

Chronická obstrukční plicní nemoc a metabolický syndrom

MUDr. Milan Sova, Ph.D.

Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc a Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Tato přehledná práce pojednává o chronické obstrukční plicní nemoci a jejím spojení s metabolickým syndromem. Prostor je věnován novým poznatkům v tomto sektoru se zaměřením na jednotlivé společné rizikové faktory a patofyziologické mechanismy navzájem se ovlivňujícího metabolického syndromu a chronické obstrukční plicní nemoci.

Klíčová slova: chronická obstrukční plicní nemoc, metabolický syndrom, diabetes mellitus.

Chronic pulmonary disease and metabolic syndrome

This review is focused on chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome; mainly on new findings in this field of research and on common risk factors and mechanisms mutually influencing both metabolic syndrome and chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: chronic pulmonary disease, metabolic syndrome, diabetes mellitus.

Úvod

Chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN) je celosvětově významnou příčinou mortality i morbidity pacientů. Odhaduje se, že v roce 2030 bude celosvětově čtvrtou nejčastější příčinou mortality a morbidity (1). Systémové projevy tohoto onemocnění významně přesahují postižení průdušek a plicní tkáň samotné. U pacientů s CHOPN byla prokázána vyšší prevalence osteoporózy, depresí, kardiovaskulárních onemocnění a diabetu mellitu 2. typu (2). Kardiovaskulární onemocnění i diabetes mellitus zvyšují rizika hospitalizace pacienta, a to zejména v období exacerbace CHOPN, a také zvyšují mortalitu samotnou (3). Spojení kardiovaskulárních onemocnění a CHOPN je velmi běžné, a to hlavně v důsledku významného společného rizikového faktoru, kterým je kouření. Dále je diskutována role společné genetiky, míry systémového zánětu a stárnutí (4). Situaci dokresluje studie, podle které 37 % pacientů s CHOPN

umírá na ischemickou chorobu srdeční nebo na srdeční selhání, zatímco 34 % pacientů umírá na CHOPN samotnou (5).

Diskutovány jsou i příčiny vysoké prevalence kardiovaskulárních onemocnění a diabetu mellitu 2. typu u pacientů s CHOPN. Příčinou jsou nejspíše společné rizikové faktory, sedavý životní styl a také vyšší míra systémového zánětu ve srovnání s pacienty bez CHOPN (2).

Další klinickou jednotkou, se kterou je CHOPN někdy spojována, je metabolický syndrom (MS). V současné době existuje několik definic MS. Opírají se o kombinaci abdominální obezity, hyperglykemie či poruchy glukózové tolerance, dyslipidemie a arteriální hypertenze. U nás je nejpoužívanější definice dle National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel III (NCEP ATP III) z roku 2005 (6). Prevalence MS v evropské populaci není přesně známa, ale odhaduje se, že jí trpí přibližně 15 % populace (7). Vyšší prevalence MS je přítomna například

v USA, kde dosahuje 34 % (8). V České republice pocházejí prevalence data například z práce prof. Cífkové (9), kde byla prevalence MS 32 % u mužů a 24 % u žen.

Spojení CHOPN a MS je dobře demonstrováno na kanadské studii, kde byl MS přítomen u 47 % pacientů s CHOPN ve srovnání s 21% prevalence u kontrol (10). V sousedním Německu byla popsána prevalence MS 47,5 % u pacientů referovaných k vyšetření pneumologem, u kterých byla CHOPN následně diagnostikována (11). V České republice nebyla dle dostupných literárních údajů u pacientů s CHOPN prevalence studie MS provedena.

Rizikové faktory

Rozvoj MS u pacientů s CHOPN zahrnuje společné rizikové faktory, které se u jednotlivých pacientů mohou vzájemně potencovat (12). Všechny komponenty MS tak zvyšují kardiovaskulární riziko u těchto pacientů (13). Tím se po-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Milan Sova, Ph.D. milan.сова@email.cz
Klinika plicních nemocí a tuberkulózy, Fakultní nemocnice Olomouc
I. P. Pavlova 6, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Interní Med. 2018; 20(3): 118–120
Článek přijat redakcí: 11. 1. 2018
Článek přijat k publikaci: 1. 2. 2018

tenciálně zhoršuje prognóza pacientů s CHOPN a MS více než pacientů s CHOPN samotnou.

Kouření

Kouření je nejvýznamnější rizikový faktor pro rozvoj CHOPN. Prozánětlivý efekt tabákového kouře má však také systémové účinky a představuje jeden z významných rizikových faktorů rozvoje jednotlivých komorbidit, a to včetně tak komplexní nemoci, jakou MS bezpochyby je (14). Park et al. (15) také prokázali, že kuřáci mají vyšší riziko rozvoje MS než kontroly. Opět tento vztah přičítali vyšší míře systémového zánětu a systémovým účinkům tabákového kouře.

Farmakologická léčba

Zajímavý je také vliv farmakologické léčby na rozvoj metabolického syndromu u pacientů s CHOPN. Základem léčby CHOPN je dle současných doporučených postupů inhalační bronchodilatační léčba (16). Používají se léky ze skupiny dlouhodobě působících beta₂ mimetik (LABA – např. olodaterol, formoterol atd.) a ze skupiny anticholinergik (LAMA – např. aclidinium, tiotropium atd.). Trendem poslední doby je použití tzv. duální bronchodilatační léčby, tj. kombinace LABA/LAMA.

Naproti tomu terapie inhalačními kortikosteroidy (IKS) ustupuje poněkud do pozadí, a to zejména vzhledem k možným nežádoucím účinkům, jako je například vyšší riziko vzniku pneumonie. Co se týká vlivu inhalačních kortikosteroidů na glykemii a jejich potenciální vliv na rozvoj diabetu, zde nejsou názory zcela jasné a nemáme k dispozici dostatek údajů k tomu, abychom potvrdili nebo vyvrátili hypotézu, zda tato léčba zvyšuje prevalenci diabetu mellitu 2. typu (17). Například velká retrospektivní kohortová studie prokázala, že pacienti s CHOPN léčení IKS měli o 34 % vyšší riziko rozvoje diabetu ve srovnání s pacienty, kteří IKS léčení nebyli (18). Významnou limitací této studie je, že CHOPN samotná zvyšuje svými systémovými účinky inzulinovou rezistenci a porušuje glukózovou toleranci (19). Dá se také předpokládat, že tento efekt je více vyjádřený u pacientů s těžšími stadii CHOPN (C a D dle GOLD 2017). A právě u těchto pacientů jsou IKS často předepisovány vzhledem k častým exacerbacím,

u kterých byl prokázán jejich pozitivní efekt. Není tedy zcela jasné, zda efekt na glykemii a inzulinovou rezistenci souvisí s CHOPN samotnou nebo s terapií IKS. Další pochybnosti vnáší do této problematiky zařazování pacientů s CHOPN i s astma bronchiale do jednotlivých kohort. Obě tyto nemoci mají jiné patofyziologické pozadí a z toho plyne primární bias takovýchto studií. Například ve starší studii Kiviranta et al. (20) měli pacienti s astma bronchiale, kteří byli léčeni vysokými dávkami IKS, lepší glukózovou toleranci a nižší inzulinovou rezistenci. To je možné vysvětlit tím, že nekontrolované astma vede k vyšší produkci endogenních katecholaminů, které ovlivňují metabolismus glukózy.

Během exacerbací CHOPN se však významně uplatňují perorálně podávané kortikosteroidy, které však rozvoj metabolického syndromu ovlivňují zcela jistě. Bylo prokázáno, že zvyšují prevalenci hyperglykemie, abdominální obezity a vedou k rozvoji svalové atrofie (21). Také například bylo prokázáno, že pacienti, kteří užívali perorálně kortikosteroidy pro časté exacerbace CHOPN, trpěli častěji MS (11, 22).

Obezita

Spolu s epidemií obezity stoupá i procento obézních pacientů s CHOPN. Obezita je z jednotlivých komponent metabolického syndromu nejvíce spojena s narušením plicních funkcí. Akumulace tukové tkáně mechanicky snižuje ventilační funkce a zvýšený body mass index (BMI) je obvykle spojen i s poklesem plicních funkcí (23). Dnes již starší anglické termíny popisující jednotlivé klinické termíny „pink puffer“ a „blue bloater“ stále pěkně odrážejí skutečnost, že obézní pacienti trpí převážně chronickou bronchitidou a astenictí pacienti naopak emfyzémem. V posledních letech se také více propojuje obezita samotná s MS a CHOPN (24). Pokles plicních funkcí je nejvíce patrný u pacientů s centrálním typem obezity (25) a navíc je obezita spojena se zvýšením celkového kardiovaskulárního rizika celkové mortality u obézních pacientů s CHOPN ve stadiích I-II dle GOLD 2010 (26). Poněkud kontroverzní data však pocházejí ze studií Koehler et al. (27) a Vestbo et al. (28), kde naopak pacienti s CHOPN

stadia III a IV dle GOLD 2010 a nadváhou měli celkově nižší mortalitu. Tento „paradox obezity“ byl však již prokázán například i u chronického srdečního selhání (29). U těchto pacientů nejspíše obezita poskytuje rezervy a svým způsobem i ochranu před přechodem do stadia tzv. plicní kachexie.

Potencionální mechanismus rozvoje metabolického syndromu u pacientů s CHOPN

Nejčastěji se diskutuje nad rolí chronického zánětu, který je u pacientů s CHOPN a MS přítomen. Chronický zánět průdušek u pacientů s CHOPN je charakterizován zvýšeným počtem alveolárních makrofágů, neutrofilů a cytotoxických T-lymfocytů spolu s uvolněním nejrůznějších mediátorů zánětu (30). Sérové hladiny zánětlivých markerů jsou u pacientů vyšší i během stabilní fáze onemocnění (31). Z nich nejvýznamnější roli hrají CRP, TNF alfa, fibrinogen a interleukiny. V odborných kruzích se mluví o tzv. teorii „přetečení“. Zde dochází k tomu, že hladina zánětlivých mediátorů je v plicní tkáni tak vysoká, že tyto působky následně pronikají do systému. V přehledném článku Tkáčová et al. autoři uvádějí, že tento „přetok“ zánětlivých mediátorů je nejvýznamnější u pacientů s těžšími stadii onemocnění (32). Podobný efekt má obezita, při níž se v séru nachází zvýšená hladina například TNF alfa a IL6 (33). Z těchto poznatků je evidentní, že systémový zánět hraje významnou roli v patogenezi MS. CHOPN samotná poté významně přispívá k tomuto ději.

Závěr

CHOPN představuje multisystémové a multiorganové onemocnění, a tak bychom k ní také měli přistupovat. Všechny složky CHOPN a MS se navzájem potencují a zhoršují morbiditu i mortalitu našich pacientů. Důležité je zejména důsledně sledovat pacienty léčené kortikosteroidy ve smyslu diabetu mellitu a poruchy glukózové tolerance. Včasnou intervencí, a to nejen farmakologickou, ale například i rehabilitací, dokážeme zvrátit některé nepříznivé trendy, které jsou u pacientů s CHOPN a MS přítomny.

LITERATURA

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLoS Med 2006; 3: 442.

2. Bebrón Lipovec N, Beijers RJ, van den Borst B, et al. The prevalence of Metabolic Syndrome in Chronic Obstructive

Pulmonary Disease: A systematic Review. COPD 2016; 13: 399–406.

3. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32: 962–969.
4. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; 162: 237–251.
5. Kuller LH, Ockene JK, Townsend M, et al. The epidemiology of pulmonary function and COPD mortality in the multiple risk factor intervention trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S76–S81.
6. Grundy SM, Cleeman JJ, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735–2752.
7. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066–1076.
8. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003–2006. *Natl Health Stat Rept* 2009; 13: 1–7.
9. Svobodova S, Topolcan O. Metabolický syndrom, predikce a prevence. *Interní Med.* 2012; 14: 412–414.
10. 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.
11. Watz H, Waschki B, Kirsten A, 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: 1039–1046.
12. Cline E, Crisafulli E, Radaeli A, et al. COPD and the metabolic syndrome: an intriguing association. *Intern Emerg Med.* 2013; 8: 283–289.
13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
14. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–1757.
15. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, et al. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003; 163: 427–436.
16. Koblížek V, Chlumský J, Zindr V, et al. Doporučený postup ČPFS pro diagnostiku a léčbu stabilní CHOPN. Dostupné 8. 1. 2017 na <http://www.pneumologie.cz/upload/1480193834.pdf>
17. Egbuonu F, Antonio FA, Eadavath M. Effect of inhaled corticosteroids on glycemic status. *Open Respir Med J.* 2014; 8: 101–105
18. Suissa S, Kezouh A, Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am J Med* 2010; 123: 1001–1006.
19. Mirrakhimov AE. Chronic obstructive pulmonary disease and glucose metabolism: a bitter sweet symphony. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 132.
20. Kiviranta K, Turpeinen M. Effect of eight months of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide on carbohydrate metabolism in adults with asthma. *Thorax* 1993; 48: 974–978.
21. Saag KG, Furst DE. Major side effects of systemic glucocorticoids. Dostupné 8. 1. 2018 na <http://www.uptodate.com>
22. Diez-Manglano J, Barquero-Romero J, Almagro P, et al. COPD patients with and without metabolic syndrome: clinical and functional differences. *Intern Emerg Med* 2014; 9: 419–425.
23. Chinn DJ, Cotes JE, Reed JW. Longitudinal effects of change in body mass on measurements of ventilatory capacity. *Thorax* 1996; 51: 699–704.
24. Guerra S, Sherrill DL, Bobadilla A, et al. The relation of body mass index to asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 2002; 122: 1256–1263.
25. Paek YJ, Jung KS, Hwang YI, et al. Association between low pulmonary function and metabolic risk factors in Korean adults: the Korean National Health and Nutrition Survey. *Metabolism* 2010; 59: 1300–1306.
26. Franssen FME, O'Donnell DE, Goossens GH, et al. Obesity and the lung: 5. Obesity and COPD. *Thorax* 2008; 63: 1110–1117.
27. Koehler F, Doehner W, Hoernig S, et al. Anorexia in chronic obstructive pulmonary disease: association to cachexia and hormonal derangement. *Int J Cardiol* 2007; 119: 83–89.
28. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, 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: 79–83.
29. Curtis JP, Selter JG, Wang Y, et al. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2005; 165: 55–61.
30. Agusti A, Thomas A. Neff lecture: chronic obstructive pulmonary disease—a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 478–481.
31. Barnes PJ, Celli B. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–1185.
32. Tkacova R. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: may adipose tissue play a role? *Rev Lit Future Perspect Mediat Inflamm* 2010: 585989
33. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr* 2004; 92: 347–355