

Chronická obštrukčná choroba pľúc, metabolický syndróm a diabetes mellitus

Eva Rozborilová

Klinika pneumológie a ftizeológie Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

Abstrakt

Stúpajúca prevalencia chronickej obštrukčnej choroby pľúc sa stáva celosvetovým problémom. Predstavuje závažný problém pre svoju stále stúpajúcu morbiditu, mortalitu a vysoké náklady na liečbu. CHOCHP je multikomponentné ochorenie, ktoré je spájané s viacerými extrapulmonálnymi prejavmi, ktoré vytvárajú podmienky pre vznik komorbidít.

Kľúčové slová: diabetes mellitus – chronická obštrukčná choroba pľúc – komorbidita – metabolický syndróm

Chronic obstructive pulmonary disease, metabolic syndrome and diabetes mellitus

Abstract

The increasing prevalence of chronic obstructive pulmonary disease is becoming worldwide problem. It represents a serious problem because of morbidity, mortality and treatment costs. COPD is multi-component disease associated with several extrapulmonary manifestations with create conditions for development of comorbidities.

Key words: chronic obstructive pulmonary – disease comorbidity – metabolic syndrome – diabetes mellitus

Úvod

Chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOCHP) a jej komplikácie patria v súčasnosti v oblasti pneumológie medzi najčastejšie diskutované témy. Patogenéza a klinické prejavy CHOCHP nie sú obmedzené len na zápalový proces a remodeláciu v pľúcach, ktorá vyúsťuje do obštrukčnej ventilačnej poruchy. Chronickú obštrukčnú chorobu pľúc dnes považujeme za multikomponentné ochorenie, ktoré je asociované s viacerými extrapulmonálnymi prejavmi, a to predovšetkým so systémovým zápalom a systémovým oxidatívnym stresom. Tak ako CHOCHP, tak aj metabolický syndróm a diabetes mellitus sú jedným z najzávažnejších, najčastejších a ekonomicky najnáročnejších chronických ochorení. Tieto ochorenia celosvetovo významne zvyšujú morbiditu, mortalitu, zhoršujú kvalitu života pacientov a nadobúdajú charakter epidémií.

CHOCHP je celosvetovo druhou najrozšírenejšou neinfekčnou chorobou na svete, ktorou trpí 4–10 % obyvateľov našej planéty a je predpoklad, že v roku 2020 sa stane treťou najčastejšou príčinou smrti. Už v roku 2009 Svetová iniciatíva proti chronickej obštrukčnej chorobe pľúc (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – GOLD) definuje chronickú obštrukčnú chorobu pľúc ako chronické respiračné, preventabilné a liečiteľné ochorenie s niektorými signifikantnými extrapulmonálnymi

prejavmi, ktoré môžu participovať na závažnosti ochorenia. Pľúcna zložka je charakterizovaná obmedzením prietoku vzduchu v prieduškách (bronchiálnou obštrukciou), ktorá je zvyčajne progresívna a perzistentná. Bronchiálna obštrukcia je spojená s abnormálnou zápalovou odpoveďou pľúc na škodlivé častice a plyny [1].

Klinický obraz a klasifikácia

Klinická diagnóza chronickej obštrukčnej choroby pľúc by mala byť zvážená u každého pacienta s námahovou dýchavicou, chronickým kašľom, s (alebo bez) produkciou spúta a expozíciou rizikových faktorov. Obštrukcia malých dýchacích ciest (s chronickou bronchitídou alebo bez nej) a emfyzém pľúc sú dva klinické stavy, ktoré vyúsťujú do CHOCHP. Chronická bronchitída je definovaná ako kašeľ s vykašliavaním spúta, najmenej tri mesiace v roku počas dvoch alebo viac po sebe nasledujúcich rokov [2]. Pľúcny emfyzém je charakterizovaný trvalým abnormálnym rozšírením dýchacích ciest periférne od terminálnych bronchiolov a je spojený s deštrukciou pľúcneho parenchýmu.

Dýchavica pri námahe, tlak na hrudníku a pískanie sú následkom zúženia dýchacích ciest a narušenej výmeny plynov. Strata elastickeho napätia pľúc pri emfyzéme môže vyústiť do kolapsu dýchacích ciest počas expíria, čo vedie k dynamickej hyperinflácii a následne zvýšeniu práce vynaloženej na dýchanie. Primárne sa klasifikácia

odvíja od ventilačných hodnôt získaných pri spirometrickom vyšetrení, respektívne od postbronchodilátnej hodnoty jednosekundového úsilného výdychového objemu (FEV₁) a od postbronchodilátneho pomeru úsilne vydychnutého objemu za 1 sekundu a úsilnej vitálnej kapacity (FEV₁/FVC), ktorého zníženie < 70 % je dkladom pre iverzibilnú obštrukciu. Na zhodnotenie stavu pacienta okrem symptómov a závažnosti funkčného postihnutia berieme do úvahy aj riziko exacerbácie, ktoré je charakterizované zhoršením respiračných symptómov nad bežnú dennú variabilitu, ktorá vedie k zmene liečby. Riziko exacerbácie (kašeľ, hnisavé spútum, dýchavičnosť, pocit tiaže na hrudníku) sa zvyšuje s progredujúcou bronchiálnou obštrukciou [3].

Na zhodnotenie a pochopenie dopadu CHOCHP u každého pacienta je preto potrebné kompletne a kombinované zhodnotenie jednotlivých vymenovaných faktorov, t.j. symptómov, funkčného vyšetrenia pľúc a rizík exacerbácie počas jedného roka. Po sumarizácii jednotlivých hodnotených kategórií podľa GOLD 2011 je možné pacientov rozdeliť do štyroch základných skupín s označením A, B, C a D (schéma 1) [4].

Systémové prejavy CHOCHP a komorbidity

Chronická obštrukčná choroba pľúc je asociovaná nielen aktiváciou zápalových procesov v pľúcach, ale aj so systémovým zápalom, pričom sa predpokladá, že systémový zápal ako aj oxidatívny stres zohrávajú kľúčovú úlohu v patogenéze systémových prejavov. Zvý-

šené koncentrácie cirkulujúcich zápalových mediátorov, systémový oxidatívny stres s vyčerpaním antioxidantných mechanizmov, ako aj úbytok hmotnosti na podklade úbytku svalovej hmoty sú dôkazmi existencie svalovej zložky ochorenia. Vo všeobecnosti predpokladáme za tzv. systémové prejavy ochorenia CHOCHP tie, ktorých prítomnosť je výrazne asociovaná s CHOCHP. K systémovým manifestáciám patrí napríklad kachexia, úbytok kostrového svalstva a atrofia svalov.

V súčasnosti neexistuje univerzálne akceptovaná definícia komorbidít [5]. Zvyčajne, v kontexte s CHOCHP, je za komorbiditu považované jedno alebo viacero ochorení vyskytujúcich sa súčasne s primárnym ochorením. CHOCHP môže mať viacero komorbidít, predovšetkým u starších pacientov. Komorbidity sú v celkovom obraze ochorenia dôležité predovšetkým z dôvodu ich negatívnych dôsledkov. Najzávažnejšími dôsledkami komorbidít pri CHOCHP je celkové zhoršenie zdravotného stavu pacienta, zhoršenie kvality jeho života, zvýšený počet návštev lekára alebo hospitalizácií, zvýšené náklady na liečbu a pod. Výskyt komorbidít vo vzťahu k veku sa markantne zvyšuje po 40. roku života a vrchol dosahuje vo veku 70–80 rokov [6].

Komorbidity sa delia na kardiovaskulárne (ischemická choroba srdca, srdcové zlyhávanie, fibrilácia predsiení, arteriálna hypertenzia) endokrinné a metabolické (metabolický syndróm, diabetes mellitus 2. typu, osteopénia, osteoporóza), psychiatrické (úzkostné stavy, depresie, poruchy spánku) a iné (anémia, glaukóm atď).

Ich spoločným etiopatogenetickým činiteľom je systémový zápal. K jeho amplifikácii dochádza počas exacerbácií, čo vedie k uvoľňovaniu zápalových mediátorov, ktoré sú spoločné pre CHOCHP a komorbidity (C-reaktívny proteín, fibrinogén, interleukín 6, tumor nekrotizujúci faktor alfa) [7]. Zvýšenie zápalových mediátorov vedie k výraznému zhoršeniu exacerbácie u polymorbidného pacienta vrátane zvýšeného rizika úmrtia. Existujú dve hlavné teórie, ktoré sa snažia vysvetliť spojitosť CHOCHP s ďalšími chronickými ochoreniami. Podľa prvej je to dôsledok rozšírenia zápalových a reparačných procesov do celého organizmu, pričom CHOCHP zostáva v centre procesov. Podľa druhej teórie je CHOCHP iba jedným z orgánových dôsledkov systémového zápalu, ktorý sa prejavuje postihnutím viacerých orgánov [8,9].

Prevalencia komorbidít stúpa so závažnosťou ochorenia. Iba u 16 % pacientov vo veľkých štúdiách nebola diagnostikovaná žiadna z hlavných komorbidít. U 66 % pacientov bola diagnostikovaná arteriálna hypertenzia, u 44 % ischemická choroba srdca a 16 % diabetes mellitus 2. typu. Komorbidity majú výrazný vplyv na kvalitu života a zvyšujú CAT skóre (COPD Assessment Test – CAT) v priemere o 4,8 bodov, čo je klinicky a štatisticky veľmi významné. Je dokázané, že intenzívna liečba komorbidít výrazne zlepšuje prognózu pacientov s CHOCHP. Nízka hodnota FEV₁ u pacienta s CHOCHP a srdcovým zlyhávaním predstavuje silný prediktor mortality. Podľa Fabbryho hypertenzia je pravdepodobne najčastejšou komorbiditou u pacientov s CHOCHP [8].

Schéma 1. Kombinované hodnotenie CHOCHP podľa GOLD 2011 [3]

	symptómy		
	mMRC 0–1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	
1 2 3 4	(A)	(B)	0 1 ≥ 2 exacerbácie
	(C)	(D)	

posudzovanie

1. symptómy
2. funkčné vyšetrenie
3. počet exacerbácií/rok

berie sa do úvahy najhorší výsledok

GOLD 1: FEV₁ ≥ 80 % náležitej hodnoty
 GOLD 2: 50 % ≤ FEV₁ < 80 % náležitej hodnoty
 GOLD 3: 30 % ≤ FEV₁ < 50 % náležitej hodnoty
 GOLD 4: FEV₁ < 30 % náležitej hodnoty alebo
 FEV₁ < 50 % náležitej hodnoty
 plus chronické respiračné zlyhanie

Počet komorbidít vo vzťahu k základnému ochoreniu štatisticky spracoval García-Olmos [10]. V súbore 3 183 pacientov s diagnózou CHOCHP z madridskej oblasti bolo 3 124 (98 %) vo veku 40 rokov a viac. Štatisticky spracovaný súbor pozostával z 2 376 mužov (76 %) a 748 žien (24 %), priemerný vek bol $71,41 \pm 11,50$ rokov bez významných rozdielov medzi pohlaviami. Prevalencia CHOCHP v rodinách pacientov bola 3,2 %, pričom u mužov bola vyššia ako u žien (5,3 % oproti 1,4 %). Iba 9 % pacientov malo izolovanú CHOCHP. Viac ako polovica respondentov mala 3 alebo viac chronických ochorení. Ako najčastejšie komorbidity autori uvádzajú arteriálnu hypertenziu s prevalenciou 51,98 %, dyslipidémie, obezitu, diabetes mellitus, anxiétu a depresiu s prevalenciou 20,2 %, kardiálne arytmie, ochorenia štítnej žľazy a malígne nádorové ochorenia.

Baty analyzoval príčiny hospitalizácií vo Švajčiarsku v rokoch 2002–2010. Z celkového počtu hospitalizovaných pacientov bolo vo Švajčiarsku 2,6 % pacientov hospitalizovaných s diagnózou CHOCHP. Z uvedeného počtu bola CHOCHP ako hlavná príčina hospitalizácie u 21 % hospitalizovaných. Z nich bolo 64 % mužov, pričom ich stredný vek bol 73 rokov. Pacienti s diagnózou CHOCHP mali oproti zodpovedajúcej kontrolnej skupine viac komorbidít v pomere 7 : 3, boli v porovnaní s kontrolnou skupinou častejšie rehospitalizovaní, mali dlhšiu hospitalizačnú dobu (9 dní : 5 dňom) a mali vyššiu nemocničnú úmrtnosť (5,9 %) oproti kontrolnej skupine, u ktorej bola 3,4 %. Autori uvádzajú, že súčasné výskumy podporujú hypotézu, že kľúčovým spojidlom medzi CHOCHP a komorbiditami je chronický systémový zápalový proces (schéma 2) [6].

Metabolický syndróm, diabetes mellitus

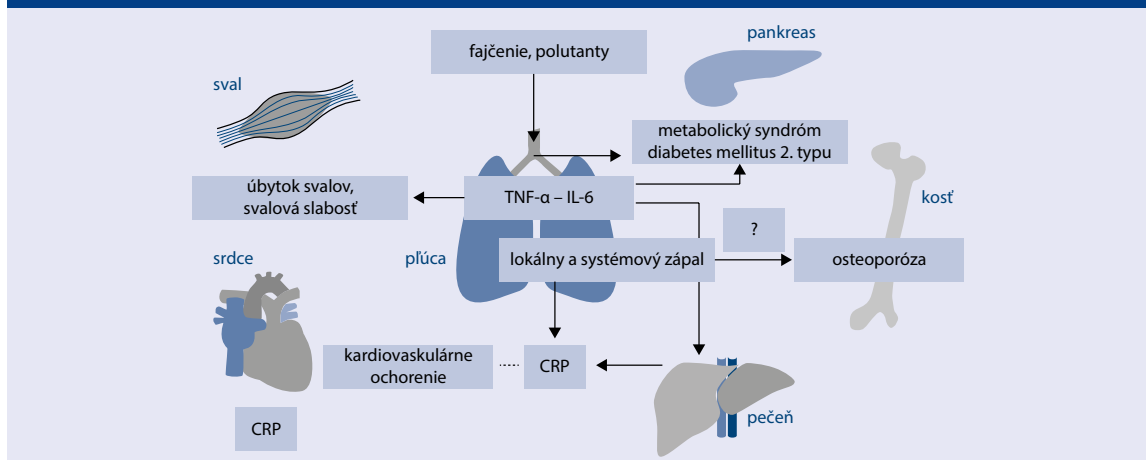
Metabolický syndróm sa definuje ako nenáhodný spoločný výskyt porúch metabolizmu cukrov, zahŕňajúci hraničnú glykémiu nalačno a narušenú glukózovú toleranciu, ako aj centrálnej obezity, dyslipidémie s charakteristickým zvýšením hladiny triacylglycerolov, spolu

so zníženou hladinou HLD lipoproteínov s vyššou denzitou a artériovej hypertenzie, ktoré sa podieľajú na zvýšenom riziku diabetes mellitus 2. typu a závažných kardiovaskulárnych chorôb, predovšetkým ischemickej choroby srdca [11].

Podľa výsledkov veľkého množstva prác sa nadváha a obezita vyskytuje spoločne s CHOCHP relatívne často. Zníženie fyzickej aktivity u pacientov s CHOCHP prispieva k rozvoju obezity a závažný je aj systémový zápal, ktorý je prítomný u pacientov. Miesto vzniku systémového zápalu pri CHOCHP je stále nejasné. Jednou zo skúmaných alternatív je úloha tukového tkaniva v tomto procese. Zistilo sa, že tukové tkanivo je potentným producentom prozápalových cytokínov IL6 a TNF α , ktoré sú často detekované vo zvýšenej miere v sére pacientov s CHOCHP. V práci P. Skybu z pracoviska v Košiciach sa zistili zvýšené hodnoty expresie IL6, TNF α a CD68 a zároveň rozvoj inzulinovej rezistencie u obeznych pacientov s CHOCHP, kým kachectickí pacienti mali zachovanú inzulinovú senzitivitu [7,12]. Koexistencia metabolického syndrómu a chronickej obštrukčnej choroby pľúc je prekvapivo častá. Významnú úlohu v diagnostike a liečbe zohráva metabolický syndróm ako ochorenie asociované so subklinickým zápalom, kedy dochádza k zvýšenej expresii povrchových adhézných molekúl endotelovými bunkami, ktorá stimuluje adhéziu neutrofilov k endotelu a k spusteniu kaskády zápalových reakcií v cievnej stene. Watz et al uvádzajú, že výskyt metabolického syndrómu existuje takmer u polovice pacientov (47,5 %) v rôznych štádiách CHOCHP a chronickej bronchitídy [13]. Pre tak vysoké percento spoločného výskytu sa ponúka hľadať vysvetlenie v spoločných rizikových faktoroch, ako je fajčenie a príčiny vyplývajúce z nesprávneho životného štýlu, a v spoločných patomechanizmoch, ako je systémový zápal.

Prevalencia komorbidít stúpa so závažnosťou ochorenia. V práci Decamera [14] sa uvádza, že iba u 16 % pacientov nebola diagnostikovaná žiadna z hlavných komorbidít. U 66 % pacientov bola diagnostikovaná arteri-

Schéma 2. Mechanizmus vzniku chronického systémového zápalového procesu. Upravené podľa [8]



álna hypertenzia, u 44 % ischemická choroba srdca a u 16 % diabetes mellitus 2 typu. Komorbidity majú výrazný vplyv na kvalitu života a zvyšujú CAT skóre v priemere o 4,8 bodu, čo má klinický a štatistický význam. Je dokázané, že adekvátna liečba komorbidít významne zlepšuje prognózu pacientov s CHOCHP.

Diabetes mellitus je chronický metabolický syndróm porušeného metabolizmu glukózy, ktorý zahŕňa absolútnu alebo relatívnu (inzulínovú rezistenciu) poruchu sekrécie inzulínu, prípadne obidve poruchy. Hlavným znakom je hyperglykémia. Porušené metabolické procesy, ktoré postihujú sacharidy, tuky a bielkoviny, vedú k vývoju chronických mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií, vrátane orgánovo špecifických degeneratívnych procesov [15].

Diabetes mellitus 2 typu sa u pacientov s CHOCHP vyskytuje 1,5-krát častejšie ako v bežnej populácii [16]. Za príčinu spoločného výskytu DM a CHOCHP je považovaný hlavne systémový zápal, hypoxia a liečba systémovými kortikosteroidmi. Príčina nie je celkom objasnená a nedá sa vysvetliť len vplyvom terapie inhaláčnými alebo systémovými kortikosteroidmi, pretože aj pacienti s ľahkou CHOCHP, ktorí neužívali steroidy, majú diabetes mellitus častejšie. Je zaujímavé, že pacienti s bronchiálnou astmou napriek dlhodobému užívaniu už uvedenej liečby nemajú vyššie riziko vzniku diabetu, čo pravdepodobne súvisí s rozdielnym typom zápalu [9]. Liečba diabetu a CHOCHP sa riadi platnými odporúčaniami, avšak nie je žiaduce dosiahnuť BMI pod 21 kg/m² (GOLD).

Závažnosť problematiky komorbidít u CHOCHP potvrdzujú viaceré literárne zdroje. V práci Benčovej et al [17] pri súbore 994 pacientov hospitalizovaných s diagnózou CHOCHP, malo koexistenciu s metabolickým syndrómom 45,15 % pacientov, ktorá lineárne rástla s vyšším štádiom ochorenia. Metabolické ochorenia, najmä diabetes mellitus, sú v našej populácii ochoreniami so stále stúpajúcim trendom, čo sa odzrkadilo aj v tomto súbore, metabolické ochorenia sú v poradí na 4 mieste. Bolton et al však zistili v porovnaní so zdravými ľuďmi vyššiu inzulínovú rezistenciu aj u nehypoxemických pacientov s CHOCHP, ktorá bola spojená so známami systémového zápalu.

Záver

„Obrovské množstvo ľudí na svete je ohrozené chronickými chorobami, ako sú choroby srdca, cieвне mozgové príhody, rakovina, chronické respiračné choroby a diabetes“, povedal dr. LEE Jong-wook, generálny riaditeľ WHO v roku 2003.

Na zvýšenom počte chronických ochorení sa podieľa veľmi veľa faktorov. Chronická obštrukčná choroba pľúc je dnes charakterizovaná ako ochorenie dýchacích ciest, ktoré je spojené s multisystémovým postihnutím hlavne kardiovaskulárneho, metabolického a endokrinného systému. Extrapulmonálne prejavy a komorbidity CHOCHP výrazne zhoršujú prognózu pacientov. Preto starostlivosť o pacientov s CHOCHP si vyžaduje interdisciplinárny prístup a úzku medziodborovú spoluprácu, aby u každého pacienta s metabolickým syndrómom bola zameraná pozornosť na súčasný výskyt chronickej obštrukčnej choroby pľúc.

Literatúra

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2014. Dostupné z WWW: <<http://www.goldcopd.org>>.
2. Fletcher C, Peto R. The natural of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1(6077): 1645–1648.
3. Drugdová M, Krišťufek Peter, Majer Ivan et al. Chronická obštrukčná choroba pľúc: národné smernice pre prevenciu a terapiu. Slovenská pneumologická a ftizeologická spoločnosť. Bratislava 2011. ISBN 978–80–88866–98–5.
4. GOLD 2011. National Heart, Lung and Blood Institute and World Health Organization. Global initiative for chronic obstructive lung disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Dostupné z WWW: <www.goldcopd.org>.
5. Vondra V, Malý M. Chronická komorbidita u chronické obštrukčnej pľúcnej nemoci. *Stud Pneumol Phthiseol* 2008; 68(5): 199–207.
6. Baty F, Putora PM, Isenring B et al. Comorbidities and burden of COPD: a population based case-control study. *PLoS ONE* 2013; 8(5): e63285. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063285>>.
7. Skyba P, Ukropec J, Pobeha P et al. Metabolic Phenotype and Adipose Tissue Inflammation in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 173498. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2010/173498>>.
8. Fabbry LM, Luppi F, Beghé B et al. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31(1): 204–212. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00114307>>.
9. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33(5): 1165–1185. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.0012800>>.
10. García-Olmos L, Alberquilla A, Ayala V et al. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease in family practice: a cross sectional study. *BMC Fam Pract* 2013; 14:11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2296-14-11>>.
11. Galajda P. Metabolický syndróm, kardiovaskulárne a metabolické riziká. *Via Practica* 2007; 4(Suppl 4): 5–9.
12. Bolton CE, Evans M, Ionescu AA et al. Insulin resistance and inflammation – A further systemic complication of COPD. *COPD* 2007; 4(2): 121–126.
13. Watz H, Waschki B, Kirsten A et al. The Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Bronchitis and COPD Fragnency and Associated Consequences for Systemic Inflammation and Physical Inactivity. *Chest* 2009; 136(4): 1039–1046. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-0393>>.
14. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med* 2013; 1(1): 73–83. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(12\)70060-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(12)70060-7)>.
15. Mokáň M, Martinka E, Galajda P. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. P+M: Turany 2008. ISBN 178–80–969713–9–8.
16. Mannino DM, Thorn D, Swensen A et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 962–969. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00012408>>.
17. Benčová A, Antošová M, Kocan I et al. Komorbidity a chronická obštrukčná choroba pľúc. *Stud Pneumol Phthiseol* 2014;74(2): 65–73.

prof. MUDr. Eva Rozborilová, CSc.

✉ rozborilova@jfmmed.uniba.sk

Klinika pneumológie a ftizeológie Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

www.jfmmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 1. 7. 2016

Prijaté po recenzii 25. 7. 2016