεία του αντιφλεγμονώδη ρόλου που πιθανόν να διαδραματίζει η φετουΐνη-A και που "καταπιέζεται" στους ασθενείς με ΧΑΠ, ιδιαιτέρως κατά την έναρξη της παρόξυνσης. Τέτοιου είδους συσχετίσεις ενδέχεται να διασαφηνίσουν το ρόλο της φετουΐνης-A στη ΧΑΠ και πρέπει να διευκρινιστούν σε μελλοντικές μελέτες.

Εντούτοις, λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, δεν είναι δυνατόν να διευκρινιστεί αν η συγκέντρωση της φετουΐνης-A μειώνεται συνεπεία της παρόξυνσης ΧΑΠ, ή αν αποτελεί έναν πρώιμο προβλεπτικό δείκτη. Σε αυτήν την κατεύθυνση απαιτούνται μεγάλες προοπτικές μελέτες με διαδοχικές μετρήσεις της συγκέντρωσης της φετουΐνης-A, κατά την έναρξη της παρόξυνσης και κατά την αποδρομή αυτής.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν τη φετουΐνη-A ως έναν επαναλήψιμο βιολογικό δείκτη που μπορεί να μετρηθεί στον ορό ασθενών με ΧΑΠ και που σχετίζεται με κλινικά σημαντικές παραμέτρους. Επίσης, προκύπτει πως η φετουΐνη-A μπορεί να χρησιμοποιηθεί στον εντοπισμό των ασθενών που είναι "επιρρεπείς" στην εμφάνιση παροξύνσεων. Η επίδραση της θεραπευτικής αντιμετώπισης στη συγκέντρωση της φετουΐνης-A και ο ενδεχόμενος

ρόλος της στην πρόβλεψη της πορείας των ασθενών με ΧΑΠ πρέπει να αξιολογηθούν σε μεγάλες προοπτικές μελέτες.

Γ. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2013. Available from: <http://www.goldcopd.org/>. Last accessed 01/2014
2. World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2000/en/statistics.htm;2000>. 2000.
3. Lopez, A.D., et al., Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J*, 2006. **27**(2): p. 397-412.
4. Halbert, R.J., et al., Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*, 2006. **28**(3): p. 523-32.
5. Tzanakis, N., et al., Prevalence of COPD in Greece. *Chest*, 2004. **125**(3): p. 892-900.
6. Miravittles, M., et al., Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*, 2009. **64**(10): p. 863-8.
7. Stoller, J.K. and L.S. Aboussouan, Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*, 2005. **365**(9478): p. 2225-36.
8. Hunninghake, G.M., et al., MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med*, 2009. **361**(27): p. 2599-608.
9. Kohansal, R., et al., The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **180**(1): p. 3-10.
10. Raad, D., et al., Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest*, 2011. **139**(4): p. 764-74.
11. Leuenberger, P., et al., Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults, SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994. **150**(5 Pt 1): p. 1222-8.
12. Tager, I.B., L. Ngo, and J.P. Hanrahan, Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. **152**(3): p. 977-83.

13. Trupin, L., et al., The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003. **22**(3): p. 462-9.
14. Ezzati, M., Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet*, 2005. **366**(9480): p. 104-6.
15. Mannino, D.M., et al., Chronic obstructive pulmonary disease surveillance--United States, 1971-2000. *MMWR Surveill Summ*, 2002. **51**(6): p. 1-16.
16. Sorheim, I.C., et al., Gender differences in COPD: are women more susceptible to smoking effects than men? *Thorax*, 2010. **65**(6): p. 480-5.
17. Tager, I.B., et al., The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis*, 1988. **138**(4): p. 837-49.
18. Silva, G.E., et al., Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*, 2004. **126**(1): p. 59-65.
19. Barnes, P.J., S.D. Shapiro, and R.A. Pauwels, Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J*, 2003. **22**(4): p. 672-88.
20. Cosio, M.G., M. Saetta, and A. Agusti, Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*, 2009. **360**(23): p. 2445-54.
21. Opitz, B., et al., Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010. **181**(12): p. 1294-309.
22. Sullivan, A.K., et al., Oligoclonal CD4+ T cells in the lungs of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **172**(5): p. 590-6.
23. Malhotra, D., et al., Decline in NRF2-regulated antioxidants in chronic obstructive pulmonary disease lungs due to loss of its positive regulator, DJ-1. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **178**(6): p. 592-604.
24. Hogg, J.C., et al., The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2004. **350**(26): p. 2645-53.
25. O'Donnell, D.E., et al., Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax*, 2009. **64**(3): p. 216-23.

26. Rodriguez-Roisin, R., et al., Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* (1985), 2009. **106**(6): p. 1902-8.
27. Burgel, P.R. and J.A. Nadel, Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax*, 2004. **59**(11): p. 992-6.
28. Peinado, V.I., S. Pizarro, and J.A. Barbera, Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest*, 2008. **134**(4): p. 808-14.
29. Decramer, M., et al., COPD as a lung disease with systemic consequences--clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD*, 2008. **5**(4): p. 235-56.
30. Cerveri, I., et al., Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax*, 2008. **63**(12): p. 1040-5.
31. Mohamed Hoesein, F.A., P. Zanen, and J.W. Lammers, Lower limit of normal or FEV1/FVC < 0.70 in diagnosing COPD: an evidence-based review. *Respir Med*, 2011. **105**(6): p. 907-15.
32. Pellegrino, R., et al., Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*, 2005. **26**(5): p. 948-68.
33. Nishimura, K., et al., Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*, 2002. **121**(5): p. 1434-40.
34. Dodd, J.W., et al., The COPD assessment test (CAT): response to pulmonary rehabilitation. A multicentre, prospective study. *Thorax*, 2011. **66**(5): p. 425-9.
35. Hurst, J.R., et al., Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2010. **363**(12): p. 1128-38.
36. Mannino, D.M., et al., Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J*, 2008. **32**(4): p. 962-9.
37. Fabbri, L.M. and K.F. Rabe, From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet*, 2007. **370**(9589): p. 797-9.
38. Sin, D.D. and S.F. Man, Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of

- systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*, 2003. **107**(11): p. 1514-9.
39. Mills, N.L., et al., Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*, 2008. **63**(4): p. 306-11.
 40. Mannino, D.M., D.E. Doherty, and A. Sonia Buist, Global Initiative on Obstructive Lung Disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Respir Med*, 2006. **100**(1): p. 115-22.
 41. Wilson, D.O., et al., Association of radiographic emphysema and airflow obstruction with lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **178**(7): p. 738-44.
 42. Mannino, D.M., et al., Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Archives of internal medicine*, 2003. **163**(12): p. 1475-80.
 43. Turner, M.C., et al., Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **176**(3): p. 285-90.
 44. Spira, A., et al., Effects of cigarette smoke on the human airway epithelial cell transcriptome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. **101**(27): p. 10143-8.
 45. Buffon, A., et al., Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*, 2002. **347**(1): p. 5-12.
 46. Smeeth, L., et al., Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*, 2004. **351**(25): p. 2611-8.
 47. Donaldson, G.C., et al., Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest*, 2010. **137**(5): p. 1091-7.
 48. Spruit, M.A., et al., Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I. *Thorax*, 2003. **58**(9): p. 752-6.
 49. Van Vliet, M., et al., Hypogonadism, quadriceps weakness, and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005. **172**(9): p. 1105-11.

50. Marquis, K., et al., Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(6): p. 809-13.
51. Muscaritoli, M., et al., Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr*, 2010. **29**(2): p. 154-9.
52. Gosker, H.R., et al., Myopathological features in skeletal muscle of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003. **22**(2): p. 280-5.
53. Koehler, F., et al., Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease--association to cachexia and hormonal derangement. *International journal of cardiology*, 2007. **119**(1): p. 83-9.
54. John, M., et al., Anemia and inflammation in COPD. *Chest*, 2005. **127**(3): p. 825-9.
55. Cote, C., et al., Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*, 2007. **29**(5): p. 923-9.
56. Norwood, R., Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med*, 2006. **12**(2): p. 113-7.
57. Spranger, J., et al., Inflammatory cytokines and the risk to develop type 2 diabetes: results of the prospective population-based European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Potsdam Study. *Diabetes*, 2003. **52**(3): p. 812-7.
58. Ndumele, C.E., A.D. Pradhan, and P.M. Ridker, Interrelationships between inflammation, C-reactive protein, and insulin resistance. *J Cardiometab Syndr*, 2006. **1**(3): p. 190-6.
59. Vestbo, J., et al., Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: findings from the Copenhagen City Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173**(1): p. 79-83.
60. Watz, H., et al., The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Bronchitis and COPD Frequency and Associated Consequences for Systemic Inflammation and Physical Inactivity. *Chest*, 2009. **136**(4): p. 1039-1046.

61. Minas, M., et al., The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without comorbidities COPD, 2011. **(in press)**.
62. Fletcher, E.C., Chronic lung disease in the sleep apnea syndrome. *Lung*, 1990. **168 Suppl**: p. 751-61.
63. Celli, B.R. and P.J. Barnes, Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2007. **29(6)**: p. 1224-38.
64. Seemungal, T.A., et al., Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **161(5)**: p. 1608-13.
65. Wouters, E.F., The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med*, 2003. **97 Suppl C**: p. S51-9.
66. Sethi, S. and T.F. Murphy, Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*, 2008. **359(22)**: p. 2355-65.
67. Monso, E., et al., Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. **152(4 Pt 1)**: p. 1316-20.
68. Papi, A., et al., Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **173(10)**: p. 1114-21.
69. Peacock, J.L., et al., Outdoor air pollution and respiratory health in patients with COPD. *Thorax*, 2011. **66(7)**: p. 591-6.
70. Celli, B.R. and W. MacNee, Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 2004. **23(6)**: p. 932-46.
71. Ong, K.C., A. Earnest, and S.J. Lu, A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*, 2005. **128(6)**: p. 3810-6.
72. Cote, C.G. and B.R. Celli, Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *Eur Respir J*, 2005. **26(4)**: p. 630-6.
73. Puhan, M.A., et al., Expansion of the prognostic assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the updated BODE index and the ADO index. *Lancet*, 2009. **374(9691)**: p. 704-11.

74. Jones, R.C., et al., Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease: the DOSE Index. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **180**(12): p. 1189-95.
75. Barnes, P.J., Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nature reviews. Immunology*, 2008. **8**(3): p. 183-92.
76. Lesko, L.J. and A.J. Atkinson, Jr., Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2001. **41**: p. 347-66.
77. Woodruff, P.G., Novel outcomes and end points: biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease clinical trials. *Proc Am Thorac Soc*, 2011. **8**(4): p. 350-5.
78. Sin, D.D. and J. Vestbo, Biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*, 2009. **6**(6): p. 543-5.
79. Gan, W.Q., et al., Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax*, 2004. **59**(7): p. 574-80.
80. Kalhan, R., et al., Systemic inflammation in young adults is associated with abnormal lung function in middle age. *PLoS One*, 2010. **5**(7): p. e11431.
81. Man, S.F., et al., C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2006. **61**(10): p. 849-53.
82. Fogarty, A.W., et al., Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax*, 2007. **62**(6): p. 515-20.
83. Piehl-Aulin, K., et al., Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 2009. **78**(2): p. 191-6.
84. Dahl, M., et al., C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007. **175**(3): p. 250-5.
85. de Torres, J.P., et al., C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest*, 2008. **133**(6): p. 1336-43.

86. Hurst, J.R., et al., Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **174**(8): p. 867-74.
87. Daniels, J.M., et al., Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest*, 2010. **138**(5): p. 1108-15.
88. Bozinovski, S., et al., Serum amyloid a is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **177**(3): p. 269-78.
89. Bircan, A., et al., C-reactive protein levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Med Princ Pract*, 2008. **17**(3): p. 202-8.
90. Sethi, S., et al., Inflammatory profile of new bacterial strain exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008. **177**(5): p. 491-7.
91. Stolz, D., et al., Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*, 2007. **131**(4): p. 1058-67.
92. Koutsokera, A., et al., Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respir Med*, 2009. **103**(6): p. 919-26.
93. Perera, W.R., et al., Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*, 2007. **29**(3): p. 527-34.
94. Broekhuizen, R., et al., Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax*, 2006. **61**(1): p. 17-22.
95. Donaldson, G.C., et al., Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest*, 2005. **128**(4): p. 1995-2004.
96. Dahl, M., et al., Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2001. **164**(6): p. 1008-11.
97. Groenewegen, K.H., et al., Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest*, 2008. **133**(2): p. 350-7.
98. Duvoix, A., et al., Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2012.

99. Seemungal, T., et al., Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **164**(9): p. 1618-23.
100. Man, S.F., et al., Circulating fibronectin to C-reactive protein ratio and mortality: a biomarker in COPD? *Eur Respir J*, 2008. **32**(6): p. 1451-7.
101. He, R., et al., Serum amyloid A is an endogenous ligand that differentially induces IL-12 and IL-23. *Journal of immunology*, 2006. **177**(6): p. 4072-9.
102. Cheng, N., et al., Cutting edge: TLR2 is a functional receptor for acute-phase serum amyloid A. *Journal of immunology*, 2008. **181**(1): p. 22-6.
103. Agusti, A., et al., Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One*, 2012. **7**(5): p. e37483.
104. Eagan, T.M., et al., TNF-alpha is associated with loss of lean body mass only in already cachectic COPD patients. *Respir Res*, 2012. **13**: p. 48.
105. Takabatake, N., et al., The relationship between chronic hypoxemia and activation of the tumor necrosis factor-alpha system in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **161**(4 Pt 1): p. 1179-84.
106. Tracey, K.J., et al., Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med*, 1988. **167**(3): p. 1211-27.
107. Lomas, D.A., et al., Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J*, 2009. **34**(1): p. 95-102.
108. Broeckaert, F. and A. Bernard, Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin Exp Allergy*, 2000. **30**(4): p. 469-75.
109. Lakind, J.S., et al., A critical review of the use of Clara cell secretory protein (CC16) as a biomarker of acute or chronic pulmonary effects. *Biomarkers*, 2007. **12**(5): p. 445-67.
110. Alexis, N.E., et al., Fluticasone propionate protects against ozone-induced airway inflammation and modified immune cell activation markers in healthy volunteers. *Environ Health Perspect*, 2008. **116**(6): p. 799-805.
111. Lomas, D.A., et al., Evaluation of serum CC-16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort. *Thorax*, 2008. **63**(12): p. 1058-63.

112. Vestbo, J., et al., Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med*, 2011. **365**(13): p. 1184-92.
113. Lindberg, C.A., et al., Total desmosines in plasma and urine correlate with lung function. *Eur Respir J*, 2012. **39**(4): p. 839-45.
114. Huang, J.T., et al., Clinical validity of plasma and urinary desmosine as biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2012. **67**(6): p. 502-8.
115. Gordon, C., et al., Circulating endothelial microparticles as a measure of early lung destruction in cigarette smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2011. **184**(2): p. 224-32.
116. Muller, B., et al., Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*, 2007. **37**(2): p. 145-52.
117. Yoon, H., et al., The complex relationship of serum adiponectin to COPD outcomes. *Chest*, 2011.
118. Krommidas, G., et al., Plasma leptin and adiponectin in COPD exacerbations: associations with inflammatory biomarkers. *Respir Med*, 2010. **104**(1): p. 40-6.
119. Itoh, T., et al., Elevated plasma ghrelin level in underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **170**(8): p. 879-82.
120. Sin, D.D., et al., Serum PARC/CCL-18 concentrations and health outcomes in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(9): p. 1187-92.
121. Anthonisen, N.R., et al., The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Annals of internal medicine*, 2005. **142**(4): p. 233-9.
122. Stolz, D., et al., Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest*, 2008. **134**(2): p. 263-72.
123. Stolz, D., et al., Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest*, 2008. **133**(5): p. 1088-94.
124. Gariani, K., et al., Use of brain natriuretic peptide to detect previously unknown left ventricular dysfunction in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Swiss medical weekly*, 2011. **141**: p. w13298.

125. Hoiseith, A.D., et al., Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2011. **66**(9): p. 775-81.
126. Chang, C.L., et al., Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax*, 2011. **66**(9): p. 764-8.
127. Stolz, D., et al., Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*, 2007. **131**(1): p. 9-19.
128. Brightling, C.E., et al., Sputum eosinophilia and the short term response to inhaled mometasone in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2005. **60**(3): p. 193-8.
129. Tzanakis, N., et al., Induced sputum CD8+ T-lymphocyte subpopulations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2004. **98**(1): p. 57-65.
130. Beeh, K.M., et al., Sputum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloprotease-1, and their molar ratio in patients with chronic obstructive pulmonary disease, idiopathic pulmonary fibrosis and healthy subjects. *Respir Med*, 2003. **97**(6): p. 634-9.
131. Keatings, V.M., et al., Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997. **155**(2): p. 542-8.
132. Aaron, S.D., et al., Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **163**(2): p. 349-55.
133. Hacievliyagil, S.S., et al., Association between cytokines in induced sputum and severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2006. **100**(5): p. 846-54.
134. Vernooy, J.H., et al., Local and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: soluble tumor necrosis factor receptors are increased in sputum. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(9): p. 1218-24.
135. Demedts, I.K., et al., Elevated MMP-12 protein levels in induced sputum from patients with COPD. *Thorax*, 2006. **61**(3): p. 196-201.

136. Hill, A.T., D. Bayley, and R.A. Stockley, The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **160**(3): p. 893-8.
137. Broekhuizen, R., et al., Leptin as local inflammatory marker in COPD. *Respir Med*, 2005. **99**(1): p. 70-4.
138. Dentener, M.A., et al., Enhanced levels of hyaluronan in lungs of patients with COPD: relationship with lung function and local inflammation. *Thorax*, 2005. **60**(2): p. 114-9.
139. Kissoon, N., et al., FE(NO): relationship to exhalation rates and online versus bag collection in healthy adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000. **162**(2 Pt 1): p. 539-45.
140. Olin, A.C., et al., Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest*, 2006. **130**(5): p. 1319-25.
141. Malinowski, A., et al., Effect of smoking on exhaled nitric oxide and flow-independent nitric oxide exchange parameters. *Eur Respir J*, 2006. **28**(2): p. 339-45.
142. Warke, T.J., et al., Possible association between passive smoking and lower exhaled nitric oxide in asthmatic children. *Arch Environ Health*, 2003. **58**(10): p. 613-6.
143. Brindicci, C., et al., Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J*, 2005. **26**(1): p. 52-9.
144. Brindicci, C., et al., Differential flow analysis of exhaled nitric oxide in patients with asthma of differing severity. *Chest*, 2007. **131**(5): p. 1353-62.
145. Maziak, W., et al., Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **157**(3 Pt 1): p. 998-1002.
146. Vass, G., et al., Comparison of nasal and oral inhalation during exhaled breath condensate collection. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **167**(6): p. 850-5.
147. Kostikas, K., et al., Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest*, 2003. **124**(4): p. 1373-80.

148. Gerritsen, W.B., et al., Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med*, 2005. **99**(1): p. 84-90.
149. Biernacki, W.A., S.A. Kharitonov, and P.J. Barnes, Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax*, 2003. **58**(4): p. 294-8.
150. Carpagnano, G.E., et al., Use of exhaled breath condensate in the study of airway inflammation after hypertonic saline solution challenge. *Chest*, 2005. **128**(5): p. 3159-66.
151. Gessner, C., et al., Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, 2005. **99**(10): p. 1229-40.
152. Kostikas, K., et al., Leukotriene B4 in exhaled breath condensate and sputum supernatant in patients with COPD and asthma. *Chest*, 2005. **127**(5): p. 1553-9.
153. Kostikas, K., et al., pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **165**(10): p. 1364-70.
154. Celli, B., et al., Sex differences in mortality and clinical expressions of patients with chronic obstructive pulmonary disease. The TORCH experience. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **183**(3): p. 317-22.
155. de Torres, J.P., et al., Gender differences in plasma biomarker levels in a cohort of COPD patients: a pilot study. *PLoS One*, 2011. **6**(1): p. e16021.
156. Papaioannou, A.I., et al., Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respir Med*, 2010. **104**(2): p. 275-82.
157. Ketteler, M., et al., Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet*, 2003. **361**(9360): p. 827-33.
158. Yang, Z., et al., Defining the carbohydrate specificities of Erythrina corallodendron lectin (ECorL) as polyvalent Galbeta1-4GlcNAc (II) > monomeric II > monomeric Gal and GalNAc. *Chang Gung Med J*, 2008. **31**(1): p. 26-43.
159. Vionnet, N., et al., Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-

- diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *American journal of human genetics*, 2000. **67**(6): p. 1470-80.
160. Kissebah, A.H., et al., Quantitative trait loci on chromosomes 3 and 17 influence phenotypes of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. **97**(26): p. 14478-83.
161. Fisher, E., et al., Association of AHSG gene polymorphisms with fetuin-A plasma levels and cardiovascular diseases in the EPIC-Potsdam study. *Circ Cardiovasc Genet*, 2009. **2**(6): p. 607-13.
162. Kalmovarin, N., et al., Extrahepatic expression of plasma protein genes during inflammation. *Inflammation*, 1991. **15**(5): p. 369-79.
163. Wang, H. and A.E. Sama, Anti-inflammatory role of fetuin-A in injury and infection. *Curr Mol Med*, 2012. **12**(5): p. 625-33.
164. Kalabay, L., et al., Human serum fetuin A/alpha2HS-glycoprotein level is associated with long-term survival in patients with alcoholic liver cirrhosis, comparison with the Child-Pugh and MELD scores. *BMC Gastroenterol*, 2007. **7**: p. 15.
165. Ketteler, M., G. Schlieper, and J. Floege, Calcification and cardiovascular health: new insights into an old phenomenon. *Hypertension*, 2006. **47**(6): p. 1027-34.
166. Muendlein, A., et al., Are AHSG polymorphisms directly associated with coronary atherosclerosis? *Clin Chim Acta*, 2012. **413**(1-2): p. 287-90.
167. Wang, A.Y., et al., Associations of serum fetuin-A with malnutrition, inflammation, atherosclerosis and valvular calcification syndrome and outcome in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2005. **20**(8): p. 1676-85.
168. Laughlin, G.A., et al., The association of fetuin-A with cardiovascular disease mortality in older community-dwelling adults: the Rancho Bernardo study. *J Am Coll Cardiol*, 2012. **59**(19): p. 1688-96.
169. Lim, P., et al., Fetuin-A is an independent predictor of death after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem*, 2007. **53**(10): p. 1835-40.
170. Ix, J.H., et al., Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*, 2006. **113**(14): p. 1760-7.

171. Ix, J.H., et al., Fetuin-A and incident diabetes mellitus in older persons. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2008. **300**(2): p. 182-8.
172. Barcelo, A., et al., Reduced plasma fetuin-A levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*, 2012. **40**(4): p. 1046-8.
173. Ix, J.H., et al., Fetuin-A and BMD in older persons: the Health Aging and Body Composition (Health ABC) study. *J Bone Miner Res*, 2009. **24**(3): p. 514-21.
174. Toroian, D. and P.A. Price, The essential role of fetuin in the serum-induced calcification of collagen. *Calcif Tissue Int*, 2008. **82**(2): p. 116-26.
175. Jenkins, N.T., et al., Plasma fetuin-A concentrations in young and older high- and low-active men. *Metabolism: clinical and experimental*, 2011. **60**(2): p. 265-71.
176. Jersmann, H.P., I. Dransfield, and S.P. Hart, Fetuin/alpha2-HS glycoprotein enhances phagocytosis of apoptotic cells and macropinocytosis by human macrophages. *Clin Sci (Lond)*, 2003. **105**(3): p. 273-8.
177. Agusti, A.G., et al., Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*, 2003. **21**(2): p. 347-60.
178. Garcia-Rio, F., et al., Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study. *Respir Res*, 2010. **11**: p. 63.
179. Markoulaki, D., et al., Hemoglobin, erythropoietin and systemic inflammation in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Intern Med*, 2011. **22**(1): p. 103-7.
180. Vestbo, J., et al., Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points (ECLIPSE). *Eur Respir J*, 2008. **31**(4): p. 869-73.
181. Mahler, D.A. and C.K. Wells, Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*, 1988. **93**(3): p. 580-6.
182. Jones, P.W., et al., A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis*, 1992. **145**(6): p. 1321-7.
183. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. **152**(3): p. 1107-36.
184. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(1): p. 111-7.

185. Bilgir, O., et al., Decreased serum fetuin-A levels are associated with coronary artery diseases. *Intern Med*, 2010. **49**(13): p. 1281-5.
186. Weikert, C., et al., Plasma fetuin-a levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation*, 2008. **118**(24): p. 2555-62.
187. Brix, J.M., et al., Elevated Fetuin-A concentrations in morbid obesity decrease after dramatic weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(11): p. 4877-81.
188. Sin, D.D., et al., Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J*, 2006. **28**(6): p. 1245-57.
189. Watz, H., et al., The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and COPD: frequency and associated consequences for systemic inflammation and physical inactivity. *Chest*, 2009. **136**(4): p. 1039-46.
190. Bolton, C.E., et al., Insulin resistance and inflammation - A further systemic complication of COPD. *COPD*, 2007. **4**(2): p. 121-6.
191. Garcia-Aymerich, J., et al., Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*, 2011. **66**(5): p. 430-7.
192. Boschetto, P., et al., Association between markers of emphysema and more severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*, 2006. **61**(12): p. 1037-42.
193. Ogawa, E., et al., Body mass index in male patients with COPD: correlation with low attenuation areas on CT. *Thorax*, 2009. **64**(1): p. 20-5.
194. Han, M.K., et al., Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the COPDGene Study: Associated Radiologic Phenotypes. *Radiology*, 2011.
195. Koutsokera, A., et al., Systemic biomarkers in exacerbations of COPD: the evolving clinical challenge. *Chest*, 2012. **141**(2): p. 396-405.

Δ. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ελληνική περίληψη

Η ΧΑΠ, στα πλαίσια της συστηματικής φλεγμονής και του οξειδωτικού stress, χαρακτηρίζεται από εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, όπως είναι η αναιμία, η καχεξία και η οστεοπόρωση, ενώ αυξάνει ο κίνδυνος εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων, σακχαρώδους διαβήτη και μεταβολικού συνδρόμου.

Για τη βελτιστοποίηση της εκτίμησης και θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΧΑΠ απαιτείται συνολικότερη θεώρηση της νόσου, με καθορισμό διαφορετικών φαινοτύπων ΧΑΠ. Προς αυτήν την κατεύθυνση, έχουν εκτιμηθεί διάφοροι βιολογικοί δείκτες.

Η φετουΐνη-A είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, που παράγεται από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος, ως απάντηση στην απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Προάγει την αντίσταση στην ινσουλίνη, αναστέλλει την επασβέστωση των αγγείων και των οστών και ενισχύει τη διαδικασία της φαγοκυττάρωσης.

Στην παρούσα μελέτη προσδιορίστηκε η συγκέντρωση της φετουΐνης-A ορού σε ασθενείς με ΧΑΠ, τόσο κατά τη σταθερή νόσο, όσο και κατά την έναρξη της παρόξυνσης, ώστε να εκτιμηθεί η αξία της ως προγνωστικού βιολογικού δείκτη για την εμφάνιση παροξύνσεων.

Στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 100 ασθενείς με ΧΑΠ σταδίων I-IV κατά GOLD, που βρίσκονταν υπό παρακολούθηση στο Ιατρείο ΧΑΠ της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, και 40 υγιείς μάρτυρες. Πραγματοποιήθηκε λεπτομερής καταγραφή του ιατρικού ιστορικού και κλινική εξέταση, ενώ όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε λειτουργικό έλεγχο του αναπνευστικού, σε εκτίμηση της ικανότητας για άσκηση με τη δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών και σε αποτίμηση της ποιότητας ζωής με το ερωτηματολόγιο SGRQ. Τέλος, λήφθηκε δείγμα φλεβικού αίματος για τον προσδιορισμό της συγκέντρωσης της φετουΐνης-A ορού, της CRP ορού και παραμέτρων του μεταβολικού συνδρόμου. Η μελέτη διήρκεσε ένα έτος, με δύο προγραμματισμένες επισκέψεις στους 6 και 12 μήνες. Οι 36 από τους ασθενείς, που εμφάνισαν παρόξυνση ΧΑΠ, επανεκτιμήθηκαν και κατά την έναρξη αυτής.

Από τα αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει επαναληψιμότητα στις μετρήσεις της φετουΐνης-A κατά την αρχική επίσκεψη και τις επισκέψεις στους 6 και 12 μήνες. Η συγκέντρωσή της ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς με ΧΑΠ, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες [394.5 (321.8-419.6)mg/L έναντι 487.3 (441.0-548.0)mg/L, $p<0.001$]. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου IV κατά GOLD είχαν χαμηλότερη συγκέντρωση φετουΐνης-A ορού, συγκριτικά με τους ασθενείς σταδίων I-II και III ($p<0.05$). Ακόμη, η συγκέντρωση της φετουΐνης-A μειώθηκε κατά την έναρξη της παρόξυνσης, συγκριτικά με την αρχική επίσκεψη ($p<0.001$). Το χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση της πρώτης παρόξυνσης διέφερε στατιστικώς σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών με υψηλές και χαμηλές τιμές συγκέντρωσης φετουΐνης-A ορού [HR 2.163 (95% CI 1.104-4.238), $p=0.024$].

Από τα αποτελέσματα της μελέτης προκύπτει πως η φετουΐνη-A αποτελεί έναν επαναλήψιμο βιολογικό δείκτη στους ασθενείς με ΧΑΠ και ενδέχεται να συμβάλλει στην αναγνώριση των ασθενών με ΧΑΠ που είναι "επιρρεπείς" στην εμφάνιση παροξύνσεων.

Αγγλική περίληψη

COPD is characterized by extrapulmonary manifestations, including anemia, cachexia, osteoporosis and increased risk for the development of cardiovascular disease, diabetes mellitus and metabolic syndrome.

In an attempt to optimize the evaluation of COPD patients and their treatment, an overall approach of the disease is required. Moreover, it is necessary to identify the different phenotypes of COPD. For this reason, several biomarkers have been evaluated.

Fetuin-A is a glycoprotein derived from liver parenchymal cells resulting from the release of proinflammatory cytokines. Fetuin-A promotes insulin resistance, inhibits vascular and bone calcification and enhances phagocytosis.

In the present study we assessed the levels of Fetuin-A in COPD patients on stable condition and on exacerbation, in an attempt to evaluate it as a clinically relevant biomarker that may serve as predictor of exacerbations of COPD.

One hundred COPD outpatients (GOLD stage I-IV) were enrolled in a tertiary University hospital and forty healthy smokers served as controls. All the participants were submitted to a detailed evaluation, including pulmonary function testing, exercise capacity and quality of life. Blood samples were obtained for the evaluation of Fetuin-A, CRP and parameters of metabolic syndrome. All patients were followed-up for 1 year and 36 of them were re-evaluated at the onset of a COPD exacerbation.

Serum Fetuin-A levels were reproducible at baseline, 6 and 12 months. COPD patients presented lower levels of Fetuin-A compared to controls [394.5 (321.8-419.6)mg/L vs. 487.3 (441.0-548.0)mg/L, $p<0.001$]. COPD patients with GOLD stage IV had lower Fetuin-A levels compared to stages I-II and III ($p<0.05$). Fetuin-A was significantly reduced at the onset of an exacerbation compared to baseline ($p<0.001$) and the time to the first exacerbation was significantly different between patients with high and low levels of Fetuin-A [HR 2.163 (95% CI 1.104-4.238), $p=0.024$].

The results of the present study suggest that Fetuin-A is a reproducible and clinically relevant biomarker in patients with COPD that may be useful in the identification of exacerbation-prone patients.