

CZU: 616.233/.24-007.271-036.12-06

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.3-71.46>

IMPACTUL COMORBIDITĂȚILOR ASUPRA BRONHOPNEUMOPATIEI CRONICE OBSTRUCTIVE (REVISTA LITERATURII)

^{1,2}Ecaterina STAVILA,¹Victor BOTNARU, dr. hab. în şt. med., prof. univ.,¹Alexandru CORLATEANU, dr. hab. în şt. med., conf. univ.¹Disciplina de pneumologie şi alergologie, Departamentul de medicină internă,
IP Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”, Chişinău, Republica Moldova;²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chişinău, Republica Moldova*e-mail: ecaterina.stavila93@gmail.com*

Rezumat.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) este o cauză majoră de morbiditate şi mortalitate la nivel mondial în rândul populaţiei adulte, ce implică costuri economice majore. Multimorbiditatea este prezenţa a două sau mai multe afecţiuni cronice la o persoană în acelaşi timp. Multimorbiditatea este frecventă la pacienţii cu BPOC şi este un factor cheie modificabil, ce necesită identificarea în timp util şi strategii de management holistic, orientate spre a îmbunătăţi rezultatele şi a reduce povara bolii. Diagnosticul şi evaluarea severităţii BPOC pot fi dificile în prezenţa afecţiunilor comorbide. Comorbidităţile cresc în număr şi în severitate odată cu vârsta pacientului şi au un impact major asupra calităţii vieţii, spitalizării şi nemijlocit mortalităţii. În cele din urmă, ne vom concentra pe strategiile de management actuale, cu scopul de abordare holistică, centrată pe pacient, mai curând decât de management al bolii unice.

Aceasta revistă a literaturii reflectă o prezentare generală a comorbidităţilor în BPOC, factorii de risc dovediţi în apariţia BPOC precum şi impactul comorbidităţilor asupra calităţii vieţii şi prognosticului, prin prisma indicilor multidimensionali.

Cuvinte cheie: comorbidităţi, multimorbidităţi, bronhopneumopatia cronică obstructivă, indici multidimensionali.

Summary. Impact of comorbidities on chronic obstructive pulmonary disease (literature review)

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality worldwide. Multimorbidity is the presence of two or more chronic conditions in a person at the same time. Multimorbidity is frequently associated in patients with COPD and is a modifiable key factor, which requires timely identification and holistic management strategies, aimed at improving outcomes and reducing the burden of disease. Diagnosis and assessment of the severity of COPD can be difficult in the presence of comorbid conditions. Comorbidities increase in number and severity with the patient's age and have a major impact on quality of life, hospitalization and direct mortality. Finally, we will focus on current management strategies with the goal of a holistic, patient-centered approach rather than single disease management.

This literature review provides an overview of the impact of comorbidities on chronic obstructive pulmonary disease.

Keywords: comorbidities, multimorbidity, chronic obstructive pulmonary disease, multidimensional indices.

Резюме. Влияние коморбидных заболеваний на хроническую обструктивную болезнь легких (обзор литературы)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является основной причиной заболеваемости и смертности во всем мире. Мультиморбидность - это наличие у человека двух или более хронических состояний одновременно. Мультиморбидность часто встречается у пациентов с ХОБЛ и является изменяемым ключевым фактором, который требует своевременного выявления и целостных стратегий ведения, направленных на улучшение результатов и снижение бремени болезни. Диагностика и оценка степени тяжести ХОБЛ могут быть затруднены при наличии сопутствующих заболеваний. Число и тяжесть сопутствующих заболеваний увеличивается с возрастом пациента и существенно влияет на качество жизни, госпитализацию и смертность.

В этом обзоре литературы представлен обзор влияния сопутствующих заболеваний на хроническую обструктивную болезнь легких.

Ключевые слова: сопутствующие заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких.

Introducere

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC), este definită ca o afecţiune prevenibilă şi tratabilă [1]. BPOC este o boală sistemică complexă, care şi actual ramâne subdiagnosticată şi subapreciată la nivel global, fiind printre maladiile cu evoluţie ascendentă a prevalenţei în întreaga lume [2]. Actualmente, afecţi-

unea, se plasează printre primele trei cauze principale de deces la nivel mondial, 90% dintre aceste decese apar în ţările slab dezvoltate şi cele în curs de dezvoltare [3]. În ultimul deceniu au fost înregistrate peste 3 milioane de decese cauzate de BPOC, ceea ce corespunde cu 7% din totalul deceselor [4]. Apare în special la marii fumători, ce au depăşit vârsta de 40 de ani.

În ultimul deceniu s-a observat o creștere a prevalenței BPOC-ului în rândul adulților tineri precum și o creștere semnificativă a ratei mortalității în rândul populației de sex feminin [5]. De asemenea, se observă că BPOC diferă de celelalte boli respiratorii cronice nu doar prin prevalența sa semnificativă, dar și prin severitatea complicațiilor și maladiilor concomitente, asociate ei [1]. Se estimează ca 80% dintre pacienții cu BPOC prezintă cel puțin o condiție comorbidă [6].

Cele mai frecvente comorbidități [7] descrise în asociere cu BPOC sunt disfuncții ale mușchilor scheletici [8], cașexia [9], boli cardiovasculare (hipertensiune arterială, boală coronariană, insuficiență cardiacă congestivă, aritmii) [10], hipertensiune pulmonară [11], infecții pulmonare [12], osteoporoză [13], cancer pulmonar [14], anemia normocitară [15], sindromul de apnee obstructivă în somn [16], bronșiectazii [17], anxietate și depresie [18], diabet zaharat [19] și sindrom metabolic [20].

Fumatul este cel mai cunoscut și important factor de risc implicat în dezvoltarea BPOC [21]. Efectele produse de fumat includ: inflamație locală (căi respiratorii și plămâni), prezintă inflamație sistemică (celulară și umorală), creșterea stresului oxidativ, modificări majore la nivel endotelial și elevarea concentrațiilor circulante a factorilor procoagulanți [22]. Pacienții cu BPOC, în timpul exacerbărilor, dar mai ales în stadiul avansat al bolii, inflamație sistemică prin majorarea numărului de citokine circulante (leukotriene, interleukine-1, 6, 8 și TNF- α), reacții de fază acută a inflamației (fibrinogenul, proteina C reactivă), și chemokine [1]. Sindromul inflamator persistent este asociat cu rezultate terapeutice mai slabe

[23]. Astfel că, expunerea la factori de risc modificabili și nemodificabili cum ar fi efectele sistemice ale fumatului, vârsta pacientului și prezența altor factori necunoscuți sau coexistența acestora, nemijlocit pot contribui la dezvoltarea BPOC și a comorbidităților. Concluzionând, inflamația sistemică este calea comună potențială (figura 1), care va conduce la multiple boli cronice și care poate explica prevalența înaltă a comorbidităților la același pacient.

Sedentarismul este un alt factor de risc predominant la pacienții cu BPOC, reprezentând un factor de risc major pentru dezvoltarea multor manifestări sistemice [24]. Studiile au aratat că modul sedentar de viață este un factor de risc independent pentru osteoporoză [25], diabet zaharat, boli cardiovasculare [26] și depresie. În plus, modul sedentar de viață al pacienților cu BPOC este asociat cu sporirea exacerbărilor și cu mortalitatea precoce [27]. Relația dintre sedentarism și BPOC este multifactorială cu implicarea hiperinflației, care joacă un rol important în limitarea activității fizice [28]. Hiperinflația este asociată direct cu rezultate clinice mai rele, precum dispnee progresivă, anxietate și scăderea calității vieții, toate acestea având impact nemijlocit și asupra comorbidităților [29]. Disfuncția mușchilor scheletici este o consecință importantă a sedentarismului la pacienții cu BPOC [30].

Îmbătrânirea prematură a populației. Există tot mai multe dovezi pentru relația dintre îmbătrânirea prematură și bolile inflamatorii cronice. Mecanismele implicate fiind creșterea stresului oxidativ, cu eliberare de mediatori proinflamatori și citokine ca și răspuns la expunerea îndelungată inflamației, care vor duce în timp la distrucția pereților alveolari și capilarelor,

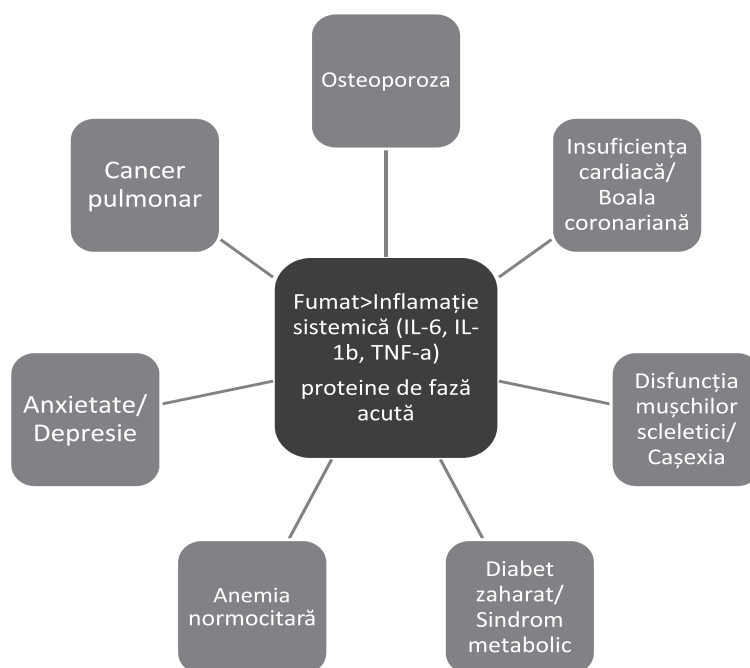


Figura 1. Efectele sistemice și comorbidități ale BPOC

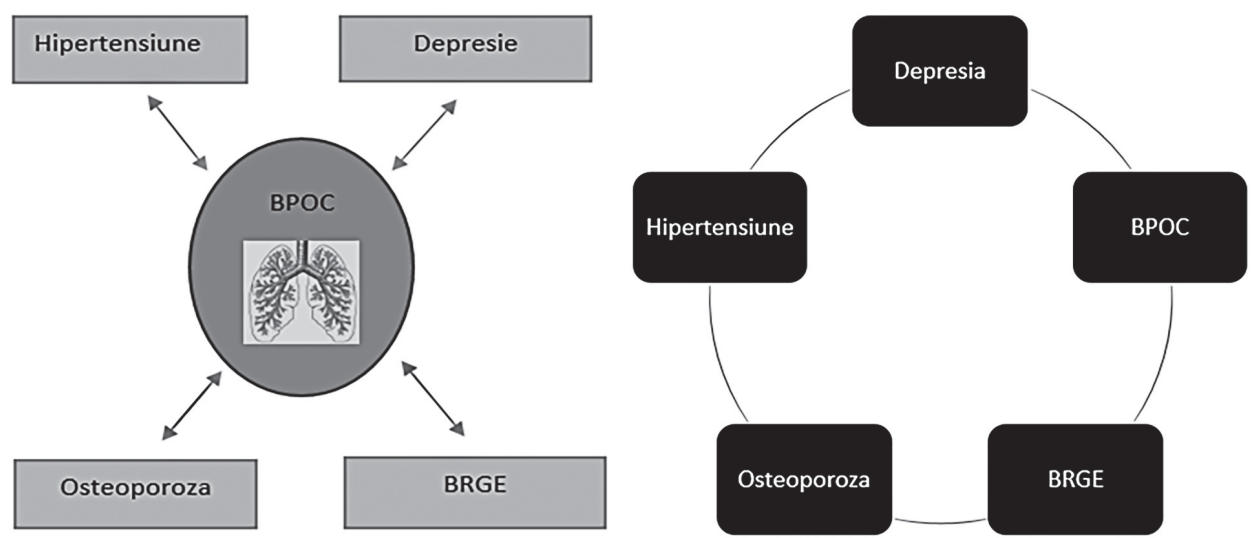


Figura 2. Comorbidități și multimorbidități în BPOC, BRGE: Boală de reflux gastroesofagian

Tabelul 1

Indici	Descriere	Comorbidități
• Indicele Charlson	este un scor general, non-specific BPOC, Include 15 boli cornice, care poate prezice riscul de mortalitate în decursul unui an și povara bolii.	Infecții miocardice, hipertensiune pulmonară, arteriopatii periferice, diabet zaharat, demență, boli hepatice, ulcer peptic
• COTE	Test de comorbiditate specific BPOC, cu evaluarea riscului de dezvoltare a comorbidităților	Patologia oncologică (cancer pulmonar, pancreatic, esofag, mamar), Boli pulmonare (fibroza pulmonară), Sistemul cardio-vascular (fibrilatie/flutter atrial, cardiopatia ischemică, insuficienta cardiacă congestivă), Tractul gastrointestinal (ciroza hepatică, ulcer gastric/duodenal)Sistemul endocrin (diabet zaharat cu neuropatie) Psihiatric (anxietate)
• CODEx	Evaluarea mortalității, durata spitalizării, exacerbarile și impactul lor pentru o perioadă de 3-12 luni după externare	Indicele CODEx se bazează pe evaluarea comorbidităților folosind indicele de comorbiditate al lui Charlson (IcC) ajustat la vârstă și evaluarea prin scorul BODEX (indicele masei corporale (IMC), obstrucția cailor aeriene (FEV1%), dispneea (mMRC) și istoricul exacerbarilor severe anterioare)
• COMCOLD	5 comorbidități cu un impact major în bolile pulmonare obstructive cronice	Depresie, anxietate, arteriopatii periferice, boli cardiovasculare, boli cardiace simptomatice
• DECAF	5 predictorii puternici ai mortalității la pacienții cu exacerbari BPOC și pneumonie	Dispnee, eozinopenie, sindrom de consolidare - pneumonie, fibrilația atrială
• COPDCoRi	riscul coronaropatiei în BPOC	
• Comorbidomul	Expresie grafică a prevalenței comorbidităților și riscului de deces, sub formă de diagram	Aceleași comorbidități din cadrul indicelui COTE

urmată de formarea emfizemului [31]. Un alt biomarker evaluat în îmbătrânirea biologică este lungimea telomerilor, reflectând de asemenea relația dintre stresul oxidativ și mecanismele de aparare antioxidantă. Evaluarea lungimii telomerilor în BPOC poate fi, prin urmare, de o utilitate considerabilă, nu doar pentru a obține o perspectivă suplimentară asupra procesului de îmbătrânire prematură, ci și, potențial, ca biomarker pentru severitatea bolii [32].

Rezultate si discuții

Comorbiditățile sunt entități clinice distincte, ce însoțesc frecvent BPOC, indiferent de stadiul bolii. Există un grup de comorbidități predispuse să apară la pacienții cu BPOC: boli cardiovasculare, tulburări metabolice, osteoporoză, disfuncții ale mușchilor scheletici, anxietate/depresie, tulburări cognitive și alte afecțiuni respiratorii. Comorbiditățile sunt foarte importante în prognosticul si managementul BPOC.

Unele dintre ele înrăutățesc calitatea vieții (de exemplu, astmul bronșic, anxietate/depresie, disfuncții ale mușchilor scheletici, tulburări cognitive etc), unele complică diagnosticul BPOC datorită simptomatologiei similare (de exemplu, boli cardiovasculare, obezitate, afecțiuni pulmonare), în timp ce altele comportă un risc crescut de exacerbare și de mortalitate (astm bronșic, anxietate/depresie, boală de reflux gastro-esofagian, bronșiectazii, boli cardiovasculare).

În timp ce comorbiditatea descrie povara bolii care coexistă cu o anumită boală de interes, multimorbiditatea este definită ca prezența unor afecțiuni cronice multiple [33], [34] la un individ. Prin urmare, condițiile de sănătate se pot suprapune, pot varia ca severitate și se pot schimba ca și importanță în timp (figura 2).

Multimorbiditatea este o prioritate globală a sănătății și prevalența acesteia crește substanțial odată cu vârsta [25]. BPOC este prezentă la majoritatea pacienților cu patologii asociate. Multimorbiditatea în BPOC crește probabilitatea de internare în spital și costurile de asistență medicală, reduce calitatea vieții și toleranța la efort, cât și determină creșterea mortalității [35]. Studiile au arătat că pacienții cu BPOC sunt mai susceptibili de a avea boală comorbidă față de populația generală. Foarte important, toate aceste studii recunosc că bolile cronice concomitente sunt adesea diagnosticate greșit sau nediagnosticate, rămânând astfel netratate.

Evaluarea comorbidităților în bronhopneumopatia cronică obstructivă

Indicii multidimensionali ar putea facilita monitorizarea și prognosticul bolii [36]. Aceștia sunt indici, alcătuiți din mai multe variabile care evaluează diferite aspecte ale bolii și care ar putea estima controlul bolii și în principal, prognosticul [6]

Toți acești indici de evaluare a comorbidităților în BPOC, impun accesul la istoricul medical al pacientului (Tabelul 1).

Concluzii

BPOC rămâne o cauză importantă de morbiditate și mortalitate la nivel global, având o evoluție ascendentă a prevalenței și implicând costuri economice substanțiale. Evaluarea pattern-ului comorbidităților la pacienții cu BPOC este de o importanță colosală, întrucât acestea au un impact nefavorabil asupra evoluției bolii și, în cele din urmă determină o calitate a vieții defectuoasă.

Referințe bibliografice

1. Corlateanu, A., N. Siafakas, and V. Botnaru, *Defining COPD: from simplistic approach to multilateral assessment of COPD*. Current Respiratory Care Reports, 2012. 1(3): p. 177-182.
2. Vogelmeier, C.F., et al., *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstruc-*

tive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med, 2017. 195(5): p. 557-582.

3. Corlățeanu, A., et al., *From smoking to COPD--current approaches*. Pneumologia, 2016. 65(1): p. 20-3.

4. Lamprecht, B., et al., *COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study*. Chest, 2011. 139(4): p. 752-763.

5. Gut-Gobert, C., et al., *Women and COPD: do we need more evidence?* European Respiratory Review, 2019. 28(151): p. 180055.

6. Corlateanu, A., et al., *Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Respir Investig, 2016. 54(6): p. 387-396.

7. Agusti, A., Thomas a. Neff lecture. *Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease*. Proc Am Thorac Soc, 2006. 3(6): p. 478-81.

8. Casaburi, R., *Skeletal muscle function in COPD*. Chest, 2000. 117(5 Suppl 1): p. 267S-71S.

9. Morley, J.E., D.R. Thomas, and M.M. Wilson, *Cachexia: pathophysiology and clinical relevance*. Am J Clin Nutr, 2006. 83(4): p. 735-43.

10. Sin, D.D. and S.F. Man, *Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality*. Proc Am Thorac Soc, 2005. 2(1): p. 8-11.

11. Chaouat, A., R. Naeije, and E. Weitzenblum, *Pulmonary hypertension in COPD*. Eur Respir J, 2008. 32(5): p. 1371-85.

12. Mallia, P. and S.L. Johnston, *How viral infections cause exacerbation of airway diseases*. Chest, 2006. 130(4): p. 1203-10.

13. Bolton, C.E., 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(12): p. 1286-93.

14. Brody, J.S. and A. Spira, *State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer*. Proc Am Thorac Soc, 2006. 3(6): p. 535-7.

15. Sarkar, M., P.N. Rajta, and J. Khatana, *Anemia in Chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, pathogenesis, and potential impact*. Lung India, 2015. 32(2): p. 142-51.

16. Soler, X., et al., *High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Ann Am Thorac Soc, 2015. 12(8): p. 1219-25.

17. Martinez-Garcia, M.A. and M. Miravitlles, *Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity?* Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2017. 12: p. 1401-1411.

18. Yohannes, A.M. and G.S. Alexopoulos, *Depression and anxiety in patients with COPD*. Eur Respir Rev, 2014. 23(133): p. 345-9.

19. Agusti, A. and J.B. Soriano, *COPD as a systemic disease*. COPD, 2008. 5(2): p. 133-8.

20. Steuten, L.M., et al., *COPD as a multicomponent disease: inventory of dyspnoea, underweight, obesity and fat free mass depletion in primary care*. Prim Care Respir J, 2006. 15(2): p. 84-91.

21. Yanbaeva, D.G., et al., *Systemic effects of smoking*. Chest, 2007. 131(5): p. 1557-66.

22. Sinden, N.J. and R.A. Stockley, *Chronic obstructive pulmonary disease: an update of treatment related to frequently associated comorbidities*. Ther Adv Chronic Dis, 2010. 1(2): p. 43-57.
23. Sin, D.D., L. Wu, and S.F. Man, *The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature*. Chest, 2005. 127(6): p. 1952-9.
24. Van Remoortel, H., et al., *Risk factors and comorbidities in the preclinical stages of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2014. 189(1): p. 30-8.
25. Barnett, K., et al., *Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study*. Lancet, 2012. 380(9836): p. 37-43.
26. Sullivan, P.W., et al., *Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002*. Diabetes Care, 2005. 28(7): p. 1599-603.
27. Gimeno-Santos, E., et al., *Determinants and outcomes of physical activity in patients with COPD: a systematic review*. Thorax, 2014. 69(8): p. 731-9.
28. O'Donnell, D.E. and K.A. Webb, *The major limitation to exercise performance in COPD is dynamic hyperinflation*. J Appl Physiol (1985), 2008. 105(2): p. 753-5; discussion 755-7.
29. Cooper, C.B., *The connection between chronic obstructive pulmonary disease symptoms and hyperinflation and its impact on exercise and function*. Am J Med, 2006. 119(10 Suppl 1): p. 21-31.
30. Mora, S., et al., *Association of physical activity and body mass index with novel and traditional cardiovascular biomarkers in women*. JAMA, 2006. 295(12): p. 1412-9.
31. Ito, K. and P.J. Barnes, *COPD as a disease of accelerated lung aging*. Chest, 2009. 135(1): p. 173-180.
32. Savale, L., et al., *Shortened telomeres in circulating leukocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. 179(7): p. 566-71.
33. Uijen, A.A. and E.H. van de Lisdonk, *Multimorbidity in primary care: prevalence and trend over the last 20 years*. Eur J Gen Pract, 2008. 14 Suppl 1: p. 28-32.
34. Fortin, M., et al., *A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology*. Ann Fam Med, 2012. 10(2): p. 142-51.
35. Sin, D.D., et al., *Mortality in COPD: Role of comorbidities*. Eur Respir J, 2006. 28(6): p. 1245-57.
36. Corlateanu, A., et al., *Multidimensional indices in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease*. Respir Med, 2021. 185: p. 106519.
37. Divo, M., et al., *Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. 186(2): p. 155-61.