# POChP-choroba cywilizacyjna XXI wieku projekt NCBR - realizowany w ramach Ogólnopolskiej Platformy Medycznej

**Projekt rozwojowy (N R13 0034 06)**

**Prof. dr hab. Ryszarda Chazan**

# POChP-choroba cywilizacyjna

- Wg meta analiz w UE na POChP choruje ~ 9% osób po 40rż
- Z danych epidemiologicznych WHO:
  współczynnik zgonów latach 1970-2002 zmniejszył się z powodu: chorób serca o 52%, udaru mózgu o 63%, wypadków o 41%
  wzrósł z powodu POChP o 102,8%.
- POCHP uznana przez UE jako jedno z głównych zagrożeń zdrowia starzejących się społeczeństw krajów europejskich weszła w 7 Program Ramowy kierunków naukowych do realizacji w latach 2008-2015
- Projekt „Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), choroba ogólnoustrojowa – największe zagrożenie XXI wieku"

  powstał w 2009r w ramach współpracy Ogólnopolskiej Akademickiej Platformy Medycznej, nad którą patronat objęły Min Zdrowia dr E Kopacz i Min Nauki prof. B Kudrycka
- Projekt wpisuje się w światową inicjatywę GARD.

# POChP choroba ogólnoustrojowa – zagrożenie XXI wieku

Katedra i Klinika Pneumonologii Śląskiej AM w Katowicach.
Kierownik: Prof. Władysław Pierzchała

Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej UM w Poznaniu Kierownik: Prof. Halina Batura Gabryel

Katedra i Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc AM we Wrocławiu.
Kierownik: Prof. Renata Jankowska

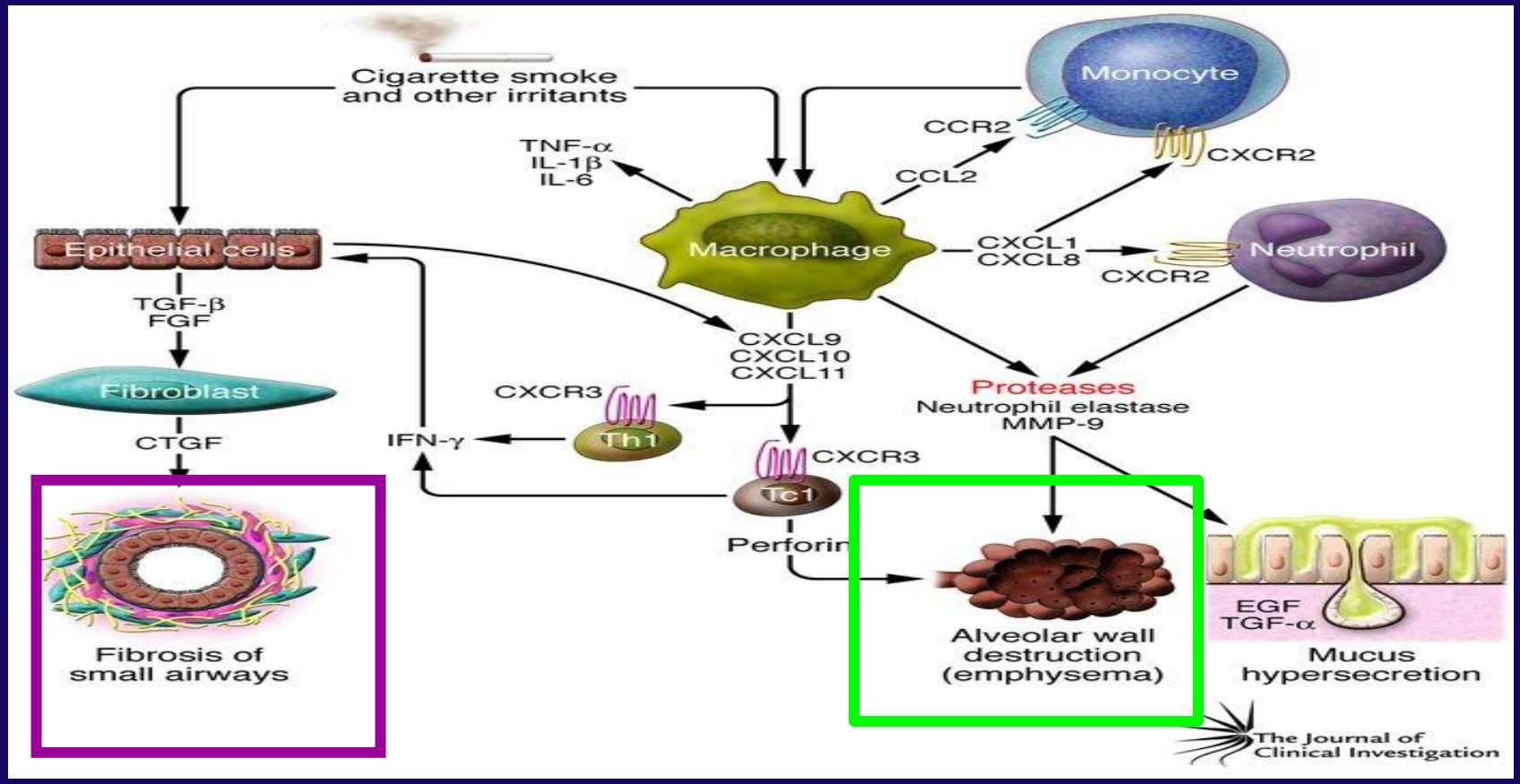
Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii AM w Lublinie.
Kierownik: Prof. Janusz Milanowski

Katedra Pneumonologii iAlergologii GUM w Gdańsku.
Kierownik: Prof. Marek Słonimski

Katedra Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii WUM
Kierownik: Prof. Ryszarda Chazan

Jednostka koordynująca : Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

POChP definicja wg GOLD …ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które zwykle postępuje wiąże się z nasiloną odpowiedzią zapalną dróg oddechowych i płuc na szkodliwe cząstki lub gazy.




Barnes PJ. J.Clin. Invest. 2008; 118(11): 3546-56

# POChP –

## przewlekła ogólnoustrojowa choroba zapalna

Na przebieg wpływają zaostrzenia i choroby współwystępujące.

- POChP prowadzi do powikłań i sprzyja rozwojowi/pogarsza przebieg szeregu innych jednostek chorobowych.
- Współwystępowanie chorób u osób z POChP jest 2x większe

  3.7 vs 1.8 (n= 1700 chorych na POChP)

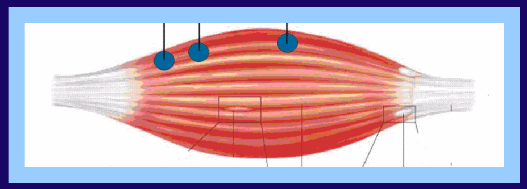
  Mapel DW, Arch Intern Med. 2000;160:2653–58.

- 5% chorych na POChP- nie ma innych współwystępujących chorób przewlekłych.

  U> 50% współistnieją 1-2, u 17% 3-4, 7% ma 5 lub więcej

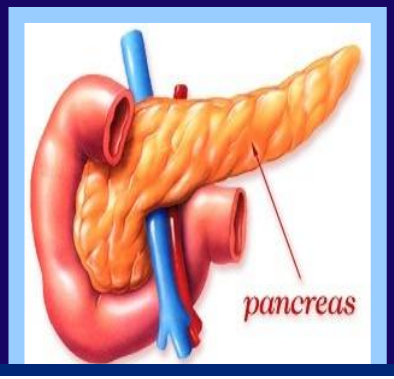
  Chatila WM i wsp. Proc Am Thorac Soc. 2008; 5(4): 549-555.

# Systemowe zapalenie
## czynnik łączący POChP z innymi chorobami



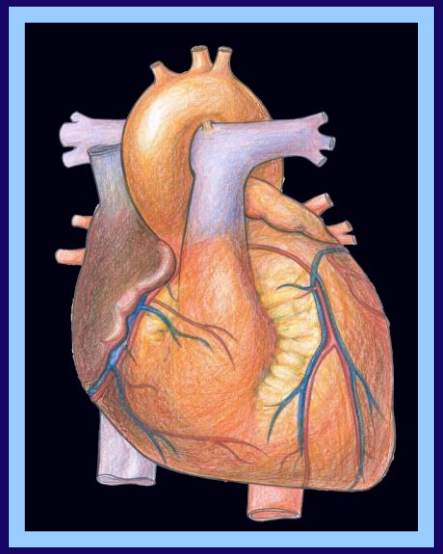
Osłabienie mięśni
kacheksja

Rak płuca




Zespól metaboliczny
cukrzycaType 2

**Zapalenie systemowe**
**TNFα IL-6, IL-1β**



Sercowo-
naczyniowe

CRP
Serum amyloid A
Surfactant protein D

Osteoporoza

Anemia
Depresja

Barnes PJ Celli BR. Eur Respir J. 2009; 33: 1165-85

# Zadania w projekcie (N R13 0034 06)

- Ocena środowiskowych, zawodowych i osobniczych czynników ryzyka POChP
- Ocena wpływu polimorfizmu C781T w genie kodującym IL 8 na zwiększenie ryzyko zachorowania na POChP
- Ocena stężenia markerów procesu zapalnego
- Ocena wpływu stanu odżywienia chorych na POChP na parametry badań czynnościowych płuc i aktywność stanu zapalnego
- Udział apoptozy w patogenezie zespołu wyniszczenia
- Ocena znaczenia klinicznego i prognostycznego występowania zmian poza płucnych i chorób współwystępujących
- Ocena wpływu zaostrzeń na przebieg POChP

# Liczba chorych w poszczególnych ośrodkach

Zakwalifikowano 465 chorych na POChP (V1) (69%m 31% k)

na wizytę (V2) po 12m zgłosiło się 263 chorych
na wizytę (V3) po 24m -182 chorych

| N | Gdańsk | Katowice | Lublin | Poznań | Warszawa | Wrocław |
|---|---|---|---|---|---|---|
| V1 | 35 | 60 | 61 | 80 | 152 | 80 |
| V2 | 30 | 58 | 10 | 32 | 89 | 55 |
| V3 | 29 | 56 | 0 | 43 | 47 | 14 |

FEV1 51,6±18,2 (% wn)

FVC 85,8±23,4 (% wn)

RV%TLC 142,3±27,6 (% wn)

Analizę wyników przeprowadzono w oparciu o dane
z 465 ankiet i 182 dzienniczków pacjenta po 24m-ch

# Metodyka (1)

- Badanie podmiotowe, z uwzględnieniem danych ankietowych (n=465) (analiza: danych środowiskowych, narażenia na czynniki ryzyka, objawów choroby, zaostrzeń, leczenia i chorób współistniejących)
- badanie przedmiotowe (n=465)
- pomiary antropometryczne, analiza składu ciała (n=152)
- spirometria z próbą rozkurczową (n=465)
- pletyzmografia (n=345),
- (DLCO) (n=249),
- test 6-minutowego chodu (n=407),
- badanie wysiłkowe na bieżni lub cykloergometrze (n=54),
- stężenie FeNO (n=96),
- densytometria (n=137)

# Metodyka (2)

Badania laboratoryjne:

- morfologia, OB, CRP, mocznik, kreatynina, lipidogram, AspAT, ALAT, gazometria (n=465)
- fibrynogen, D-dimer, kwas moczowy, proteinogram
- hormony tarczycy, testosteron, (n=152) insulina (n=134)
- stężenie markerów obrotu kostnego i witaminy D3 (n=89)
- stężenie markerów apoptozy: TNF alfa (n=143), białko p53, FaSL oraz inhibitora apoptozy - białka bcl-2 (n=53)
- stężenie markerów aktywności tkanki tłuszczowej(n=142) :
  - leptyna, adiponektyna, rezystyna (R&D System)
  - grelina acetylowana i nieacetylowana (SPIbio Bertin Pharma)

# Metodyka (3)

- Stężenie biomarkerów reakcji zapalnej w POChP:
  - IL-6 ,IL-8, IL-17, białko CC16, endotelina-1, VEGF, TGF-β, EGF, IGF-1, MPO, MMP9, TIMP-1, (R&D System)
  - IL-1β, elastaza neutrofilowa, (EIAab)
  - amyloid (IBL International), surfaktant (EIAab)

- Polimorfizm genetyczny C781T w genie kodującym IL8 (n=162) polimorfizm genu ACE (n=125)

- Monitorowanie zaostrzeń przy pomocy dzienniczka prowadzonego przez pacjenta – analiza 24 miesiące (n=189)

# WYNIKI

# Ocena zanieczyszczeń środowiska w miejscu pracy

Wyniki

Badania przeprowadzone w miejscach pracy osób narażonych wykazały:

- duże stężenie pyłu organicznego, drobnoustrojów oraz endotoksyny bakteryjnej
- obecność odpowiedzi immunologicznej na czynniki środowiskowe obecne w środowisku ich pracy
- zależność między intensywnością ekspozycji i czasem jej trwania, a stopniem upośledzenia czynności układu oddechowego.

Wnioski

Czynniki zawarte w pyłach organicznych mogą odgrywać istotną rolę jako czynniki etiopatogenetyczne POChP

- Inhalacja pyłu organicznego powoduje napływ komórek zapalnych do płuc, składniki pyłu organicznego mogą aktywować kaskadę dopełniacza i nasilać działanie chemotaktyczne
- Nie wiadomo, które ze składników pyłów organicznych są odpowiedzialne za te mechanizmy

# Badania środowiskowe

- U większości badanych występowały związane z narażaniem na pyły organiczne objawy kliniczne- charakterystyczne dla PZO
- Stwierdzono istotną rozbieżność pomiędzy wynikami spirometrii, a występowaniem objawów klinicznych sugerujących POChP.
- Można wnioskować, że zgłaszane objawy typowe dla PZO mogą stanowić początkowy etap rozwoju POChP

**Wnioski**

Wyniki badań wskazują na duże narażenie pracujących w kontakcie z pyłem organicznym na występowanie objawów chorobowych związanych z wykonywaną pracą oraz konieczność propagowania tzw. „prozdrowotnego trybu życia":

- walka z nałogiem palenia tytoniu,
- wprowadzanie nowych technologii w produkcji rolnej zmniejszającej zapylenie,
- stosowanie indywidualnych masek ochronnych podczas pracy w szczególnie dużym zapyleniu.

# Polimorfizm nukleotydu C781T w genie kodującym IL-8

POChP (n=162) vs kontrola (n=80) zdrowi bez nadreaktywności

Oceniano:

- wpływ polimorfizmu C781T w genie kodującym IL-8 na zwiększone ryzyko zachorowania na POChP
- potencjalny związek między wymienionym polimorfizmem a stopniem ciężkości POChP.

Wnioski:

- Częstość występowania poszczególnych polimorfizmów 781 C/T genu kodującego IL-8 u chorych na POChP nie różniła się od kontroli oraz pomiędzy osobami z różnym stopniem zaawansowania POChP
- W grupie POChP u homozygot TT >65 r ż. - niższe FEV1 oraz gorszy wynik w teście 6-MW
- Wydaje się, że ta grupa może mieć gorsze rokowanie (przyspieszony naturalny spadek FEV1)

# Polimorfizm 781 C/T w genie kodującym IL-8

**Rozkład genotypów u chorych na POChP i w grupie kontrolnej**

| Gr badana | genotyp | Częstość występowania genotypu (n/%) |
|---|---|---|
| kontrola (n =100) | CC | 29/29 |
| | CT | 55/55 |
| | TT | 16/16 |
| POChP (n=162) | CC | 62/38 |
| | CT | 71/44 |
| | TT | 29/18 |

**Rozkład genotypów w zależności od stopnia zaawansowania POChP**

| | CC | CT | TT |
|---|---|---|---|
| GOLD 1 (n/%) | 6 (37,5) | 9 (56,3) | 1 (6,2) |
| GOLD 2 (n/%) | 29 (40,9) | 26 (22,5) | 16 (36,6) |
| GOLD 3 (n/%) | 16 (39,0) | 22 (53,7) | 3 (7,3) |
| GOLD 4 (n/%) | 11 (32,3) | 14 (41,2) | 9 (32,5) |

# Polimorfizm genu ACE

- W populacji mogą występować genotypy II, ID, DD.
- Genotyp DD związany jest ze zwiększeniem stężenia ACE w surowicy
- Genotyp DD występuje częściej u palaczy u których doszło do rozwoju POChP niż u tych, którzy pomimo palenia tytoniu mają prawidłową funkcją układu oddechowego (36,5% vs 16,9%) p=0,01).
- Posiadanie genotypu DD zwiększa 2xryzyko rozwoju POChP (OR 2,2)
- Wykazano związek genotypu DD z istotnym powysiłkowym nadciśnieniem płucnym u chorych u chorych na POChP.

- Obecność allela I (genotyp ID lub II) związana jest ze stabilnym przebiegiem POChP, definiowano jako konieczność mniej niż 3 hospitalizacji z powodu zaostrzenia POChP w okresie 3 lat poprzedzających badanie.

# Częstość występowania alleli genotypu ACE w zależności od stopnia POChP wg GOLD.

Analiza rozkładu genotypów DD, ID i II nie wykazała istotnych różnic (Test Chi-Square p=0,4) między POChP oraz kontrolą,

Nie stwierdzono też różnic w zależności od stopnia ciężkości

| | | DD n (%) | ID n (%) | II n (%) |
|---|---|---|---|---|
| GOLD 1 | n=13 | 1 (7,7) | 8 (61,5) | 4 (30,8) |
| GOLD 2 | n=58 | 16 (27,7) | 32 (35,2) | 10 (37,2) |
| GOLD 3 | n=33 | 11 (33,3) | 14 (42,4) | 8 (24,2) |
| GOLD 4 | n=21 | 3 (14,3) | 12 (57,1) | 6 (28,6) |
| Cała grupa | n=125 | 31 (24,8) | 66 (52,8) | 28 (22,4) |
| Kontrola | n=165 | 51 (31,0) | 73 (44,2) | 41 (24,8) |

Chorzy z różnymi genotypami ACE nie różnili się istotnie między sobą wynikami spirometrii, dystansem 6MW ani liczbą zaostrzeń.

# Ocena wpływu stanu odżywienia na wyniki badań czynnościowych płuc

- 152 chorych (61 K, 91 M), wiek 68± 9 lat, w stabilnym okresie (min. 6 tyg od ostatniego zaostrzenia), liczba paczkolat 42±21
- Kontrola 30 osób (14 K, 16 M), w wieku 61±10 lat, byłych lub aktualnych palaczy, którzy nie mieli w wywiadzie żadnych chorób układu oddechowego, bez obtracji w spirometrii
- GOLD 1 -16 chorych (7 K, 9 M), w GOLD 2 -67 chorych ( 28 K, 39 M), w GOLD 3 - 45 chorych (16 K, 29 M) i w GOLD 4 -23 chorych (10 K, 13 M).

**Badanie antropometryczne**

- gr kontrolna: 10 z prawidłową masą ciała, 13 z nadwagą i 7 z otyłością,
- gr POChP: 1 z niedowagą, 48 prawidłowe BMI 59 nadwagą , 44 z otyłością

- **Nie wykazano różnic statystycznych w rozkładzie BMI między grupami**
- **Jedyna różnica wskaźnik talia/biodra, był niższy w grupie kontrolnej**

# Ocena wpływu stanu odżywienia na wyniki badań czynnościowych płuc

Wnioski:

- Nie stwierdzono istotnych różnic w analizie składu ciała metodą bioimpendacji przy użyciu wagi TANITA pomiędzy grupą POChP i kontrolną
- W analizie szczegółowej składu ciała, która uwzględniała stopień zaawansowania choroby wg GOLD 2010 istotne statystycznie różnice vs gr kontrolna wystąpiła u chorych w stadium 4,
- chorzy byli niżsi, mieli mniejszą całkowitą masę ciała, mniejszą masę tkanki tłuszczowej, mniejszą masę wody i mięśni niższą podstawową przemianę materii.

(w badanej populacji nie obserwowano chorych z kacheksją )

# Korelacje między składowymi budowy ciała i wynikami badań czynnościowych

- Waga (kg) /FEV1 ( przed i po leku) r=0,41; 0,46; FVC ( przed i po) r=0,36; 0,41; DLCO r=0,39;
- BMI (kg/m2)/DLCO –r=0,46 ,
- % tkanki tłuszczowej/TLC (L, przed i po leku )-r=-0,36; -0,36; FVC po leku)-r=-0,33
- masa tk tłuszczowej (kg)/ DLCO-r=0,40;
- masa tkanki beztłuszczowej (kg)/FVC (przed i po leku)-r= 0,59; 0,65; FEV1 (przed i po)-r=0,52; 0,58; DLCO r=0,5; RV%TLC-r=-0,44, TLC (przed i po) r=0,45, 0,46,
- masa wody (kg) /FVC (przed i po) r=0,57, 0,63; FEV1 (przed i po r=0,52, 0,57, DLCO r=0,5, TLC (l przed i po): r=0,43, 0,44,
- masa mięśni (kg)/ FVC (przed i po) r= 0,57, 0,63; FEV1 (przed i po) –r=0,52, 0,57, DLCO r=0,49; TLC (przed i po)r=0,44, 0,45
- BMR (kJ) / FVC (l przed i po leku) r=0,57; 0,63, FEV1 (L przed i po leku) r=0,51, 057; DLCO r=0,52

# Markery apoptozy

N=181 (121 M, 60 K) wiek 62±9, FEV1 55,±20%, BMI 29, ±7,4 kg/m2

GOLD 1 (n=19), GOLD 2 ( n=88), GOLD 3 ( n=57), GOLD 4 (n=17).

Kontrola 29 zdrowych (11 K, 18 M) wiek 49,5±14 BMI 29,6+3,8 kg/m2

Wyniki

Stężenie sFasL w surowicy w gr POChP 0,09±0,08 ng/ml.
Nie było różnic pomiędzy grupą badaną i kontrolną

Nie było korelacji między sFasL FEV1%wn, RV% wn BMI, i BODE

Stężenie TNFα w gr POChP 2,9±3 pg/ml Nie różniło się vs kontrola

Nie było korelacji pomiędzy TNFα a FEV1%wn, BMI, RV% wn BODE

Stężenie sFasL i TNFα nie różniło się między grupami POChP wg GOLD

Wnioski

Nie było różnic w stężeniu TNF-α i sFasL ani ich korelacji ze stopniem obturacji dróg oddechowych i stanem odżywienia chorych .

# Markery obrotu kostnego

Wyniki

- Badanie densytometryczne wykazały pogorszanie się badanych wskaźników: Neck BMD, Neck T-score, L1-L4 BMD, L1-L4 T-score wraz z stopniem zaawansowania POChP

  ale różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej.
- Pomiary gęstości kości korelowały ze stężenie testosteronu

- Stężenie markerów obrotu kostnego resorpcji kości-(β Cross, oraz tworzenia (TP1NP, osteokalcyna) zmniejszało się wraz z postępem choroby.

  korelowało ze stopniem obturacji.
- Nie wykazano różnic w stężeniu witaminy D

# Hypogonadyzm u chorych na POChP

Hypogonadyzm u mężczyzn z POChP ocenia się na 22-69%

- W oparciu o pomiar całkowitego testosteronu hypogonadyzm można rozpoznać u 20%> 60 lat; 30% >70 lat; 50% >80 r.ż.
- Na obniżenie testosteronu wpływa: wiek, palenie, otyłość, przewlekły stan zapalny, zaburzenia gazometryczne, GKS

## Wyniki

Testosteron oznaczono u 128 chorych na POChP (38k 90m)

- Stężenie testosteronu u mężczyzn było wyższe niż u kobiet (3,4±1,5 ng/ml vs 0,95±1,8 ng/ml; (p<0,001)
- Stężenie testosteronu niższe u osób z FEV1< 50% w n. u chorych ze współistniejącą hipoksemią oraz hiperkapnią
- Hypogonadyzm definiowany jako obniżenie stężenia całkowitego testosteronu <3 ng/ml rozpoznano u 33% mężczyzn

# Hypogonadyzm u chorych na POChP

**Chorzy z hypogonadyzmem:**

(nie różnili się od pozostałych chorych wiekiem)

- większe BMI (30,5±6,7 vs 27,3±4,9 kg/m2; p<0,05).
- mniejsze FEV1, przed (1,2±0,4 l vs 1,5±0,5 l; p<0,05), i po 400 µg salbutamolu (1,4±0,4 l vs 1,7±0,6 l; p<0,05).
- mniejsze FVC.
- krótszy dystans 6MWT 395±95 m vs 463±109 m; p<0,05.
- mniejsze stężenie Hb 13,9±1,9g% vs 14,8±1,2g% p<0,05
- niższy hematokryt 42,1±5,3 vs 44,6±3,4

Nie zaobserwowaliśmy wpływu stopnia zaawansowania POChP na stężenie testosteronu w badanej grupie.

# Hypogonadyzm u chorych na POChP

Stwierdzono znamienna korelację pomiędzy stężeniem testosteronu a:

- beztłuszczową masą ciała (R=0,45; p<0,001),
- T-score dla gęstości tkanki kostnej w obrębie szyjki kości udowej (r=0,29; p<0,05),
- stężeniem hemoglobiny (r=0,28; p<0,001),
- stężeniem HDL (r=-0,20; p<0,05),
- wartością $VO_2$ peak na bieżni ruchomej (r=0,54; p<0,05).

Wnioski:

- Istotne korelacje pomiędzy stężeniem testosteronu i gęstością kości, a przede wszystkim VO2peak wskazują na jego wpływ na tolerancję wysiłku co istotnie wpływa na rokowanie i jakość życia u chorych na POChP

# Ocena zapalenia systemowego (1)

Różnice statystyczne gr POChP vs gr kontrolna:

- IL-8: 10,75±10,94 pg/ml vs 5,77±9,17pg/ml (p=0,005)
- IL-6: 5,44±9,19pg/ml vs 3,23±3,44pg/ml (p=0,02)
- CRP: 3,64±2,31mg/dl vs 1,40±1,85 mg/dl (p<0,0001)
- TIMP-1: 185,35±60,88ng/ml vs 204,32±37,51ng/ml (p=0,01)
- MPO: 42,91±20,93ng/ml vs 29,02±14,53 ng/ml (p=0,002)
  neutrofilowa elastaza:147±72 pg/ml vs 88,99±67,87 pg/ml (p=0,004)
- surfaktant: 688,41±373,11ng/ml vs 157,70±123,96 ng/ml (p<0,0001)
- endotelina: 1,92±0,56 pg/ml vs 1,39±0,32 pg/ml (p<0,0001)
- insulina: 1,72±4,20 μIU/ml vs 2,57±6,04 μIU/ml (p=0,03)

# Ocena zapalenia systemowego (2)

Po uwzględnieniu stopnia GOLD istotność statystyczną gr POChP vs kontrola ($p<0,01$) uzyskano dla:

- IL 8 : GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4
- IL6: GOLD 3 , GOLD 4
- CRP: GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4
- TIMP 1: GOLD 2 , GOLD 3
- Neutrofilowa elastaza GOLD 2, GOLD 3
- Surfaktant : GOLD 1, GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4
- Endotelina : GOLD 2, GOLD 3, GOLD4
- MPO : GOLD 2, GOLD 3, GOLD 4

# Ocena zapalenia systemowego (3)

Stwierdzono istotne korelacje wskaźników z wynikami badań czynnościowych :

- Adiponektyna / FVC, (przed i po leku) r=-0,35, -0,39; DLCO-r=-0,36; TLC (po) r=-0,30; FEV1 (po) -0,29
- Leptyna / VC (przed, po leku) r=-0,44, -0,34; TLC (przed,po leku) r=-0,38; -0,35, dystans w 6MWT–r=-0,29
- Grelina nieacetylowana / DLCO r=-0,58, MRC r=0,46

- VEGF /RV % wn po leku) r=0,32

# Ocena zapalenia systemowego (4)

## Wnioski

- W gr z bardzo ciężką postacią POChP obserwowano istotne różnice w stężeniu parametrów oceniających systemowe zapalenie w porównaniu z chorymi w pozostałych stopniach zaawansowania choroby.
- Wykazano korelacje pomiędzy składem ciała a parametrami badań czynnościowych ( FEV1, FVC, TLC, DLCO, RV%TLC).
- Stężenia adiponektyny, leptyny i greliny nieacetylowanej istotnie korelują z wynikami badań czynnościowych co wskazuje na czynny udział tkanki tłuszczowej w systemowym zapaleniu u chorych na POChP .

# Choroby współwystępujące (1)

| Choroby sercowo-naczyniowe | GOLD 1 (n/%) | GOLD 2 (n/%) | GOLD 3 (n/%) | GOLD 4 (n/%) |
|---|---|---|---|---|
| Choroba niedokrwienna serca | 11/39 | 36/36 | 42/33 | 34/38 |
| Zawał serca | 3/11 | 24/13 | 18/14 | 16/18 |
| Nadciśnienie tętnicze | 16/59 | 13/74 | 83/68 | 56/65 |
| Udar niedokrwienny | 1/3,5 | 8/4,2 | 4/3 | 4/4,5 |
| Przemijające niedokrwienie OUN | 2/7,4 | 2/1,1 | 1/0,8 | 4/4,8 |
| Miażdżyca tętnic kończyn dolnych | 3/10,7 | 18/8 | 18/14 | 14/16 |
| Żylaki kk dolnych | 8/28 | 53/27 | 34/26 | 30/34 |
| Żylna choroba zakrzepowo zatorowa | 2/7 | 18/9 | 10/8 | 13/15 |
| OBS | 5/17,9 | 48/24,8* | 25/19 | 19/21* |
| Obrzęki kończyn dolnych | 10/35 | 76/39* | 49/38* | 47/53* |

*p<0,01 Nie stwierdziliśmy różnic w częstości występowania poszczególnych jednostek chorobowych w zależności od stopnia GOLD.

# Choroby współistniejące

Wnioski:

- Najczęstsze choroby towarzyszące - choroby układu krążenia: nadciśnienie tętnicze (63,4%)
- choroba niedokrwienna (31,19%) zaburzenia rytmu (25,8%)
- 26,5% problemy związane z narządem ruchu: zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa, stawów biodrowych, kolanowych
- 23% problemy ze snem
- >20% objawy ze strony p pokarmowego ( refluks)
- 20% miało potwierdzony OBS,
- 20% cukrzycę oraz choroby oczu.
- 16% choroby tarczycy.
- 16% osteoporoza ,cechy osteopenii 49%.
- 15% niedokrwistość -nie stwierdzono jej narastania wraz GOLD

# Ocena jakości życia

Analiza testów jakości życia z podziałem na wizyty (test CAT, SGRG_

| | CAT | Objawy | Aktywność | Wpływ choroby na funkcjonowanie | Łącznie |
|---|---|---|---|---|---|
| V1 | 16,4±7,6 | 56,2±21,7 | 66,0±21,2 | 40,8±19,8 | 51,0±18,0 |
| V2 | 17,4±7,9 | 58,6±20,8 | 62,2±21,6 | 39,6±20,5 | 49,8±18,6 |
| V3 | 17,2±6,9 | 58,1±21,9 | 60,8±19,6 | 39,5±18,9 | 48,5±17,2 |

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w kolejnych punktach obserwacji.

Różnice takie wystąpiły natomiast w zależności od stopnia zaawansowania choroby,

# Ocena zmian jakości życia z podziałem na stopnie GOLD

| | GOLD 1 | GOLD 2 | GOLD 3 | GOLD 4 |
|---|---|---|---|---|
| **Objawy** | 46,9±19,6 | 51,9±21,7*** | 58,1±18,5*** # | 66,2±23,7 # |
| **Aktywność** | 47,4±25,8 | 60,1±20,3^ | 67,9±19,1^ ## | 80,7±13 1 ## |
| **Wpływ choroby na funkcjonowanie** | 25,9±16,4* | 34,4±17,1* ^^ | 43,0±19,0^^ ¥ | 57,4±16,3 ¥ |
| **Łącznie** | 36,6±1,4** | 45,1±15,7** ^^^ | 52,9±16,1 ^^^ ¤ | 66,2±13,1 ¤ |

***p=0,04; ** p=0,03; ***p=0,01; ^ p=0,001; ^^p=0,0002; ^^^p=0,0002, # p=0,0007; ##p=<0,0001, ¥p<0,0001, ¤p<0,0001**

# Ocena liczby zaostrzeń

Badanie wykonano we wszystkich ośrodkach biorących udział w realizacji projektu.

- Chorzy (wizyta V1) otrzymali specjalnie przygotowany dzienniczek, z pytaniami o nasilenie objawów choroby, modyfikacje leczenia (antybiotyk, GKS systemowy) oraz hospitalizację.
- Ocenialiśmy też zmienność PEF (otrzymali peakflometry) w trakcie całego okresu obserwacji, który wynosił 24 miesiące

Podczas kolejnych wizyt kontrolnych (V2 oraz V3)

- wykonywano spirometrię z próbą rozkurczową,
- chorzy wypełniali także kwestionariusz św Jerzego
- oceniali nasilenie duszności w skali MRC. (u części też CAT).

# Liczba zaostrzeń vs stadium GOLD

U chorych w stadium GOLD 1- liczba zaostrzeń 1,3±2,1
nie wykazano istotnych korelacji pomiędzy liczbą zaostrzeń a jakością życia i parametrami badań czynnościowych

W stadium GOLD 2 –liczba zaostrzeń 1,4±2,0

Wykazano korelacje pomiędzy liczbą zaostrzeń a:

- SGRQ: wpływ na funkcjonowanie $r=0,34$; $p<0,0001$
  na dolegliwości $r=0,33$; $p<0,0001$
  Łączna ocena $r=0,32$; $p=0,0002$
- Wynikami badan czynnościowych:
  VC przed $r=-0,31$; $p=0,0001$ i po leku $r=-0,28$ $p=0,0006$
  FEV1 przed $r=-0,2$; $p=0,01$ i po leku $r=-0,22$; $p=0,004$

# Liczba zaostrzeń vs stadium GOLD

U chorych w stadium GOLD 3 – liczba zaostrzeń 1,70±1,8.

Wykazano korelacje pomiędzy liczbą zaostrzeń a:

- SGRQ: aktywność (r=0,32; p=0,0008),
  wpływ na funkcjonowanie (r=0,21; p=0,03),
  dolegliwości (r=0,24; p=0,01),
  Łączna ocena (r=0,26; p=0,0007)
- Skalą duszności MRC (r=0,21; p=0,03)
- Kwestionariuszem CAT (r=0,66; p=0,02)

W stadium GOLD 4 –liczba zaostrzeń 3,4±4,5.

Nie wykazano korelacji pomiędzy liczbą zaostrzeń a testami jakości życia oraz wynikami badań czynnościowych.

# Porównanie gr A vs gr B

- Chorych, od których uzyskano wiarygodne informacje na temat częstości występowania zaostrzeń n=261 podzielono na grupy:
  - grupa A 0-1 zaostrzenie/rok 73% badanych
  - grupa B ≥ 2 zaostrzenia /rok 27% badanych.
- Grupy nie różniły się wiekiem, ani BMI.
- ≥ 2 zaostrzenia/rok częściej występowały u kobiet niż mężczyzn (35,3% vs 23,3%; $p<0,05$).
- Nie obserwowano różnic pomiędzy obiema płciami w częstości występowania zaostrzeń wymagających hospitalizacji.

Badania laboratoryjne w grupie B vs gr A

- niższe stężenie Hb 13,0±1,6 g% vs 14,3±1,4 g%; $p<0,05$
- Nie stwierdzono różnic w biochemicznych wykładnikach nasilenia ogólnoustrojowego stanu zapalnego oraz składzie ciała

# Porównanie gr A vs gr B

## Badania czynnościowe gr B vs gr A

- niższe FEV1 (po leku rozkurczowym)
  w wartościach bezwzględnych 1,2±0,5 l vs 1,5±0,6 l p<0,01
  w odsetku w n. 46,3±16,7 w n. vs 53,1±18,5% w n. p<0,01
- niższe FVC 2,5±0,9 l vs 2,9±0,9 l; p<0,01
  73,2±22% w n. vs 81±21,5% w n.; p<0,01
- wyższy wskaźnik RV/TLC 61±11,9% vs 56,4±10,3% p<0,001

## Analiza densytometryczna gr B vs A

- Chorzy z grupy B mieli mniejszą gęstością tkanki kostnej wyrażoną w postaci T-score dla szyjki kości udowej.
  T-score w gr B : -1,8±1,2, w gr A -1,2±1,0 (p<0,05).
- Obydwie grupy nie różniły się między sobą stężeniem vit D oraz podstawowymi markerami obrotu kostnego.

# Porównanie gr A vs gr B

## Jakość życia Porównanie SGRQ na wizycie V1

| | Grupa A | Grupa B | |
|---|---|---|---|
| Objawy | 49,4±20,4 | 61,2±25,2 | <0,001 |
| Aktywność | 61,7±21,2 | 75,9±17,1 | <0,001 |
| Wpływ choroby na funkcjonowanie | 35,8±18,3 | 53,2±17,3 | <0,001 |
| Łączna ocena | 46,1±18,8 | 61,6±14,4 | <0,001 |

# Odsetek hospitalizacji/rok wg GOLD

Odsetek hospitalizacje/rok w czasie obserwacji
z przyczyn pulmonologicznych

- w gr GOLD 1 0,12±0,16
- w gr GOLD 2 0,21±0,41
- w gr GOLD 3 0,35±0,42
- w gr GOLD 4 0,64±0,51

Różnice znamienne statystycznie między grupami $p<0.05$
z wyjątkiem porównania między gr GOLD 1 i 2

# Wpływ liczby zaostrzeń na kolejne hospitalizacje

## Rozkład liczby zaostrzeń i hospitalizacji

| Wizyta | | V1 | V2 | V3 |
|---|---|---|---|---|
| L zaostrzeń | L osób | odsetek hospitalizacji | | |
| 1 | 92 | (62%) | (29%) | (35%) |
| 2 | 57 | (70%) | (42%) | (45%) |
| 3 | 28 | (64%) | (58%) | (83%) |
| 4 | 30 | (67%) | (50%) | (80%) |

- Dane ankietowe pozwoliły ocenić dane dotyczące hospitalizacji u chorych z zaostrzeniami w okresie 24 m-cy przed V1 i prospektywnie w okresie kolejnych 24 m-cy
- Na podstawie dzienniczków obserwowano zmniejszenie PEF zmierzonego tuż przed zaostrzeniem (240 - 130 l/min)

# Leki stosowane w grupie chorych z zaostrzeniami

- LABA- 95%, SABA - 78%,
- cholinolityki - 86%, metyloksantyny - 51%,
- wGKS - 62%), systemowe GKS 6%,
- DLT - 27%,

Na podstawie dzienniczków obserwowano zmniejszenie PEF zmierzonego tuż przed zaostrzeniem (240 - 130 l/min)

Wraz ze wzrostem liczby zaostrzeń obserwowano zwiększenie stosowania wGKS (od 60% u osób z 1 zaostrzeniem do 100% przy częstszych zaostrzeniach.

Chorzy najczęściej zwiększali dawki wcześniej stosowanych leków (72% SABA), antybiotyki stosowano w 47% zaostrzeń a systemowy GKS w 44%

# Wpływ zaostrzeń na przebieg POChP

**Wnioski:**

- Częstość występowania zaostrzeń w grupach GOLD 1,2,3 nie różniła się, znamienność statystyczną tylko z gr GOLD 4
- Liczba zaostrzeń wpływa na częstość kolejnych hospitalizacji
- Zaostrzenia częściej u kobiet.
- Liczba zaostrzeń  koreluje z testami jakości życia  u chorych na umiarkowaną i ciężką postać choroby.
- Rosnąca liczba zaostrzeń koreluje z częstszym stosowaniem w leczeniu przewlekłym wGKS.

**Chorzy z częstymi zaostrzeniami charakteryzują się:**

- gorszymi wynikami badań  FEV1, FVC, RV%TLC
- gorszym wynikiem w teście 6MWT
- niższym T-score dla szyjki kości udowej.
- niższym stężeniem hemoglobiny w surowicy,

# Lepiej zapobiegać niż leczyć

Dziękuje za uwagę