

# Társbetegségek előfordulása krónikus obstruktív bronchopneumopátiás pacienseknél

Hubatsch Mihaela<sup>1</sup>, Kikeli Pál István<sup>1,2</sup>, Preg Zoltán<sup>1</sup>, László Mihály Imre<sup>3</sup>, Ene Laurențiu<sup>4</sup>,  
Germán Salló Márta<sup>2</sup>, Bálint Szentendrey Dalma<sup>1</sup>, Bocicor Andrea<sup>1</sup>

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, <sup>1</sup>Családdorvosi Tanszék, <sup>2</sup>Belgyógyászati Tünettan Tanszék,

<sup>3</sup>Procardia Orvosi Társaság, <sup>4</sup>Marosvásárhelyi Sürgősségi Kórház, Belgyógyászati Klinika

## Prevalența comorbidităților la pacienții cu bronchopneumopatie cronică obstructivă

În concepția modernă, bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este o boală sistemică, în care, datorită sindromului inflamator cronic, atingerea este pluriorganică. Scopul lucrării a fost evaluarea comorbidităților la pacienții cu BPOC în ambulatoriul de cardiologie Procardia, folosind baza de date Medprax. Am identificat 9659 pacienți (4472 bărbați și 5187 femei) cu vârste  $\geq 30$  ani, înregistrați între 01.01.2000 și 01.02.2010. Prevalența globală a BPOC a fost de 5,17% (384 bărbați și 116 femei). BPOC a fost identificată ca un factor de risc semnificativ pentru evenimente cardiovasculare, comparativ cu pacienții fără BPOC, în rândul ambelor sexe: cardiopatie ischemică (risc relativ(RR)=1,8), fibrilație atrială (RR=2,3) și insuficiență cardiacă (RR=2,7). Asocierea cu diabetul zaharat tip 2 a fost extrem de semnificativă doar în rândul bărbaților cu BPOC. Asociere semnificativă cu osteoporoza (RR=2,9) a fost găsită numai la femei. Cancerul pulmonar este semnificativ asociat cu BPOC numai la bărbați. Rezultatele noastre indică faptul că BPOC este un factor de risc pentru aceste comorbidități, cu excepția tulburărilor depresive.

*Cuvinte cheie:* BPOC, cardiopatie ischemică, insuficiență cardiacă, osteoporoză, cancer pulmonar

## Comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is increasingly recognized as a respiratory disease with an important systemic component. We explored the Medprax database containing data from Procardia cardiology ambulatory care in order to obtain rates of comorbidities in COPD patients. We identified 9,659 patients (4472men and 5187women) over 30 years, registered between 01.01.2000 and 01.02.2010. The overall prevalence of COPD was 5.17% (384men and 116women). Compared to non-COPD patients, COPD was found to be a significant risk factor in both sexes for cardiovascular events: ischemic heart disease (relative risk (RR)=1,8), atrial fibrillation (RR=2,3) and heart failure (RR=2,7). Association with diabetes mellitus type 2 was extremely significant ( $P < 0.0001$ ) in COPD men. Significant correlation with osteoporosis (RR=3.1) was found only in women. Lung cancer was found only in COPD men with an extremely significant prevalence (RR=4.9). Our results indicate that COPD is a risk factor for these comorbidities, with the exception of depressive disorders.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease, ischemic heart disease, heart failure, osteoporosis, lung cancer

Orvostudományi Értesítő, 2010, 83 (1): 39-43

www.orvtudert.ro

A krónikus obstruktív bronchopneumopátia (COPD) főleg az idős korosztályt érintő jelentős morbiditást és mortalitást okozó kórkép. Modern megközelítésben patogenezisét tekintve a COPD nem csak a tüdőkre lokalizáló krónikus gyulladásos megbetegedés, amely idővel a tüdőfunkció beszűküléséhez vezet, hanem egy szisztémás gyulladással járó kórkép, amely egy időben más szervrendszereket is érint [1].

A COPD legfrissebb meghatározása mely a GOLD (*Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD*) [19] szakmai irányelv 2009-ben aktualizált változatában jelent meg, azt tartalmazza, hogy: „a COPD tünetei, funkcionális rendellenességei és komplikációi részben a tüdőszövetben zajló gyulladás és az ebből származó patológia alapján magyarázhatóak. Ezek a változások jelentős extrapulmonalis vagy szisztémás következményekkel járhatnak, amelyek hozzájárulnak betegek állapotának a súlyosbodásához.”

A COPD-ben, a társbetegség fogalmának a meghatározása még vitatott, egyes vélemények szerint a COPD

-hez társuló patológia lehet közvetett következménye a COPD-nek (ischaemiás szívbetegség, tüdőcarcinoma és osteoporosis), lehet a közös kockázati tényezők hatásának eredménye (dohányzás), illetve lehet a fiziológiás öregedési folyamat kapcsán társuló komorbiditás (reumás betegségek, cukorbetegség, magas vérnyomás). Mivel egyre több bizonyíték szól a COPD [15] és más krónikus gyulladásos kórképek (metabolikus szindróma, 2-es típusú diabétesz, [6,12] szív- és érrendszeri betegségek [2]) halmozódása mellett, egyesek javasolták egy „krónikus szisztémás gyulladásos szindróma” meghatározását, amely magába foglalná a krónikus gyulladás kapcsán kialakuló társult patológiát.

Függetlenül a patogenetikai mechanizmusoktól, több tanulmány igazolta a COPD és a kardiovaszkuláris betegségek társulását [23, 10, 20]. Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2006-os, pitvarfibrilláció kezelési irányelvei már megemlíti a supraventricularis ritmuszavarok nagyobb gyakoriságát a COPD-s betegek körében [9], amelyeket leginkább a COPD fellángolása során észleltek. Ugyanakkor bebizonyosodott, hogy a metabolikus szindróma gyakoribb az előrehaladott COPD-s betegek körében, az azonos nemű és életkorú kontrollcsoportokhoz viszonyítva [17]. A depresszió, a szorongás és a

Dr. Hubatsch Mihaela

540559 Marosvásárhely - Târgu Mureș

Înfrățirii utca 11/36

e-mail: hubatschm@yahoo.fr

csonttritkulás is gyakori az időskorú COPD-s betegeknel, komolyan befolyásolva az életminőséget. A tüdő rosszindulatú daganatai is szorosan összefüggnek a COPD-vel. A COPD jelenléte, mint független kockázati tényező, 2-5 szörösevel emeli a tüdődaganatok előfordulását, a normális spirometriával rendelkező dohányosok csoportjához képest [22].

Dolgozatunk célja a krónikus obstruktív bronchopneumopatiás betegek társbetegségeinek elemzése, különös tekintettel a kardiovaszkuláris komorbiditásokra egy ambuláns kardiológiai rendelő beteganyagában.

## Anyag és módszer

Felmérésünk a marosvásárhelyi Procardia ambuláns kardiológiai rendelő Medprax elektronikus adatbázisának feldolgozásán alapul. A Medprax elektronikus adatbázis helyi szinten kifejlesztett rendszer, amelyet úgy terveztek, hogy teljesítse az integrált egészségügyi rendszer követelményeit. A rendszer lehetővé teszi a betegek adatainak áramlását a családorvosi rendelő, szakorvosi ambulancia és kórházi rendszer között, valamint lehetővé teszi komplex statisztikai elemzések elvégzését [11]. Adatbázisunk a rendelőben folyó ambuláns rendelés adatainak rögzítéséből származik. Minden betegnél adatlap tartalmazza a demográfiai adatokat, a felállított diagnózisokat (kódolva a X. Betegségek Nemzetközi Osztályozása szerint), a klinikai és paraklinikai eredményeket, valamint az előírt gyógyszereket.

Adatbázisunkban 9659, 30 évnél idősebb betegnél (4472 férfi és 5187 nő) adatait tároltuk (2000. január 1. - 2010. február 1. közötti bejegyzések). A COPD előfordulása a betegek körében 5,17% volt (384 férfi, 116 nő). A vizsgált betegek 82,2%, 60 éves volt vagy annál idősebb a COPD diagnosztizálásakor. Betegeinket a COPD

jelenléte alapján két csoportra osztottuk COPD-s és nem COPD-s csoportra.

Összehasonlítottuk a kardiovaszkuláris betegségek (ischaemiás szívbetegség (ISZB), pitvarfibrilláció, szívelégtelenség), a cukorbetegség, csonttritkulás, depresszió, tüdődaganatok előfordulási valószínűségét a két csoportban. A COPD és a komorbiditások közötti kapcsolat statisztikai elemzéshez a Fisher-féle egzakt tesztet, illetve a chi-négyzet próbát használtuk. A konfidencia intervallumokat 95%-os szinten számítottuk. A szignifikancia küszöböt a  $p$  érték 0,05 alatti szintjén határoztuk meg. A statisztikai feldolgozásokat a GraphPad InStat 3,06 program segítségével végeztük el [www.graphpad.com](http://www.graphpad.com)

## Eredmények

A társbetegségek előfordulási arányát az **1. táblázat** mutatja be.

A COPD jelentősen emelte a szív-érrendszeri megbetegedések (ischaemiás szívbetegség, pitvarfibrilláció, szívelégtelenség) együttes előfordulásának valószínűségét a nem COPD-s csoporthoz viszonyítva, úgy férfiaknál, mint nőknél. A COPD és cukorbetegség társulása erősen szignifikáns férfiaknál, viszont nőknél adataink nem igazolták a cukorbetegség gyakoribb előfordulását. Szignifikáns társulás mutatható ki nőknél az osteoporosis és a COPD jelenléte között. Rosszindulatú tüdődaganatot nem találtunk csak a férfi COPD-s betegeknel. A depresszió és a COPD közti kapcsolatot adataink alapján nem tudtuk igazolni. A statisztikai elemzés eredményeit részletesen a **2. táblázatban** mutatjuk be.

**1. táblázat.** A COPD-s (krónikus obstruktív bronchopneumopátia) és nem COPD-s betegek társbetegségei

	COPD-s betegek (n=500)		nem COPD-s betegek (n=9159)	
	Esetszám	%	Esetszám	%
Férfi	384	76,8	4088	44,63
Nő	116	23,2	5071	55,36
Ischaemiás szívbetegség	296	59,2	2944	32,14
Pitvarfibrilláció	91	18,2	697	7,61
Szívelégtelenség	255	51,00	1721	18,79
2-es típusú cukorbetegség	75	15,00	846	9,24
Csonttritkulás	20	4,00	273	2,98
Rosszindulatú tüdődaganatok	7	1,4	28	0,3
Depresszió	13	2,6	371	4,05

**2. táblázat.** A társbetegségek előfordulása a COPD-s (krónikus obstruktív bronchopneumopátia) és a nem COPD-s pacienseknél relatív rizikó, konfidencia intervallum és a P érték az össz (Ö) páciensekre számítva, illetve lebontva férfiakra (F) és nőkre (N).

Társbetegség (Esetek száma)	COPD betegek			Nem COPD betegek			Relatív rizikó			95% konfidencia intervallum			P érték		
	Ö	F	N	Ö	F	N	Ö	F	N	Ö	F	N	Ö	F	N
ISZB	296	228	68	2944	1276	1668	1,84	3,25	2,91	1,7-1,9	2,6-3,9	2,0-4,1	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Pitvarfibrilláció	91	67	24	697	325	372	2,39	2,40	3,23	1,9-2,9	1,8-3,0	2,0-5,0	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Szívelegtelen-ség	255	198	57	1721	723	998	2,71	4,54	3,89	2,4-2,9	3,7-5,4	2,7-5,5	<0,0001	<0,0001	<0,0001
2-es típusú cukorbetegség	75	60	15	846	403	443	1,64	1,75	1,57	1,3-2,0	1,3-2,2	0,9-2,6	<0,0001	<0,0001	<0,13
Csontritkulás	20	2	18	273	3	270	1,32	5,08	3,19	0,8-2,0	0,8-2,0	1,9-5,2	<0,24	<0,06	<0,0001
Tüdődaganat	7	7	0	28	15	13	4,58	4,08	0	2,0-10,4	2,1-7,5	∞-∞	<0,0003	<0,0002	<0,58
Depresszió	13	9	4	371	83	288	0,64	1,24	0,6	0,3-1,1	0,6-2,3	0,2-1,6	<0,13	<0,63	<0,40

## Megbeszélés

Nincs általánosan elfogadott konszenzus a társbetegség fogalmának meghatározásáról. Jelen dolgozatunkban, a társbetegséget a következőképpen értelmeztük: „egy vagy több különböző betegség együttes jelenléte, függetlenül attól, hogy a társbetegségek ok-okozati kapcsolatban állnak-e vagy sem a COPD-vel, illetve ennek természetes evolúciójához sorolhatók, vagy sem” [24].

A COPD és a szív-érrendszeri megbetegedések társulását több tanulmány kimutatta. Ma még nem teljesen világosak azok a mechanizmusok amelyek a COPD társulását okozzák a szív-érrendszeri betegségekkel. A dohányzás egy közös kockázati tényezője mindkét betegségnek, de egyre több bizonyíték szól amellett, hogy a COPD és a szív-érrendszeri betegségek társulása független a klasszikus kockázati tényezőktől. Több kutató sugallja a szisztémás gyulladás szerepét a COPD-ben, hogy megmagyarázzák a szív-érrendszeri magas morbiditás előfordulását [21]. Mind a szisztémás gyulladás, mind az endothelialis diszfunkció az érlemezés kulcsmechanizmusai, és azon betegek, akik szisztémás gyulladással társuló betegségekben szenvednek magasabb morbiditási és mortalitási kockázattal kellene rendelkezzenek [16]. Figyelembe véve, hogy a szisztémás gyulladás a COPD-s betegek általános jellemzője, még az enyhe és középsúlyos stádiumokban is, a COPD hozzájárulhat a szív-érrendszeri betegségek morbiditásának és mortalitásának növekedéséhez [13].

A közelmúltban jelent meg egy longitudinális retrospektív tanulmány, amely a kanadai Saskatchewan orvosi adatbázisának alapján, vizsgálta a COPD-s betegek szív-

érrendszeri eseményeinek előfordulását: kórházi beutalások és a szív-érrendszeri elhalálozások számát [4, 5]. Ez a tanulmány igazolta, hogy a szív-érrendszeri betegségek aránya emelkedett a COPD-s betegeknél. A tanulmányban a követett társbetegségekre a következő odds ratio (OR) értékeket észleltük (COPD-s betegek szemben a nem COPD-s csoporttal) ritmuszavarok OR-1,76, angina pectoris OR-1,61, szívinfarktus OR-1,61, pangásos szívelégtelenség OR-3,84 és agyvérzés OR-1,11. Saját adataink szintén a kardiovaszkuláris megbetegedések és a COPD előfordulása közti összefüggést támasztották alá.

Egyes tanulmányok arra utalnak, hogy a COPD és a metabolikus szindróma patogenézisében egyaránt döntő szerepet játszik a szisztémás gyulladás [12]. Ezt a hipotézist támasztja alá az a megállapítás is, hogy a metabolikus szindróma gyakoribb az előrehaladott COPD-s betegek körében a hasonló korú és nemű nem COPD-s betegcsoporthoz viszonyítva [17]. Ezt a feltevést nem igazolta a legutóbbi három populációs felmérés egyike sem [14,18,8]. Saját vizsgálatunkban, szoros összefüggést találtunk a 2-es típusú cukorbetegség és a COPD előfordulása között férfiak esetében. Nőknél viszont ugyanez az összefüggés nem volt igazolható. Jelenleg tehát még ellentmondásos a COPD és a metabolikus szindróma közös etiológiájának a kérdése.

Tanulmányunkban tüdődaganat csak a COPD-s férfiak csoportjában volt kórismézve. Férfiaknál a daganatos betegség előfordulása szignifikánsan gyakoribb a COPD jelenlétében, a nem COPD-s betegekhez viszonyítva. Érdekes, hogy a tüdődaganatos nőknek nem volt társult COPD-jük, és az életkor nem látszik befolyásolni a daga-

natképződés kockázatát. Léteznek újabb adatok, amelyek szerint a krónikus gyulladás jelentős szerepet játszhat a tüdődaganat patogenezisében. Ezt támasztják alá, különböző kutatások, melyek kimutatják, a krónikus gyulladásnak kiemelkedő szerepét a daganatok patogenezisében [13].

Jelentős összefüggést a csontritkulással csak a COPD-s nőknél találtunk. Más tanulmányokhoz képest, a COPD hatása a depressziós zavarokra nem volt megfigyelhető, a tanulmányozott COPD nélküli csoporthoz képest [3]. A depresszió, a szorongás és a csontritkulás ugyancsak gyakori bántalom a COPD-s idős betegek körében, ezek a tényezők komolyan érintik az életminőségüket. Az idős COPD-s betegek menedzsmentje multidiszciplináris megközelítést igényel. A betegek tápláltsági állapotát és a mentális státusz felmérését párhuzamosan el kellene végezni, a kardiopulmonális tartalékok funkcionális felmérése mellett. A társult betegségeket együttesen kellene értékelni és kezelni ahhoz, hogy maximális terápiás előnyt tudjunk elérni.

Társbetegségek a COPD-s betegeknél igen gyakoriak: legalább egy társult betegség jelen lehet a betegek 84%-ánál, és befolyásolhatja a paciensek életminőségét, valamint a COPD kezelését [7]. A társbetegségek menedzsmentje nehéz COPD jelenlétében, mert ezek súlyosbítják a COPD-hez kapcsolódó tüneteket és bonyolítják az esetek menedzsmentjét. Ennek ellenére, a bizonyítékokra alapuló kezelési és kórismézési útmutatók mindaddig nagyrészt figyelmen kívül hagyták a társbetegségek szerepét [25].

## Következtetések

A COPD jelenléte fontos kockázati tényező a kardiovaszkuláris betegségek megjelenésének mindkét nemnél.

A cukorbetegség és a tüdőrák kialakulásában a COPD kockázati szerepe férfiaknál volt igazolható.

A csontritkulás társbetegségként való megjelenése COPD-s nőknél volt szignifikánsan magasabb.

A depresszió és a COPD közti kapcsolatot adataink alapján nem tudtuk igazolni.

A COPD komorbiditásainak felismerése és ezek tudatos keresése javítani fogja a COPD-s paciensek kezelésének hatékonyságát.

## Irodalom

1. Agusti A., Soriano J.B. – *COPD as a systemic disease*. *Copd*. 2008; 5(2): 133-138.
2. Agusti A.G.N., Noguera A., Sauleda J. et al. – *Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease*. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-360.
3. Cazzola M., Bettoncelli G., Sessa E. et al. – *Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Respiration*. 2010 Feb 4. [Epub ahead of print].
4. Curkendall S.M., DeLuise C., Jones J.K. et al. – *Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients*. *Ann Epidemiol*. 2006; 16(1): 63-70.
5. Curkendall S.M., Lanes S., de Luise C. et al. – *Chronic obstructive pulmonary disease severity and cardiovascular outcomes*. *Eur J Epidemiol*. 2006; 21(11): 803-813.
6. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. – *The metabolic syndrome*. *Lancet* 2005; 365: 1415-1428.
7. Ferrer M., Alonso J., Morera J. – *Chronic obstructive pulmonary disease stage and health-related quality of life*. *The Quality of Life of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Study Group*. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1072-1079.
8. Fimognari F.L., Pasqualetti P., Moro L. et al. – *The association between metabolic syndrome and restrictive ventilatory dysfunction in older persons*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 760-765.
9. Fuster V., Ryden L.E., Cannom D.S. et al. – *ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society*. *Europace*. 2006; 8(9): 651-745.
10. Johnston A.K., Mannino D.M., Hagan G.W. et al. – *Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort*. *Thorax*. 2008; 63(7): 599-605.
11. Kikeli P., Kikeli Sz., Gál B. et al. – *Medprax – Database for an integrated Health Care System A XII-a Sesiune Științifică a Muzeului Ardelean, Târgu Mures, 2002, Vol. Rezumate P.15*.
12. Lam B.H., Jordan R.E., Jiang C.Q. et al. – *Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study K*, *Eur Respir J* 2010; 35: 317-323.
13. Lee G., Walser T.C., Dubinett S.M. – *Chronic inflammation, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer*. *Current opinion in pulmonary medicine*, 2009, 15/4(303-7): 1531-6971.
14. Lin W.Y., Yao C.A., Wang H.C. et al. – *Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults*. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 1654-1661.
15. MacNee W. – *Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease*. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 50-60.
16. Mannino D.M., Watt G., Hole D. et al. – *The natural history of chronic obstructive pulmonary disease*. *Eur Respir J* 2006; 27: 627-643.

17. Marquis K., Maltais F., Duguay V. et al. – *The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. J Cardiopulm Rehabil 2005; 25: 226-232.
18. Nakajima K., Kubouchi Y., Muneyuki T. et al. – *A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome*. Chest 2008; 134: 712-718.
19. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. et al. – *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary*. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 532-555.
20. Rodriguez-Roisin R., Soriano J.B. – *Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease*. Proceedings of the American Thoracic Society. 2008; 5(8): 842-847.
21. Sevenoaks M.J., Stockley R.A. – *Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity—a common inflammatory phenotype?* Respir Res 2006; 7:70.
22. Sherman C.B. – *Health effects of cigarette smoking*. Clin Chest Med 1991; 12: 643-658.
23. Sin D.D., Man S.F. – *Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease*. Can J Physiol Pharmacol. 2005; 83(1): 8-13.
24. Soriano J.B., Sauleda J. – *How the COPD patient should be assessed for comorbidities*. In: Rennard S.I., Rodríguez-Roisin R., Huchon G., Roche N. editors. – *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease*, 2nd ed. New York: Informa Healthcare, 2007, pp. 211-238.
25. van Weel C., Schellevis F.G. – *Comorbidity and guidelines: conflicting interests*, Lancet 2006, 367: 550-551.