

ΧΑΠ και συνοσηρότητες

**Πέτρος Μπακάκος¹,
Κωνσταντίνος Κωστίκας²,
Στέλιος Λουκίδης¹**

¹Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Αθηνών -Συντακτική ομάδα Πνεύμων
²Πνευμονολόγος -Συντακτική ομάδα Πνεύμων

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια συχνή νόσος που προσβάλλει το 4-9% των ενηλίκων και κατατάσσεται στις πέντε συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως^{1,2}. Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από πτωχά αναστρέψιμο περιορισμό της ροής του αέρα που είναι συνήθως προοδευτικός και σχετίζεται με μια ανώμαλη φλεγμονώδη απάντηση του πνεύμονα σε ενοχλητικά σωματίδια ή αέρια και κυρίως τον καπνό του τσιγάρου³.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η ΧΑΠ εμφανίζει τόσο τοπικές όσο και συστηματικές επιδράσεις. Ο ακριβής μηχανισμός των συστηματικών αυτών επιδράσεων δεν είναι γνωστός, αλλά πιστεύεται πως σχετίζεται με αυξημένη συστηματική φλεγμονή και οξειδωτικό στρες⁴. Η προέλευση της συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ δεν είναι σαφής αλλά πιθανότατα είναι πολυπαραγοντική. Δυνητικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν το κάπνισμα, το «ξεχείλισμα» της πνευμονικής φλεγμονής στη συστηματική κυκλοφορία, την ενεργοποίηση φλεγμονωδών κυττάρων κατά τη διέλευσή τους από τον φλεγμαίνοντα πνεύμονα, την πνευμονική υπερδιάταση, την ιστική υποξία, τη δυσλειτουργία των σκελετικών μυών και/ή την ανώμαλη απάντηση του μυελού των οστών⁴.

Ο καπνός του τσιγάρου δεν προκαλεί μόνο φλεγμονή των αεραγωγών και του παρεγχύματος αλλά και συστηματική φλεγμονή, συστηματικό οξειδωτικό στρες και ενδοθηλιακή δυσλειτουργία. Οι επιδράσεις αυτές του καπνίσματος μπορεί να συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών νοσημάτων, μεταβολικών διαταραχών και νεοπλασιών που προκαλούνται από τον καπνό του τσιγάρου σε συνδυασμό με ή χωρίς άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η υπερλιπιδαιμία, παχυσαρκία, καθιστική ζωή και αυξημένη αρτηριακή πίεση. Παρά το γεγονός ότι ο καπνός του τσιγάρου είναι ένας καλά αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου τόσο για τη ΧΑΠ όσο και για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, έχει πρόσφατα δειχθεί ότι τα τελευταία είναι πιο συχνά σε καπνιστές που έχουν αναπτύξει ΧΑΠ⁵.

Η ΧΑΠ συνδυάζεται επίσης συχνά με αρκετές συνοσηρότητες. Παραδοσιακά, η συνοσηρότητα ορίζεται ως η νόσος που συνυπάρχει με την νόσο που μας ενδιαφέρει. Στη ΧΑΠ ο ορισμός αυτός είναι κάπως προβληματικός αφού συγκεκριμένα συνυπάρχοντα νοσήματα μπορεί να είναι συνέπεια ή να έχουν αιτιολογική συσχέτιση με την υποκείμενη ΧΑΠ. Οι πιο συνήθεις συνοσηρότητες για τη ΧΑΠ είναι η αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιακή νόσος, καρκίνος, οστεοπόρωση, κατάθλιψη και αναιμία. Οι συνοσηρότητες της ΧΑΠ πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται το κοινωνικό και οικονομικό φορτίο που αποδίδεται στη

Αλληλογραφία:

Πέτρος Μπακάκος
Κόνωνος 11
Παγκράτι, Αθήνα
Τηλ.: 210 7763452, Fax: 210 7770423
E-mail: petros44@hotmail.com

νόσο και είναι ξεκάθαρο ότι επηρεάζουν πολλαπλά την έκβαση της ΧΑΠ⁶. Οι ασθενείς με ΧΑΠ συνήθως πεθαίνουν από μη αναπνευστικά αίτια όπως ο καρκίνος ή τα καρδιαγγειακά νοσήματα αν και είναι δύσκολο να καθοριστεί η υποκείμενη αιτία θανάτου σε ασθενείς με πολλαπλά νοσήματα, ειδικά όταν εμπλέκεται ένας κοινός παράγοντας κινδύνου όπως το κάπνισμα. Σε μια πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι σε ασθενείς με ΧΑΠ που ελάμβαναν μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία, οι συνοσηρότητες ήταν ένας παράγοντας που μπορούσε να προβλέψει την συνολική αλλά και την αναπνευστική θνητότητα⁷. Επιπρόσθετα, οι συνοσηρότητες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας στο νοσοκομείο και αποτελούν έναν από τους ισχυρότερους προγνωστικούς δείκτες αυξημένου κόστους για τη ΧΑΠ⁸. Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες αγνοούν το γεγονός ότι οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν συνήθως συνοσηρότητες. Η αυξημένη αναγνώριση του ρόλου των συνοσηροτήτων στη ΧΑΠ κατέστησε την συνολική θνητότητα μια πρωταρχική παράμετρο στην αξιολόγηση νέων θεραπειών. Οι δυο πρόσφατα δημοσιευθείσες μεγάλες μελέτες για τη ΧΑΠ, η TORCH και η UPLIFT είναι τρανά παραδείγματα των αλλαγών που επέφερε η συνειδητοποίηση της ύπαρξης των συνοσηροτήτων.

Μια πρόσφατη ανάλυση δεδομένων από τις ΗΠΑ σε 47 εκατομμύρια εξιτήρια από τα νοσοκομεία από το 1979 έως το 2001 σε ενήλικες >25 ετών, έδειξε ότι ο επιπολασμός και η νοσοκομειακή θνητότητα ήταν υψηλότερες σε όσους είχαν τη ΧΑΠ ως πρωταρχική ή δευτερεύουσα διάγνωση. Ειδικότερα, υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα για πνευμονία, υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια και ενδοθωρακικές νεοπλασίες σχετίστηκε με τη διάγνωση της ΧΑΠ⁹.

Η ΧΑΠ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Ισχυρά επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η μειωμένη FEV₁ είναι δείκτης καρδιαγγειακής θνητότητας. Σε μια μελέτη που περιέλαβε ασθενείς από την NHANES I βρέθηκε ότι ασθενείς με πτωχή πνευμονική λειτουργία έχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας¹⁰. Η συσχέτιση αυτή υποστηρίχθηκε και από άλλες μελέτες όπως την Copenhagen City Heart Study¹¹. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συνδέουν τη ΧΑΠ με την αθηροσκλήρωση, την ισχαιμική καρδιακή νόσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένοι. Εμένουσα συστηματική χαμηλού βαθμού φλεγμονή πιστεύεται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας¹². Υπό φυσιολογικές συνθήκες το ανθρώπινο αγγειακό ενδοθήλιο δεν συγκολλά τα λευκοκύτταρα, φαινόμενο που

αποτελεί το «χτίσιμο» στη γένεση της πλάκας. Ωστόσο, σε κατάσταση φλεγμονής, όπως για παράδειγμα στη ΧΑΠ, το ενδοθήλιο υπερεκφράζει μόρια προσκόλλησης που επιτρέπουν σε κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα να προσκολληθούν σε αυτό και να πυροδοτήσουν φλεγμονώδεις αντιδράσεις¹³. Εκτεταμένη υποκλινική αθηροσκλήρωση έχει βρεθεί σε καπνιστές με απόφραξη αεραγωγών σε σύγκριση με υγιείς καπνιστές και υγιείς μη καπνιστές χωρίς απόφραξη αεραγωγών¹⁴. Η διαταραχή της αγγειακής απάντησης είναι σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και η ενδοθηλιακή λειτουργία φαίνεται ότι διαταράσσεται σοβαρά σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ¹⁵. Έχει δειχθεί ότι η ενδοτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος που σχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με καπνιστές χωρίς ΧΑΠ και υγιείς¹⁶. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η ΧΑΠ οδηγεί σε ενδοθηλιακή δυσλειτουργία που μπορεί να είναι ένας μηχανισμός για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη ΧΑΠ. Επιπρόσθετα, σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η ενδοτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος σχετιζόταν με την παρουσία εμφυσήματος, όπως αυτό εκτιμάται από την αξονική τομογραφία¹⁷. Σε μια πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα σε ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς καρδιαγγειακές συνοσηρότητες η παρουσία εμφυσήματος στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας σχετίστηκε με αυξημένο οξειδωτικό στρες και ινωδογόνο¹⁸. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην καταστροφή του κυψελιδικού τοιχώματος και την ανάπτυξη εμφυσήματος μπορεί να προάγουν τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη ΧΑΠ.

Η θνητότητα από τη ΧΑΠ συνεχίζει να αυξάνεται ενώ αυτή που αποδίδεται στα καρδιαγγειακά νοσήματα φαίνεται να μειώνεται. Αυτό οφείλεται μερικώς στην ευρεία χρήση προφυλακτικών θεραπειών που φαίνεται να ελαττώνουν την καρδιαγγειακή θνητότητα. Συνεπώς, εγείρεται το ερώτημα κατά πόσο η σωστή εφαρμογή τέτοιων θεραπειών θα μπορούσε να έχει παρόμοια επίδραση και στη θνητότητα της ΧΑΠ. Οι στατίνες ενδέχεται να αποτελέσουν μια νέα θεραπευτική επιλογή για τη ΧΑΠ. Αν και χρησιμοποιούνται κυρίως για τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στη θεραπεία του μεταβολικού συνδρόμου φαίνεται να ασκούν τόσο τοπική όσο και συστηματική αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση¹⁹. Η χορήγηση στατινών βρέθηκε να σχετίζεται με βραδύτερο ρυθμό έκπτωσης της FEV₁²⁰. Αυτό υποστηρίχθηκε και από άλλες αναδρομικές μελέτες από μεγάλες βάσεις δεδομένων που έδειξαν ότι οι στατίνες έχουν ευεργετική επίδραση στη θνητότητα των ασθενών με ΧΑΠ²¹. Είναι

απαραίτητες τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες για να αξιολογήσουν τα ανωτέρω ευρήματα προοπτικά και να προσθέσουν ενδεχόμενα μια νέα θεραπεία για αυτούς τους ασθενείς.

Από την άλλη, φάρμακα που παραδοσιακά χρησιμοποιούνται στη θεραπεία αναπνευστικών νόσων μπορεί να έχουν ευεργετικές επιδράσεις στα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ένα ενδιαφέρον εύρημα προέκυψε από μια *post hoc* ανάλυση των δεδομένων της μελέτης EUROSCOP που αφορούσε τα εισπνεόμενα κορτικοειδή, τα οποία αν και δεν ήταν αποτελεσματικά στο να μειώσουν τον μακροχρόνιο ρυθμό έκπτωσης της FEV₁, μείωσαν τη συχνότητα των ισχαιμικών καρδιακών συμβαμάτων σε ασθενείς με ήπια ΧΑΠ²². Αυτό υποστηρίχθηκε και από άλλες αναδρομικές μελέτες²³ υποδεικνύοντας ότι τα εισπνεόμενα κορτικοειδή ελαττώνουν τη συστηματική φλεγμονή σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Υπάρχει σαφής συσχέτιση ανάμεσα στη ΧΑΠ και τον καρκίνο του πνεύμονα ανεξάρτητα από την ενεργό καπνιστική συνήθεια. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η χρόνια φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα. Σε μοριακό επίπεδο, η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-kB φαίνεται να έχει μεγάλη σημασία τόσο για τον καρκίνο όσο και για τη ΧΑΠ. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση του NF-kB στους αεραγωγούς των ασθενών με ΧΑΠ προκαλεί χρόνια φλεγμονή και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα^{24,25}. Η ανάλυση δεδομένων από 5402 ασθενείς από τη μελέτη NHANES I που παρακολούθηθηκαν για 22 χρόνια και περιέλαβαν 113 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα, αποκάλυψε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα και του βαθμού απόφραξης των αεραγωγών²⁶.

Η ΧΑΠ επίσης συνδυάζεται με οστεοπόρωση σε ποσοστό μέχρι 70% των ασθενών και σχετίζεται με πολλαπλούς υποκείμενους μηχανισμούς όπως η κακή διατροφή, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα, η λήψη στεροειδών και η συστηματική φλεγμονή. Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης αυξάνεται στη σοβαρή ΧΑΠ και τόσο η οστεοπόρωση όσο και η οστεοπενία παρατηρούνται σε ασθενείς με χαμηλό δείκτη μάζας σώματος και ελεύθερη λίπους μάζα²⁷. Επιπρόσθετα, η ΧΑΠ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση στους άνδρες²⁸.

Η αναιμία φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παρά-

γοντα κινδύνου για μειωμένη λειτουργική ικανότητα και αυξημένη θνητότητα στη ΧΑΠ^{29,30}. Σε μια αναδρομική ανάλυση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε 683 ασθενείς με ΧΑΠ βρέθηκε αναιμία στο 70% των ασθενών και πολυκυτταραιμία στο 6%³¹.

Η κατάθλιψη αποτελεί μια άλλη συνήθη συνοσηρότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ, ιδιαίτερα εξαιτίας της σοβαρής φυσικής διαταραχής και χρόνιας δύσπνοιας που παρουσιάζουν συχνά αυτοί οι ασθενείς. Οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν κατάθλιψη³². Η θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι σημαντική διότι η κατάθλιψη μειώνει τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών και σχετίζεται με χειρότερη ποιότητα ζωής³³.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΧΑΠ σχετίζονται πτωχά με το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών και αυτό αφενός υποστηρίζεται από ισχυρά δεδομένα, αφετέρου καθιστά αναγκαία μια διαφορετική προσέγγιση. Είναι ξεκάθαρο ότι προγνωστικά εργαλεία που εκφράζουν καλύτερα τις συνοσηρότητες της ΧΑΠ έχουν μεγαλύτερη αξία από τον FEV₁. Ο δείκτης BODE (δείκτης μάζας σώματος, απόφραξη αεραγωγών, δύσπνοια και ικανότητα για άσκηση) είναι ένα πολυδιάστατο εργαλείο που φάνηκε να έχει μεγαλύτερη προγνωστική αξία στη ΧΑΠ σε σχέση με τον FEV₁. Έτσι, ο δείκτης BODE ήταν πιο αποτελεσματικός από τον FEV₁ στην πρόγνωση της συνολικής και της αναπνευστικής θνητότητας των ασθενών με ΧΑΠ³⁴. Αυτό δείχνει ότι είναι σημαντικό να αξιολογούμε σφαιρικά κάθε ασθενή με ΧΑΠ σχετικά με την πρόγνωση της νόσου του, πέρα από την μέτρηση του FEV₁. Αυτή η συνολική εκτίμηση περιλαμβάνει απαραίτητα τις συνοσηρότητες, αφού αυτές παρεμβαίνουν συχνά στο φαύλο κύκλο της δύσπνοιας και της μειωμένης ικανότητας για άσκηση των ασθενών με ΧΑΠ³⁵.

Η αιτιολογική συσχέτιση της ΧΑΠ με αρκετές συνοσηρότητες δεν είναι ξεκάθαρη. Μήπως οι συνοσηρότητες κάνουν τους ασθενείς πιο ευάλωτους στις επιπτώσεις της ΧΑΠ ή μήπως η ΧΑΠ αυξάνει την ευαισθησία στις συνοσηρότητες ή πρόκειται για συνδυασμό και των δύο; Σίγουρα, χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να αποσαφηνιστούν οι δυναμικοί μηχανισμοί και η αιτιολογική σχέση που συνδέουν τη ΧΑΠ με τις συνοσηρότητες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

(Βλέπε αγγλικό κείμενο)

COPD and comorbidities

**Petros Bakakos¹,
Konstantinos Kostikas²,
Stelios Loukides¹**

¹Lecturer, University of Athens, Medical School
- Editorial Board Pneumon

²Chest Physician - Editorial Board Pneumon

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common condition affecting 4-9% of the adult population and ranks among the five most prevalent causes of death worldwide^{1,2}. COPD is characterized by poorly reversible airflow limitation that is usually progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lung to noxious particles or gases, particularly cigarette smoke³.

It is now recognized that COPD has both local and systemic effects. The exact mechanism of these systemic effects is not known, but is believed to be related to enhanced systemic inflammation and oxidative stress⁴. The origin of systemic inflammation in COPD is unclear but it is likely to be multi-factorial. Potential mechanisms include smoking, "spilling-over" of the pulmonary inflammatory response into the systemic circulation, activation of inflammatory cells during their transit through an inflamed milieu in the lungs, lung hyperinflation, tissue hypoxia, skeletal muscle dysfunction, and/or abnormal bone marrow response⁴.

Cigarette smoke does not only cause airway and lung inflammation but also systemic inflammation, systemic oxidative stress and endothelial dysfunction. These effects of smoking may contribute substantially to the development of cardiovascular diseases, metabolic disorders and some cancers induced by smoking in combination with or without other risk factors such as hyperlipidemia, obesity, sedentary life and increased blood pressure. Despite the fact that tobacco smoking is a well recognized risk factor for both COPD and cardiovascular diseases, it has been recently recognized that the latter are more prevalent among smokers who have developed COPD⁵.

COPD is also associated with several comorbidities. Traditionally, comorbidity is defined as a disease coexisting with the primary disease of interest. In COPD this definition is slightly problematic since certain coexisting illnesses may be a consequence or may present a causal association with COPD. The most common comorbidities described in association with COPD are hypertension, diabetes, heart failure, ischaemic heart disease, cancer, osteoporosis, depression and anemia. COPD comorbidities should be considered when estimating the social and economic burden of the disease. These comorbid diseases clearly affect health outcomes in COPD⁶. In fact, COPD patients are thought to mainly die of non-respiratory disorders such as cancer or cardiovascular diseases although it is difficult to determine the underlying cause of death among patients with multiple diseases, especially when a common risk factor such as tobacco use is involved. In a

Correspondence to:

Petros Bakakos
11 Kononos street
Pagrati, Athens, Greece
Tel.: +30 210 7763452, Fax: +30 210 7770423
E-mail: petros44@hotmail.com

recent study, it was shown that in COPD patients treated with long-term oxygen therapy, comorbidities were one of the predictors of all-cause and respiratory mortality⁷. Moreover, comorbidities are associated with a higher risk of hospitalization and are one of the strongest predictors of increased cost in COPD⁸. Clinical practice guidelines seem to ignore the fact that most patients with COPD quite often have additional comorbidities. The increased recognition of the role of comorbidities in COPD has made all-cause mortality a paramount end-point for the evaluation of novel therapies. The two recently published large COPD trials, TORCH (TOwards a Revolution in COPD Health) and UPLIFT (Understanding the Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) are examples of how COPD studies have changed because of comorbidities.

A recent evaluation of the USA National Hospital Discharge Survey analyzed more than 47 million hospital discharges for COPD that occurred in the USA from 1979 to 2001 in adults >25 years of age. The prevalence and in-hospital mortality were greater in hospital discharges with COPD mentioned as a primary or secondary diagnosis versus those that did not mention COPD. Specifically, a higher rate of in-hospital mortality for pneumonia, hypertension, heart failure and thoracic malignancies was associated with a hospital diagnosis of COPD⁹.

COPD is an independent risk factor for cardiovascular disease. Strong epidemiological evidence points to reduced FEV₁ as a marker for cardiovascular mortality. In a longitudinal population-based study including patients from the NHANES I it was shown that patients with poor lung function had the highest risk of cardiovascular mortality¹⁰. This association of decreased lung function and increased cardiovascular mortality is further supported by other studies such as the Copenhagen City Heart Study¹¹. The underlying mechanisms linking COPD to atherosclerosis, ischemic heart disease and stroke are not fully elucidated. Persistent systemic low-grade inflammation is believed to be one of the central events leading to plaque formation¹². Under normal conditions the human endothelium does not support leukocyte adhesion, which is the building block of plaque genesis. However, in an inflammatory state such as COPD, the endothelium over-expresses surface adhesion molecules that allow circulating white blood cells to adhere to damaged endothelial surfaces and accordingly trigger inflammatory reactions¹³. Exaggerated subclinical atherosclerosis has been found in smokers with airflow obstruction compared to control smokers and control non-smokers without airflow obstruction¹⁴. Impaired vascular reactivity is an important

factor in the pathogenesis of cardiovascular disease and endothelial function seems to be significantly impaired in patients with stable COPD¹⁵. It has been shown that arterial wall stiffness which relates to cardiovascular risk is increased in patients with COPD compared to smoking control subjects and healthy subjects¹⁶. These findings suggest that COPD may result in endothelial dysfunction which may be a mechanism for the enhanced cardiovascular risk in COPD. Moreover, in another study systemic arterial wall stiffness was associated with emphysema as assessed by CT scanning¹⁷. Moreover, in a recent study in a Greek cohort of COPD patients without cardiovascular comorbidities, the presence of emphysema in high-resolution CT scans was related to increased systemic oxidative stress and fibrinogen¹⁸. These findings indicate that mechanisms involved in airway wall destruction and emphysema may also produce increased cardiovascular risk in patients with COPD.

Mortality due to COPD continues to rise, whereas mortality related to cardiovascular disease appears to decline. This is partly due to the widespread use of preventive therapies that have been shown to reduce cardiovascular mortality. Accordingly, a question arises whether appropriate use of such therapies could have a similar impact on COPD mortality. Statin therapy may provide a new therapeutic option in COPD. Statins, which are mainly used as lipid-lowering agents for treatment of metabolic syndrome, have been shown to exert both local lung and systemic anti-inflammatory and antioxidant effects¹⁹. Statin treatment was associated with a slower rate of decline in FEV₁ in elderly subjects²⁰. This was supported by further retrospective studies using large databases that have shown an effect of statins on mortality of COPD patients²¹. Randomized control clinical trials are clearly warranted to assess whether these findings can be confirmed prospectively, thus providing a new treatment for these patients.

Similarly, drugs used to treat respiratory diseases could have beneficial effects in cardiovascular diseases. An intriguing finding raised from a post hoc analysis of the European Respiratory Society study on COPD (EU-ROSCOP) was that long-term inhaled corticosteroids (ICS) although not effective in reducing the long-term rate of decline in FEV₁, they lowered the incidence of ischemic cardiac events in patients with mild COPD²². This finding was further supported by other retrospective database studies²³ clearly showing that ICS may reduce systemic inflammation in patients with COPD.

There is a clear link between COPD and lung cancer

independently of active smoking. There is growing evidence that chronic inflammation may play a salient role in the pathogenesis of lung cancer. At the molecular level, activation of nuclear factor (NF)-κB transcription factor may have major relevance for both cancer and COPD. There are studies suggesting that NF-κB activation in the airways of COPD patients causes chronic inflammation and increases the risk of lung tumour development^{24,25}. An analysis of 22-year follow-up data from 5402 participants from the first National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) including a total of 113 cases of lung cancer revealed an inverse correlation between lung cancer risk and the degree of airflow obstruction²⁶.

COPD is also associated with osteoporosis in up to 70% of patients, and is related to several underlying mechanisms, including malnutrition, sedentary life, smoking, steroid treatment and systemic inflammation. The prevalence of osteoporosis is increased in more severe disease, and both osteoporosis and osteopenia are invariably present in patients with low body-mass index and fat-free mass²⁷. Moreover, COPD has been recently recognized as an independent risk factor for the identification of osteoporosis in men²⁸.

Anemia has been shown to be an independent risk factor for reduced functional capacity and increased mortality in COPD^{29,30}. In a retrospective analysis of hemoglobin levels in a cohort of 683 COPD patients anemia was present in 70% of patients and polycythemia in 6%³¹.

Depression represents another frequent comorbidity in COPD patients, especially due to the fact that they often face major physical impairment and chronic dyspnea. Patients with severe disease are in even greater risk of developing depression³². The treatment of depression in COPD patients is important, as it further diminishes the functional performance of individual patients and is associated with impaired quality of life³³.

Massive evidence suggests that clinical features of COPD and airflow limitation are poorly correlated, so that a more comprehensive approach is needed. It is clear that prognostic tools that better capture comorbidities demonstrate superior performance that does FEV₁ alone. The BODE index (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnoea and Exercise capacity) is a multidimensional instrument that was found to predict prognosis of COPD patients better than FEV₁. In fact, the BODE index was more effective in predicting COPD all-cause and respiratory mortality than FEV₁ alone³⁴. This indicates that it is important to evaluate globally each individual patient

when assessing COPD prognosis, beyond the "gold-standard" FEV₁ measurement. This global assessment definitely includes comorbidities, since they may well interfere in the vicious circle of dyspnea and impaired exercise capacity of COPD patients³⁵.

The causal relationship of COPD and several comorbidities is not clear. Do comorbidities make patients more susceptible to the consequences of COPD, does COPD increase their susceptibility to these comorbidities, or is it a combination of both? Definitely, more work is needed to establish the potential mechanisms and causal pathways that link comorbidities and COPD.

REFERENCES

1. Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118:981–989.
2. Life in the 21st century: a vision for all. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1998.
3. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-555.
4. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007;370:797-99.
5. Sin DD, Man SF. 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;107:1514–19.
6. Mannino DM, Watt G, Hole D, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:627-643.
7. Marti S, Munioz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006;27:689-696.
8. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-969.
9. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005;128:2005–2011.
10. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a populationbased study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005; 127:1952–1959.
11. Truelsen T, Prescott E, Lange P, Schnohr P, Boysen G. Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:145–151.
12. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126.
13. Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105:1890–1896.

14. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:35-40.
15. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1211-1218.
16. Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax* 2007;
17. Mc Allister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1208-1214.
18. Papaioannou AI, Mazioti A, Kiroopoulos T, et al. Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respir Med* 2010;104:275-282
19. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, et al. Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1271-1278.
20. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, et al. Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:742-747
21. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, et al. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007;29:279-283.
22. Lofdahl CG, Postma DS, Pride NB, et al. Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J* 2007;29:1115-1119.
23. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J* 2005;25:634-639.
24. Wright JG, Christman JW. The role of nuclear factor kappa B in the pathogenesis of pulmonary diseases: implications for therapy. *Am J Respir Med* 2003;2:211-219.
25. Mukhopadhyay T, Roth JA, Maxwell SA. Altered expression of the p50 subunit of the NF-kappa B transcription factor complex in non-small cell lung carcinoma. *Oncogene* 1995; 11:999-1003.
26. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003;163:1475-1480.
27. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1286-1293.
28. Shepherd AJ, Cass AR, Carlson CA, Ray L. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score. *Ann Fam Med* 2007;5:540-546.
29. Similowski T, Agusti A, MacNee W, et al. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006;27:390-396.
30. John M, Hoering S, Doehner W, et al. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005;127:825-829.
31. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007;29:923-929.
32. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, et al. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 2002;57:412-416.
33. Norwood R. Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:113-117.
34. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1005-1012.
35. Papaioannou AI, Loukides S, Gourgoulialis KI, Kostikas K. Global assessment of the COPD patient: Time to look beyond FEV1? *Respir Med* 2009; 103:650-660.