

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ ORIGINAL PAPER

Ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά του νοσηριώματος (πολυ-συν-νοσηρότητες) στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

ΣΚΟΠΟΣ Η ανίχνευση και η δημογραφική περιγραφή των συχνότερων συννοσηροτήτων επί χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), η προσέγγιση του δείκτη συννοσηρότητας και του 10ετούς προσδόκιμου επιβίωσης ασθενών με ΧΑΠ±συννοσηρότητες, καθώς και ο σχετικός κίνδυνος προσβολής από ΧΑΠ ατόμων με ή χωρίς υποκείμενες παθήσεις και αντίθετα. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ Στη μελέτη αυτή εντάχθηκαν 7.892 άτομα (49% άνδρες), ηλικίας ≥ 39 ετών, καταχωρηθέντα κατά φύλο, ηλικία, τόπο κατοικίας, καπνισματική συνήθεια, που συμπλήρωσαν το ηλεκτρονικά διακινούμενο ερωτηματολόγιο Athens Breath Center questionnaire (ABC-Q) (<http://goo.gl/X Em4L2>). Οι ασθενείς (37,5%) καταχωρήθηκαν σε τρεις ομάδες, «-ΧΑΠ» (με παθήσεις άλλες, εκτός ΧΑΠ), «ΧΑΠ» (πάσχοντες μόνο από ΧΑΠ) και «ΧΑΠ+» (πάσχοντες από ΧΑΠ και άλλες παθήσεις). Διερευνήθηκε ο συντελεστής συννοσηρότητας και ο σχετικός κίνδυνος (ΣΚ) των συνηθέστερων δορυφόρων παθήσεων της ΧΑΠ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ Διαπιστώθηκε ότι η ΧΑΠ αποτελεί κυμαινόμενης βαρύτητας ΣΚ±95% όρια αξιοπιστίας (ΣΚ±1,96×SE) εμφάνισης συγκεκριμένων (εξω)πνευμονικών παθήσεων, $0,61 \pm 0,11/2,56 \pm 1,14$ (άνδρες/γυναίκες [Α/Γ], αντίστοιχα), αλλά και, αντίθετα, εξωπνευμονικές παθήσεις που μπορεί να απολήγουν στην εγκατάσταση ΧΑΠ (ΣΚ $1,96 \pm 0,99/3,08 \pm 1,07$, Α/Γ). ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ Οι συννοσηρότητες της ΧΑΠ δεν είναι τυχαίες συλλογές εκτροπών της υγείας, αλλά συνέπειες κοινών παθογενετικών διαδρομών, με αφετηρία διαταραχές του εξωτερικού ή και του εσωτερικού περιβάλλοντος, φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων σε έδαφος πλειοτροπικής δράσης γονιδίων, όπως προκύπτει από τη σημαντικά διαφορετική κατανομή τους κατά φύλο. Η σχέση ΧΑΠ/συννοσηρότητες είναι, από αιτιολογική άποψη, αμφίδρομη. Αποδίδεται στο φαινόμενο διάχυσης (spill, over) από την πρωτοπαθή εστία της χρόνιας φλεγμονής στους ιστούς-στόχους. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υπογραμμίζουν την ανάγκη εφαρμογής συνδυαστικής θεραπείας, μάλλον, παρά την τακτική των παράλληλων θεραπειών παθήσεων, όπου η μια αγνοεί την άλλη.

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι φλεγμονώδης πάθηση των βρόγχων ή και του πνευμονικού παρεγχύματος, ο έλεγχος της βαρύτητας και η πρόγνωση της οποίας βασίζεται, κατά GOLD,¹ στο μέτρο των σπιρομετρικών αποκλίσεων, στην ένταση και στη συχνότητα των αναπνευστικών συμπτωμάτων, των παροξύνσεων² και της ανοχής στην άσκηση, ενώ παρακάμπτεται η φαινοτυπική τους διάκριση που θα όριζε ποικιλία θεραπευτικών σχημάτων. Αγνοούνται οι πολυνοσηρότητες: (εξω)πνευμονικές παθήσεις με κοινή αιτιοπαθογένεια και οι συννοσηρότητες: (εξω)πνευμονικές επεκτάσεις, οφειλόμενες σε διασπορά μορίων ή ενεργοποιημένων κυττάρων, ως επί φλεγμονής.

Πολυ- και συν-νοσηρότητες περιγράφουν την περιοχή του δικτύου³ του ανθρώπινου νοσηριώματος με επίκεντρο τη ΧΑΠ.⁴⁻⁶ Το πλήθος των κόμβων και των συνδέσεων, καθώς και η υφή του εν λόγω δικτύου τελούν υπό διερεύνηση ως ελεύθερης κλίμακας δίκτυα^{3,6} που ορίζουν μεγάλη ποικιλία φαινοτύπων, πλέον των κλασικών, όπως αρχικά ορίστηκαν από τον Dornhorst.⁴ Οι κλασικοί φαινότυποι εντοπίζονται στο φάσμα «χρόνια βρογχίτιδα – πνευμονικό εμφύσημα», με τους ενδιαμέσους συνδυασμούς τους: άλλοτε άλλη αναλογία χρόνιας βρογχίτιδας και πνευμονικού εμφύσηματος. Γενικά, εκτός από τη διασπορά μεσολαβητών και κυττάρων φλεγμονής δεν αποκλείεται οι συννοσηρότητες

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2024, 41(2):211–220
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2024, 41(2):211–220

Γ.Α. Μαθιουδάκης,¹
Γ.Σ. Αλιμάνη,¹
Σ. Ασώτη,²
Γ. Σίμου,²
Ε.Ι. Ευαγγελοπούλου²

¹Πνευμονολογικό Κέντρο Αθηνών,
Αθήνα

²Πνευμονολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας
«Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς

Qualitative and quantitative characteristics of diseaseome (multi-co-morbidities) in chronic obstructive pulmonary disease

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Ερωτηματολόγιο
Νοσηρίωμα
Πολυ(συν)νοσηρότητες
Φαινότυποι
ΧΑΠ
Χρόνια αποφρακτική
πνευμονοπάθεια

Υποβλήθηκε 14.2.2023
Εγκρίθηκε 16.3.2023

να προκαλούνται ή να επάγονται από την πλειοτροπική δράση περιστασιακών, μη κληρονομούμενων μεταλλάξεων γονιδίων σωματικών κυττάρων που καθορίζουν το επίπεδο της φλεγμονής και το εύρος της καλά αναγνωρισμένης ετερογένειας της ΧΑΠ.⁵ Είναι φανερό από τα παραπάνω ότι κάθε ασθενής έχει τον δικό του, αποκλειστικό, φαινότυπο, η αξία του οποίου διαφέρει από το άθροισμα των αξιών κάθε πάθησης χωριστά από τις οποίες απαρτίζεται. Και αυτό, επειδή η προσθήκη μιας πάθησης (ή της θεραπείας της) διαφοροποιεί τους φαινότυπους της πρώτης, όπως συμβαίνει π.χ. με τον σακχαρώδη διαβήτη σε ασθενείς με ΧΑΠ που χρήζουν λήψης γλυκοκορτικοειδών παραγόντων.

Επί πλέον, οι συννοσηρότητες επί ΧΑΠ επιβαρύνουν τους ασθενείς, εκτός από το διαγνωστικό και θεραπευτικό έργο, με δυσκολίες διαχείρισης. Επιδεινώνουν τη συμμόρφωση των ασθενών, αυξάνουν την κατανάλωση πόρων, αυξάνουν την ταλαιπωρία των ασθενών και των συγγενών τους και επιτυγχάνουν πτωχότερα αποτελέσματα⁶ και διακυμάνσεις της βαρύτητας της ΧΑΠ. Επί πλέον, προκαλούν συγχύσεις στην ερμηνεία των συμπτωμάτων και των παρακλινικών ευρημάτων, επιβάρυνση των συστημάτων υγείας, ενώ εγείρουν θεραπευτικά προβλήματα λόγω αλληλεπιδράσεων των σχετικών φαρμακολογικών παραγόντων. Παρ' όλα αυτά, έχουν συμπεριληφθεί σε πολύ μικρό αριθμό μελετών.⁷⁻¹⁰

Σκοπός της παρούσας μελέτης παρατήρησης ήταν η ανίχνευση και η δημογραφική περιγραφή των συχνότερων συννοσηροτήτων επί ΧΑΠ, η προσέγγιση του δείκτη συννοσηρότητας, του 10ετούς προσδόκιμου επιβίωσης ασθενών με ΧΑΠ±συννοσηρότητας και ο σχετικός κίνδυνος προσβολής (±95% όρια αξιοπιστίας) από ΧΑΠ ατόμων με ή χωρίς υποκείμενες παθήσεις και αντίθετα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Συμμετέχοντες

Στη μελέτη αυτή εντάχθηκαν 7.892 άτομα, 49% άνδρες, ηλικίας >39 ετών, που συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο Athens Breath Center-Questionnaire (ABC-Q), το οποίο διακινήθηκε ηλεκτρονικά (<http://goo.gl/XEm4L2>), μεταξύ Μαρτίου 2018 και Αυγούστου 2022. Το ερωτηματολόγιο αποτελείται από 12 ερωτήσεις (+1 ερώτηση ελέγχου ειλικρίνειας), επιλεγμένες από πιστοποιημένα για την ελληνική γλώσσα ερωτηματολόγια, όπως τα CAT, Begg και SGRQ. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο πλήρεις απαντήσεις, οι οποίες συγκεντρώθηκαν και ταξινομήθηκαν αυτόματα, μέσω της πλατφόρμας [google/form](https://www.google.com/forms), σε ένα λογιστικό φύλλο Excel. Η συμπλήρωση και η αποστολή του ερωτηματολογίου ενέχει θέση συγκατάθεσης για την ανώνυμη ένταξη των απαντήσεων στις αναλύσεις.

Οι ασθενείς καταχωρήθηκαν σε τρεις ομάδες: (α) «ΧΑΠ»: ασθενείς με μία ή περισσότερες παθήσεις, εκτός ΧΑΠ, (β) «ΧΑΠ»:

πάσχοντες μόνο από ΧΑΠ και (γ) «ΧΑΠ+»: ασθενείς με ΧΑΠ και συννοσηρότητες. Υγιείς και ασθενείς του δείγματος διακρίθηκαν επίσης σε μη καπνιστές (0), πρώην καπνιστές (1) και καπνιστές (2), ενώ ομαδοποιήθηκαν ως κάτοικοι αστικών (ΑΣ), ημιαστικών (ΗΜ) και αγροτικών (ΑΓ) περιοχών, για την ανάδειξη χωροβιονομικών συνθηκών διαβίωσης. Τα σωματομετρικά, τα κοινωνικά και τα αδρά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του δείγματός μας καταχωρούνται στον πίνακα 1.

Για κάθε ασθενή, υπολογίστηκε ο δείκτης συννοσηρότητας Charlson (ΔΣCh),⁷ ως άθροισμα μορίων (ένα μόριο για κάθε δεκαετία ηλικίας >50 ετών συν 1–6 μόρια, σύμφωνα με το νομόγραμμα Charlson για κάθε υποκείμενη πάθηση) και το %10ΠΕ¹¹ (%προσδόκιμο δεκαετούς επιβίωσης=0,983e^{0,9ΔΣCh}).

Στατιστική ανάλυση

Η περιγραφική στατιστική ανάλυση και οι συντελεστές συσχέτισης πραγματοποιήθηκαν στο πρόγραμμα Real Statistics Using Excel, με το οποίο κατασκευάστηκαν και τα διαγράμματα που παρατίθενται. Τέλος, υπολογίστηκε ο σχετικός ή συμπληρωματικός κίνδυνος (odd ratio, <http://respi-gam.net/node/5780#or>) προσβολής από ΧΑΠ σε ασθενείς με ή χωρίς υποκείμενες παθήσεις και αντίθετα, με την κατασκευή τετράπτυχων πινάκων (έχουν/δεν έχουν την πάθηση, έχουν/δεν έχουν την έκθεση).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η γενική νοσηρότητα του ελληνικού πληθυσμού έχει πρόσφατα εκτιμηθεί⁸ περί το 35%, για τις ομάδες ηλικιών 39+. Ο δείκτης γενικής νοσηρότητας βρέθηκε 35% και 39% για τους άνδρες (Α) και γυναίκες (Γ), αντίστοιχα (πίν. 1). Η μικρή απόκλιση μπορεί να εξηγηθεί από τον σχεδιασμό της μελέτης αναφοράς, που βασίστηκε μόνο σε νοσοκομειακά εξιτήρια, ενώ στην παρούσα μελέτη συμπεριλαμβάνονταν ασθενείς οι οποίοι διαγνώστηκαν σε πρωτοβάθμιες δομές. Αντίθετα, η παρούσα μελέτη εκτέθηκε στον κίνδυνο της υποεκτίμησης της αναλογίας των υγιών, καθώς στις ηλικιακές ομάδες που απευθύνθηκε περιλαμβάνονταν μεγαλύτερος αριθμός ατόμων με χρόνιες παθήσεις. Ο επιπολασμός των ομάδων παρουσιάζεται στην εικόνα 1.

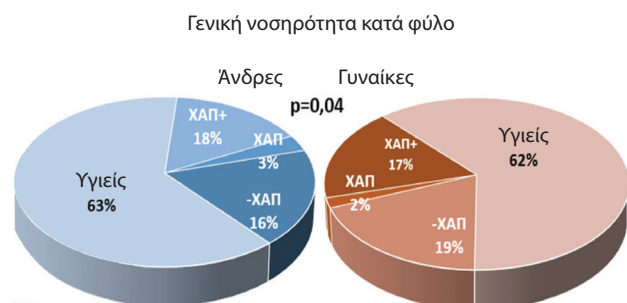
Στην εικόνα 2 αναγνωρίζονται διαφορές στην κατανομή των φαινοτύπων «-ΧΑΠ», «ΧΑΠ» και «ΧΑΠ+», κατά φύλο, όλων των καπνισματικών κατηγοριών ανά τόπο κατοικίας, που οφείλονταν σε επιδράσεις του εσωτερικού περιβάλλοντος,⁹ όπως διαμορφώνεται από τις συννοσηρότητες. Στο ιστόγραμμα Α της εικόνας 3 εμφανίζονται οι συνηθέστεροι κατά φύλο «-ΧΑΠ» φαινότυποι, ενώ στο ιστόγραμμα Β οι κατά φύλο συνηθέστεροι «ΧΑΠ+» φαινότυποι. Ο επιπολασμός της ΧΑΠ, περιλαμβανομένων των φαινοτύπων της, κυμάνθηκε στα δημοσιευμένα εθνικά όρια.¹⁰

Διακρίναμε 30 διαφορετικούς φαινότυπους, στους

Πίνακας 1. Σωματομετρικά, δημογραφικά χαρακτηριστικά.

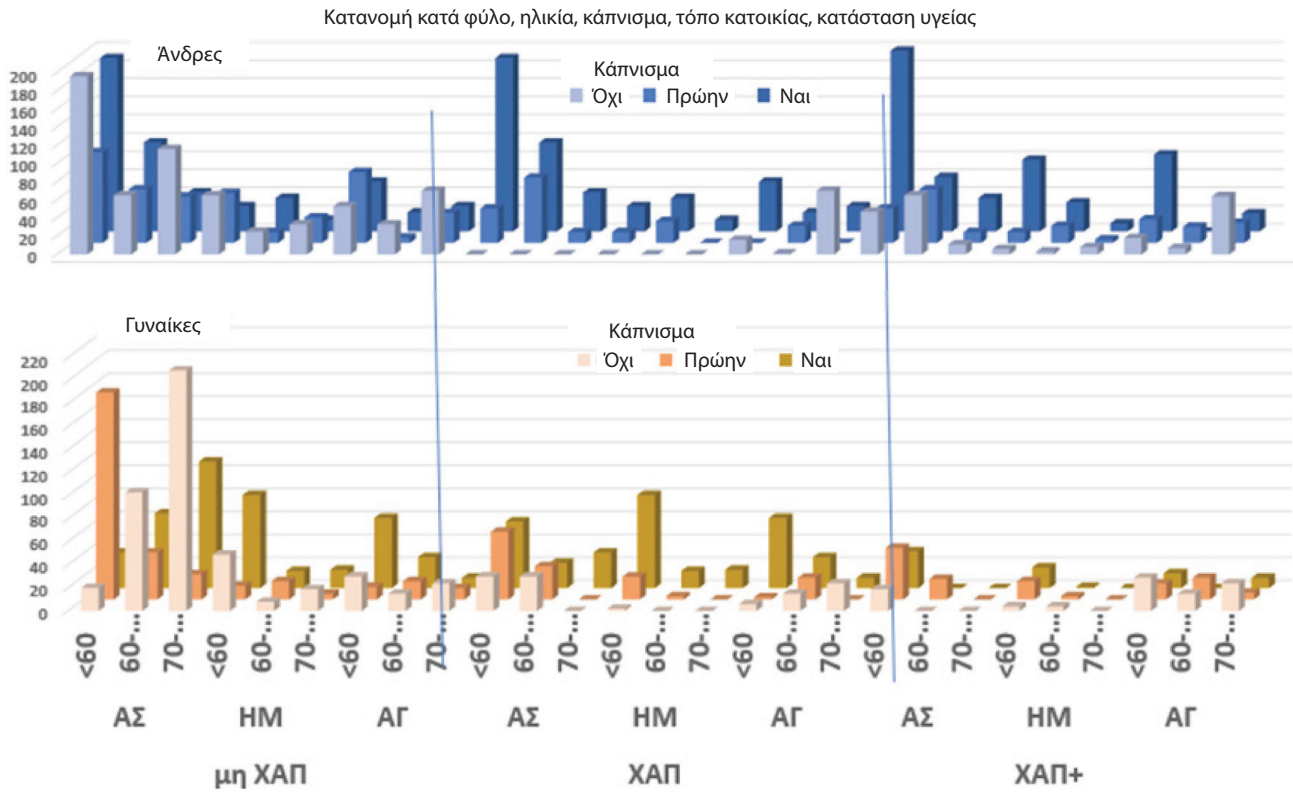
A	Άνδρες	Γυναίκες	Σύνολο	ΜΟ
Ηλικία (x ² ±SD)	56±13	54±12		53±15
BMI (x ² ±SD)	27±4	26±74		27±3,2
Κάπνισμα				
0	435/736	262/1057	698/1.793	
(ασθενείς/υγιείς)	X	553/539	890/1.227	
1	691/1.067	799/1.152	1.490/2.219	
Μέγεθος δείγματος	3.849 (49%)	4.043 (51%)	7892	
Υγιείς	2.249	2.306	4.555	
Πάσχοντες	1.600 (35% ¹)	1.737 (39% ¹)	3337 (37% ¹)	
μη ΧΑΠ	680	850	1530	
ΧΑΠ	135	86	221	
ΧΑΠ+	785	801	1.586	
Ασθενείς με 1 πάθηση	565 (38% ²)	88 (5% ²)	653 (22,5%)	
2 παθήσεις	463 (31% ²)	316 (19%)	779 (25%)	
3 παθήσεις	231 (15% ²)	514 (32%)	7.450 (23,5%)	
4 παθήσεις	109 (7% ²)	551 (34%)	660 (20,5%)	
5+ παθήσεις	95 (6% ²)	145 (8%)	240 (7%)	
B Δείκτης συννοσηρότητας ανά 10ετία ηλικίας				
ΧΑΠ±Συννοσηρότητες	604 (14%)	519 (16,2%)	1.123 (15,4%)	
<39	0,3	0,5		
40–49	2,5	1,4		
50–59	3,1	2,9		
60–69	3,3	5,1	p <0,01	
70–79	3,4	5,8		
80–89	3,6	6,1		
ΔΣCh (x ² ±SD)	3,9±2,8	3,3±1,8		3,6±1,5
10%ΠΕ (x ² ±SD)	63%±2,5	73,3%±29		68%±16
ΜΣΚ (x ² ±SD)	3,98±2,5	5,62±2,7		4,28±1,6
10ΕΣ	0,44	1,1	0,7	

ΜΟ: Μέσος όρος, BMI: Δείκτης μάζας σώματος, SD: Standard deviation (σταθερή απόκλιση), ΔΣCh: Δείκτης συννοσηρότητας Charlson, 10%ΠΕ: 10ετές προσδόκιμο επιβίωσης, ΜΣΚ: Μέσος σχετικός κίνδυνος νέας συννοσηρότητας ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), 10ΕΣ: Ανά δεκαετία επιβάρυνση με μια νέα πάθηση
¹Ποσοστό επί του συνόλου του δείγματος, ²Ποσοστό επί των ασθενών

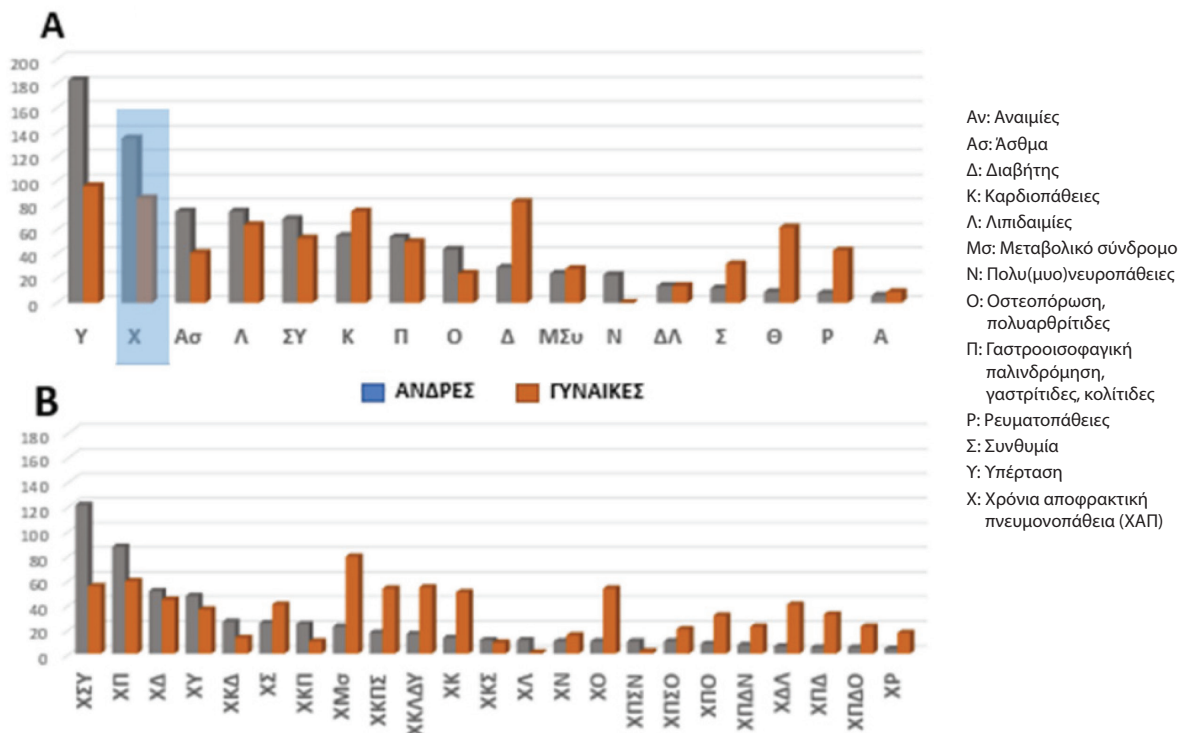


Εικόνα 1. Η κατανομή κατά φύλο των «-ΧΑΠ» (ασθενών εκτός ΧΑΠ), «ΧΑΠ» (ασθενών με μόνη ΧΑΠ) και «ΧΑΠ+» (ασθενών με ΧΑΠ και συννοσηρότητες). ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

οποίους η ΧΑΠ συμμετείχε σε δέσμες 2–4+ παθήσεων. Η υπέρταση, οι καρδιαγγειακές παθήσεις (Κ), το μεταβολικό σύνδρομο (Μσ), ο σακχαρώδης διαβήτης (Δ), η συνθυμία (Σ)¹² κατέλαβαν το 23,51% στους άνδρες με ΧΑΠ και το 31,4% (p=0,04) στις γυναίκες. Ωστόσο, έχουν επίσης δημοσιευτεί τιμές μέχρι 26,6% και 35,1% (p<0,01), αντίστοιχα. Συχνότερα εμφανίστηκαν ο φαινότυπος «ΧΑΠ+μεταβολικό σύνδρομο (ΧΜσ)» και «ΧΑΠ+συνθυμία+υπέρταση (ΧΣΥ)»,¹³ (τα ακρωνύμια αποκωδικοποιούνται στη λεζάντα της εικόνας 3). Αντίθετα, οι φαινότυποι «ΧΑΠ+διαβήτης±καρδιοπάθεια (ΧΔΚ)» βρέθηκαν συχνότερα στους άνδρες, αλλά η παρουσία «Μσ» ανέτρεπε την αναλογία υπέρ των γυναικών.



Εικόνα 2. Κατανομή ως προς το φύλο, τη νοσηρότητα (μηΧΑΠ, μόνη ΧΑΠ, ΧΑΠ+), την καπνισματική συνήθεια (όχι, πρώην, ναι) και τη διαμονή. ΑΣ: Αστική, ΗΜ: Ημιαστική, ΑΓ: Αγροτική, ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.



Εικόνα 3. Συχνότητες ασθενών με «-ΧΑΠ» παθήσεις και «ΧΑΠ» (ιστόγραμμα Α) ή «ΧΑΠ+» (ιστόγραμμα Β). Οι διαφορές κατά φύλο της κατανομής στο Α ή στο Β βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές ($p=0,050$, $p=0,03$, αντίστοιχα). Σημαντικές κατά φύλο ($p=0,01$, $p=0,001$, αντίστοιχα) ήταν οι διαφορές εντός των «-ΧΑΠ» όσο και των «ΧΑΠ+». Οι φαινότυποι εμφανίζονται με τα ακρωνύμια των παθήσεων που τους απαρτίζουν.

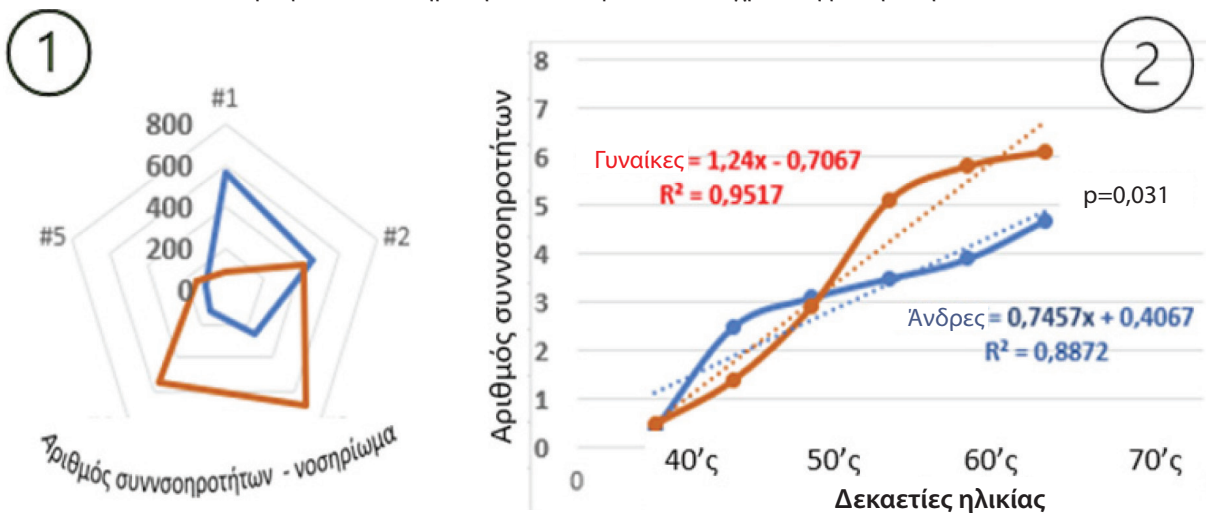
Παρατηρήθηκε υψηλός αριθμός συνυπάρξεων «ΧΑΠ, φλεγμονωδών παθήσεων εντέρου, συνθυμίας (ΧΠΣ)» με ή χωρίς καρδιοπάθειες (Κ) ή και οστεοπόρωση (Ο) ή και νευρομυοπάθειες (Ν). Όπως φαίνεται στην εικόνα 4, στο διάγραμμα-ραντάρ 1 εμφανίζεται το πλήθος των ασθενών με ΧΑΠ+, ανάλογα με τον αριθμό συννοσηροτήτων τους. Τόσο η κυρτότητα όσο και η λοξότητα της κατανομής (0,85, 0,44/-1,07, 0,28, Α/Γ) διέφερε μεταξύ των φύλων (p<0,05).

Διαπιστώσαμε σημαντική ανά εικοσαετία αύξηση των συννοσηροτήτων, κατά 2+ στις γυναίκες, με έναρξη σε μεταγενέστερο στάδιο της ζωής τους, έναντι 1+ στους άνδρες, στους οποίους η συσσώρευση παθήσεων αρχίζει νωρίτερα καθιστώντας τη διαηλικιακή εξέλιξη σιγμοειδή.

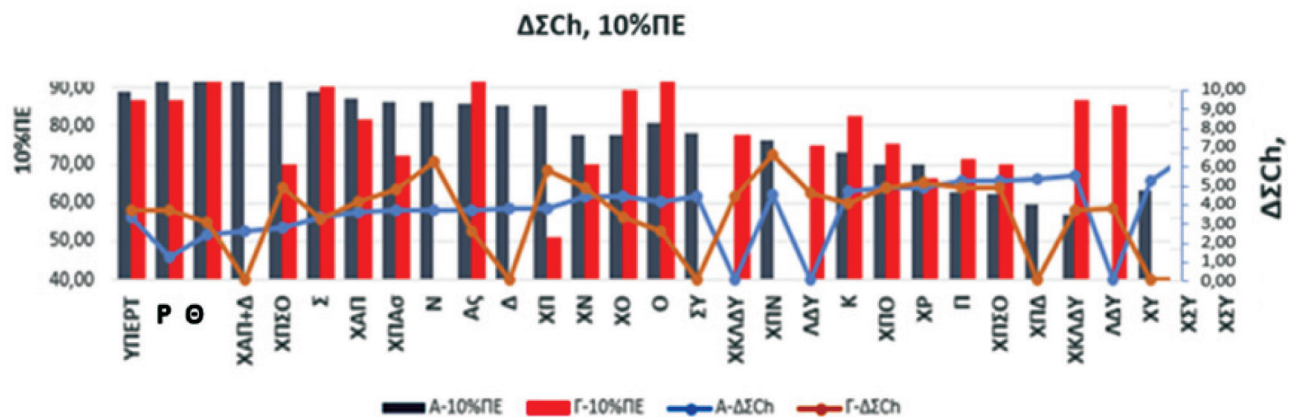
Την απόκλιση κατά φύλο μπορούμε να αποδώσουμε σε προνοητικούς λόγους, για την προστασία της περιόδου τεκνοποιίας των γυναικών.¹⁴ Οι δείκτες συννοσηρότητας ΔΣCh και το δεκαετές προσδόκιμο επιβίωσης %10ΠΕ των υπό μελέτη φαινοτύπων απεικονίζονται στο ιστοδιάγραμμα της εικόνας 5.

Είκοσι δύο από τους 296 άνδρες (7,4%) και 44 από τις 757 (6%) γυναίκες με ΧΑΠ+ είχαν επίσης καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚ: 5,4±1,8/6,3±2,1, Α/Γ). Σε παρόμοια ευρήματα είχαν καταλήξει προηγουμένως άλλοι συγγραφείς, περιορισμένου αριθμού σχετικών μελετών.¹⁵ Όπως και στην προαναφερόμενη μελέτη, ασθενείς με ΧΑΠ±καρδιακή ανεπάρκεια εκτίθενται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης επί πλέον

Αριθμός συννοσηροτήτων κατά φύλο και διαχρονική μεταβολή του



Εικόνα 4. Στο διάγραμμα 1 (ραντάρ) το πλήθος των ασθενών με «ΧΑΠ+» και δεξιά (2) η διαχρονική εξέλιξή τους. Οι διαφορές της κυρτότητας, της λοξότητας και των συντελεστών συσχέτισης είναι σημαντικές (p<0,05). ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.



Εικόνα 5. Δείκτες συννοσηρότητας και % δεκαετές προσδόκιμο επιβίωσης (ΠΕ) των διαφόρων φαινοτύπων ασθενών του δείγματος, κατά φύλο. Ας: Άσθμα, Δ: Διαβήτης, Θ: Παθήσεις θυρεοειδούς, Κ: Καρδιοπάθειες, Λ: Λιπιδαιμίες, Ν: Πολυ(μυο) νευροπάθειες, Ο: Οστεοπόρωση, πολυαρθρίτιδες, Π: Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, γαστρίτιδες, κολίτιδες, Ρ: Ρευματοπάθειες, Σ: Συνθυμία, ΥΠΕΡΤ: Υπέρταση, Χ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

προβλημάτων από το μυοσκελετικό σύστημα, όπως οστεοπόρωση, μυονευρίτιδες (ΣΚ: 3,3/4,7, Α/Γ).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη σύγχρονη εποχή μας οι χρόνιες πολυ-συν-νοσηρότητες αναδεικνύονται σε κοινωνική μάστιγα. Αυξάνουν το οικονομικό και το κοινωνικό κόστος, περιπλέκουν τη διαγνωστική διαδικασία και περιορίζουν τα θεραπευτικά αποτελέσματα. Επί πλέον, και κυρίως, συνιστούν κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών στις τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες καθορίζεται η έκβαση θεραπειών, με αποτέλεσμα να μην ελέγχονται οι πιθανές αλληλεπιδράσεις τους. Στο μέτρο που δεν εκπροσωπούνται στα δείγματα των τυχαιοποιημένων μελετών, δεν πρέπει να τους αφορούν τα συμπεράσματα των εν λόγω μελετών (στατιστικό σφάλμα τύπου II – <http://respi-gam.net/node/5782#%CF>).

Στην παρούσα μελέτη, ο όρος φαινότυπος κατανοείται ως σύνολο παρατηρήσιμων κλινικοεργαστηριακών ευρημάτων που αναγνωρίζονται σε κάθε ασθενή, πάσχοντα από ορισμένο αριθμό παθήσεων. Οι φαινότυποι παράγονται από την επίδραση γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, καθώς επίσης από την τυχαιότητα, ειδικότερα από την πλειοτροπική δράση γονιδίων, τη συστηματική διασπορά μεσολαβητών φλεγμονής ή άλλους άγνωστους προκλητικούς παράγοντες. Η κατά το δυνατόν λεπτομερέστερη περιγραφή του νοσηριώματος κάθε πληθυσμιακής ομάδας είναι κρίσιμη σημασίας για την πρόγνωση, τον σχεδιασμό βέλτιστης θεραπείας¹⁶ και την οργάνωση των υπηρεσιών υγείας. Ως συνηθέστερες εντοπίστηκαν πολυ-συν-νοσηρότητες, όπως οι καρδιαγγειακές, οι μεταβολικές, οι γαστρεντερικές (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση [ΓΟΠ], δυσφαγία, γαστρίτιδα, κολίτιδα), οι οστεοσκελετικές (οστεοπόρωση, οστεοαρθρίτιδες), η μεγαλοβλαστική αναιμία και οι ψυχονευρολογικές (νευρομυοπάθειες, συνθυμία¹²), που θεωρούνται αποτέλεσμα συστηματικής διάχυσης μεσολαβητών της φλεγμονής (συννοσηρότητες) ή συνέπεια της δράσης κοινών αιτιολογικών παραγόντων και πολυγονιδιακής αρχής ενεργοποίησης μοριακών οδών (πολυνοσηρότητες). Σε αναλογία ασθενών «ΧΑΠ+» συντηρείται μια χρόνια χαμηλής έντασης διαχεόμενη φλεγμονή, που μπορεί να ασκεί αιτιοπαθογενετικό ρόλο στη φυσική ιστορία της ΧΑΠ, ανεξάρτητα από την καπνισματική συνήθεια ή την έκθεση σε τοξικό ενδο- ή εξωοικιακό περιβάλλον. Παρατηρήσαμε υψηλό αριθμό συνυπάρξεων «ΧΑΠ±γαστρεντερικές διαταραχές±συνθυμία±μεταβολικό σύνδρομο±οστεοπόρωση», που οφείλονται στη διάχυση μεσολαβητών και κυττάρων της φλεγμονής μέσω της πνευμονικής και της συστηματικής κυκλοφορίας. Δεν είναι γνωστή η αφετηρία ή και η κατάληξη των διαχύσεων αυτών

και, επομένως, εάν οι συννοσηρότητες προηγούνται της ΧΑΠ ή αποδίδονται σε αυτές.

Οι εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της ΧΑΠ αφορούν σε πλειάδα συστημάτων και μπορεί να εκδηλώνονται σε άλλοτε άλλη χρονική στιγμή στη διαδρομή της νόσου, ενώ επισημαίνουν τον πολυσχιδή ρόλο του microRNA34 στη διασπορά της φλεγμονής των χρόνιων, ιδίως, μορφών, διαφόρων παραγόντων, όπως της ανοσοσφαιρίνης IgG4.¹⁷ Αντίθετα, οι «-ΧΑΠ» ασθενείς κατανομούνται ανισομερώς στις ομάδες κατά τόπο κατοικίας, ανεξάρτητα από την καπνισματική συνήθεια. Η διαφορά εκσημαίνεται ($p=0,03$) μεταξύ των κατοίκων σε αστικές περιοχές έναντι εκείνων σε αγροτικές, αλλά, όπως αναμένεται, το κάπνισμα διαδραμάτισε σοβαρό ρόλο στην κατανομή του φαινότυπου «ΧΑΠ», ιδίως στις ομάδες μεγαλύτερων ηλικιών. Ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης ΧΑΠ ήταν 10,37 για τους άνδρες-καπνιστές κατοίκους αστικών περιοχών έναντι 2,56 για τις γυναίκες, αλλά διαφορές στην κατά φύλο αντίσταση έναντι νοσογόνων παραγόντων έχουν υποστηριχθεί και σε αλλοδαπές δημοσιεύσεις.¹¹

Παρατηρήσαμε ότι η υπέρταση ήταν συχνότερη στην ομάδα ασθενών με «-ΧΑΠ» έναντι της ομάδας ΧΑΠ+ ($p=0,025$), καθώς η ΧΑΠ, ως φλεγμονώδης πάθηση, δεν μετέτρεψε την επίπτωση της υπέρτασης, επιδεινώνοντας π.χ. τη φλεγμονώδους αρχής υπερτασιογόνο αθηρωμάτωση των τοιχωμάτων των αρτηριών. Το ενδεχόμενο ότι η αντιφλεγμονώδης δράση των στατινών μπορεί να ασκεί ανασταλτική επίδραση στις φυσιοπαθολογικές εξελίξεις της ΧΑΠ είναι πολύ πιθανό. Επί πλέον, οι ασθενείς με ΧΑΠ, σε άλλοτε άλλο βαθμό, ανάλογα με το υποκείμενο πνευμονικό εμφύσημα, έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις της υπερτασιογόνου αγγειοτασίνης 2.¹⁸ Οι ασθενείς αυτοί δεν εμφανίζουν αρτηριακή υπέρταση, τουλάχιστον μέσω του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης.¹⁹

Ο επιπολασμός της συνθυμίας, της λιπιδαιμίας και του μεταβολικού συνδρόμου μεταβάλλεται ευρέως παρουσία της ΧΑΠ, γεγονός που επιβεβαιώνει τον χαρακτηρισμό της ΧΑΠ ως πολυσυστηματικής πάθησης, αλλά και, πάλι, τον αμφίδρομο χαρακτήρα της παθογένειάς της. Η βιοκοινωνική σχέση της ΧΑΠ με τη συνθυμία (ΧΣ) έχει ερευνηθεί σε άλλες μελέτες¹² και είναι πιθανόν ότι σε ασθενείς με ΧΣΥ η εμφάνιση της υπέρτασης είναι δευτεροπαθές αποτέλεσμα, οφειλόμενο στις ανεπιθύμητες ενέργειες της χρόνιας λήψης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων μάλλον παρά στη διάχυση της φλεγμονής από τους πνεύμονες στις συστηματικές αρτηρίες. Το γεγονός ότι ο επιπολασμός της λιπιδαιμίας στους ΧΑΠ+ ασθενείς ήταν χαμηλότερος, αν και θα αναμενόταν υψηλότερος, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, συνιστά ισχυρή ένδειξη ότι τα εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή δεν αλλοιώνουν, όπως θα αναμενόταν, το λιπιδαιμικό

προφίλ των ασθενών με ΧΑΠ, για την οποία χορηγούνται, αλλά αντίθετα μπορεί να επηρεάζουν ευνοϊκά τη συχνότητα του μεταβολικού συνδρόμου. Λόγω κοινών παθογενετικών χαρακτήρων η ΧΑΠ εμφανίζεται επίσης στη διαδρομή άλλων παθήσεων, ακόμη και επί ανυπαρξίας οποιουδήποτε από τους συνήθεις προκλητικούς παράγοντες.²⁰

Η συνύπαρξη αναπνευστικών και πεπτικών προβλημάτων αναγνωρίζεται ολοένα και συχνότερα στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι φλεγμονώδεις παθήσεις του πεπτικού είναι συχνότερες στις γυναίκες απ' ό,τι στους άνδρες ($p=0,019$). Η διασπορά (spill over) νευροπεπτιδίων,²¹ κυτταροκινών και χημειοκινών προκαλεί παράταση της φλεγμονής και ενεργοποίηση μηχανισμών αυτοανοσίας, που διαμεσολαβούνται από την παραγωγή IgG4,¹⁷ μηχανισμοί οι οποίοι επικουρούν την παθογένεια των συννοσηροτήτων σε ασθενείς με ΧΑΠ. Το φαινόμενο διάχυσης στη ΧΑΠ πιστεύεται ότι προκαλείται από διάφορους παράγοντες, περιλαμβανομένης της χρόνιας φύσης της πάθησης, της παρουσίας συννοσηροτήτων και του ρόλου της γενετικής και της επιγενετικής στη ρύθμιση της φλεγμονής. Το φαινόμενο της διάχυσης μπορεί επίσης να συμβεί προς την αντίθετη κατεύθυνση, όπου η φλεγμονή από μια περιφερειακή πηγή μπορεί να διαχυθεί στους πνεύμονες.

Σε ασθενείς με ΧΑΠ έχει διαπιστωθεί αυξημένη συχνότητα φλεγμονωδών παθήσεων/ευερέθιστου εντέρου και ΓΟΠ. Η συνύπαρξη φλεγμονωδών παθήσεων στους πνεύμονες και στο πεπτικό θα μπορούσε να εξηγηθεί με αναφορά σε νευροανοσολογικές διεργασίες στο έντερο λόγω διαταραχών στην ισορροπία των κυτταρικών και των χημικών μεσολαβητών της φλεγμονής, επί παροξύνσεων ΧΑΠ, ή λόγω της δράσης της φαινυλοακετυλογλουταμίνης (PAG), η οποία παράγεται κατά την πέψη και την απορρόφηση στο έντερο. Η PAG επάγει το έμφραγμα του μυοκαρδίου και αντεπιδρά με τους κρίσιμους για την ποιότητα της αναπνοής β-αδρενεργικούς υποδοχείς.²² Εναλλακτικά, η αυξημένη επίπτωση ΓΟΠ/γαστρίτιδας σε ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να οφείλεται στη μείωση του ρυθμού μεταβολισμού της γαστρίνης, που φυσιολογικά λαμβάνει χώρα στα ενδοθηλιακά κύτταρα των πνευμονικών τριχοειδών,²³ δεδομένης της αγγειακής ερήμωσης επί πνευμονικού εμφυσήματος. Είναι από ετών γνωστό ότι μετά από κάθε λοίμωξη οι –για τον λόγο αυτόν– αυξημένες συγκεντρώσεις της αντιμικροβιακής IgM αντικαθίστανται από αύξηση των συγκεντρώσεων της ανοσοτροποποιητικής IgG4. Η τελευταία ενεργοποιεί τα Β-λεμφοκύτταρα, τα πλασματοκύτταρα, τα επικουρικά, αλλά και τα κυτταροξικά Τ-λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα. Ακολουθεί φλεγμονώδης αντίδραση και ενεργοποίηση ινοβλαστών προς παραγωγή επουλωτικού συνδετικού ιστού.¹⁷ Είναι πιθανόν ότι η ΧΑΠ και οι φλεγμονώδεις παθήσεις του πεπτικού συνδέονται αμφίδρομα με σχέση αίτιου-αποτελέσματος και μερικοί ασθενείς παρατηρούν βελτίωση της κολίτιδας

μετά από θεραπεία με εισπνεόμενους β₂-αδρενεργικούς/ αντιφλεγμονώδεις παράγοντες για ΧΑΠ.

Η συνύπαρξη πνευμονικού εμφυσήματος και χρόνιας γαστρίτιδας ήταν γνωστή από ετών,²⁴ και έχει δειχθεί ότι ο πνευμονοεντερικός άξονας σχετίζεται, π.χ., με την παθογένεια των διαφόρων φαινοτύπων του άσθματος ή και με ευρήματα από τον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής (κυρίως μείωση της πνευμονικής διαχυτικής ικανότητας και του πνευμονικού αερισμού). Τα παραπάνω μπορεί να έχουν σχέση με την κοινή εμβρυολογική καταγωγή από το αρχέγονο έντερο, σε βαθμό που ο πνεύμονας θα μπορούσε να θεωρηθεί «όργανο-στόχος» των παθήσεων του πεπτικού. Εν τούτοις, τα παθολογοανατομικά ευρήματα βρογχοπαθειών δεν έχουν προς το παρόν συσχετιστεί με αντίστοιχα των χρόνιων φλεγμονωδών εντεροπαθειών.

Ακόμη και στην απλή σπιρομέτρηση, πολλές «μη ΧΑΠ» (εξω)πνευμονικές παθήσεις εμφανίζονται ως αποφρακτικού, μικτού ή περιοριστικού τύπου, με μη αναστρέψιμη μείωση της ικανότητας αερισμού, και έτσι συχνά διαφεύγουν ως ΧΑΠ, που αντιμετωπίζεται με β₂-διεγέρτες±αντιχολινεργικά±γλυκοκορτικοειδή, καθυστερώντας τη χορήγηση ειδικών θεραπειών και εκθέτοντας τους ασθενείς στις ανεπιθύμητες ενέργειες περιττών φαρμάκων. Επί πλέον, η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων μειώνεται επί πυλαίας υπέρτασης, με αποτέλεσμα την αύξηση διαφυγών τριχοειδικού αίματος στους πνεύμονες.^{25,26} Προοδευτικά, γίνεται όλο και περισσότερο κατανοητό ότι οι γαστρεντερικές παθήσεις συχνά συνοδεύονται από βρογχοπάθειες και αντίστροφα, γεγονός το οποίο μας παραπέμπει στο εμβληματικό κείμενο του Hill.²⁷ Οι αντίστοιχοι φαινότυποι χαρακτηρίζονται από χαμηλής έντασης φλεγμονή, με χρόνια, διαλείπουσα διαδρομή. Αντίθετα, γνωστή επίσης είναι η παθοβιολογική σχέση «αίτιου-αποτελέσματος» της ΓΟΠ με τη ΧΑΠ,²⁸ αλλά και η από παλιά γνωστή μικροβιακή προέλευση της χρόνιας γαστρίτιδας.²⁹ Στις δύο τελευταίες περιπτώσεις, η ΧΑΠ εξηγείται ως αποτέλεσμα μάλλον παρά ως αίτιο της χρόνιας γαστρίτιδας.

Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας στον πληθυσμό των ασθενών με ΧΑΠ έχει τύχει περιορισμένης προσοχής,³⁰ αν και είναι γνωστό ότι η πρόγνωση, η διάγνωση και η θεραπευτική διαχείριση της μιας δυσχεραίνονται από την παρουσία της άλλης. Π.χ., οι β-αποκλειστές και τα διουρητικά συνιστώνται με επιφύλαξη σε καρδιοπαθείς με ΧΑΠ, ενώ τα αντιχολινεργικά και η θεοφυλλίνη σε πνευμονοπαθείς με καρδιακή ανεπάρκεια.³¹ Παρ' ό,τι η χρόνια πολυερυθραιμία συνοδεύει μεγάλη αναλογία ασθενών με ΧΑΠ, η αναιμία³² σχετίζεται με αστοχίες της θεραπείας με μη παρεμβατικό αερισμό και αυξημένη θνητότητα μεταξύ ασθενών με παρόξυνση ή σταθερή ΧΑΠ³¹ και οφείλεται στην υποσιδηρηναιμία, απότοκη του φλεγμονώδους συνδρόμου

επί ΧΑΠ.³³ Στην παρούσα μελέτη, ο σχετικός κίνδυνος αναίμιας σε άνδρες και γυναίκες ασθενείς με ΧΑΠ βρέθηκε 1,44±0,87 και 2,03±1,13, αντίστοιχα.

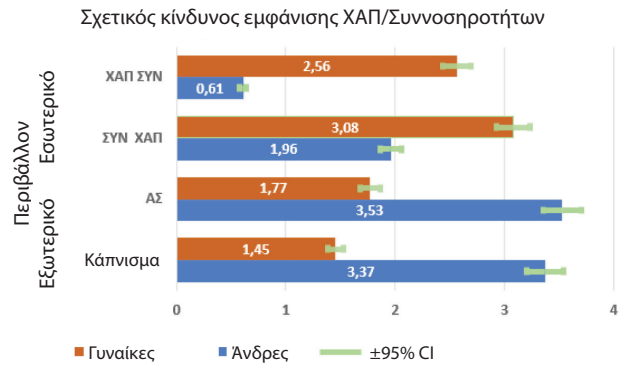
Έχει ακόμη αναγνωριστεί ότι το 1/3 των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχουν επίσης κλινικοεργαστηριακά ευρήματα συμβατά με ΧΑΠ, με βάση διαγνωστικά κριτήρια της GOLD.^{24,33-35}

Στην παρούσα, συγχρονική, μελέτη αναδείχθηκε η σχέση «αίτιου-αποτελέσματος» ως παθογενετική μεταξύ ΧΑΠ και συννοσηροτήτων και αναδύθηκε η ανάγκη εκπόνησης προοπτικών μελετών για τη διερεύνηση της ετερογένειας της ΧΑΠ. Από τη μελέτη αυτή συνάγεται ότι η επίπτωση των συχνότερων φαινοτύπων ΧΑΠ δεν είναι ανάλογη του σχετικού κινδύνου παρουσίας συννοσηροτήτων, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες, γεγονός που υποδηλώνει ότι στην παθογένεια των διαμορφωμένων φαινοτύπων εμπλέκονται άγνωστοι ακόμα αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες (εικ. 6).

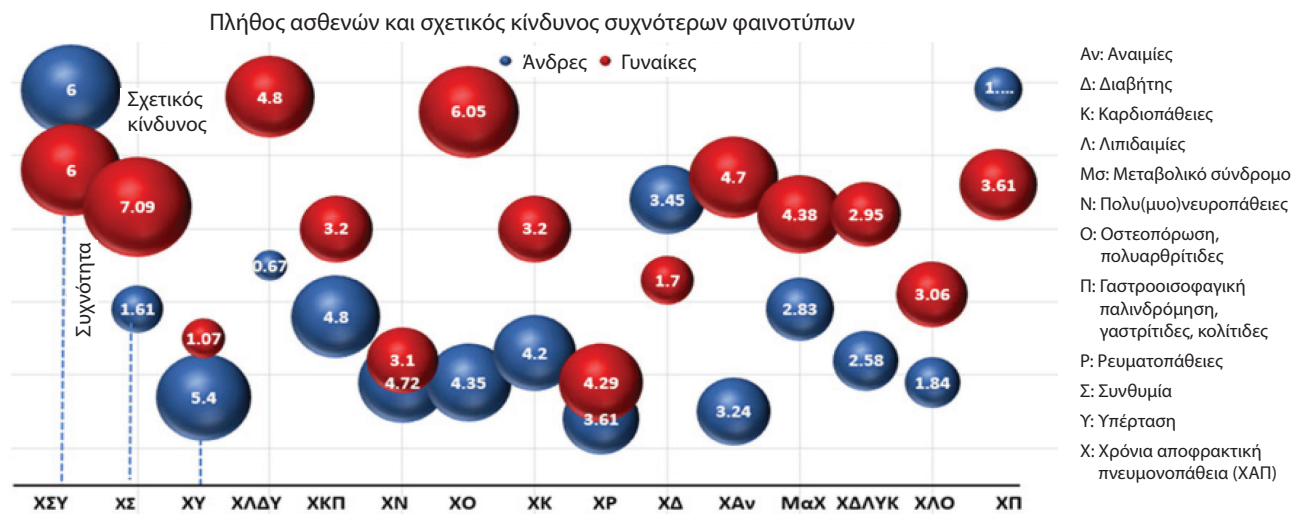
Από τα παραπάνω μπορεί να προκύψει το συμπέρασμα ότι οι φαινότυποι ΧΑΠ είναι αποτέλεσμα πολυσχιδών μεταβολών στο εσωτερικό (με την έννοια του Claude Bernard⁹) περιβάλλον, απότοκες βλαπτικών δράσεων ενδογενών ή εξωγενών επιδράσεων, όπως κατανοείται από την αναφορά στη μελέτη ECLIPSE. Ειδικότερα, στην προαναφερθείσα μελέτη καταδείχθηκε ότι οι συννοσηρότητες είναι σημαντικά συχνότερες μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ, παρά στους καπνιστές ή στους μη καπνιστές, αλλά γενικά οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συνδέουν τη ΧΑΠ με συννοσηρότητες (ΧΑΠ+) δεν έχουν κατανοηθεί πλήρως. Η επίδραση του καπνίσματος ήταν ασθενέστερη στη διαμόρφωση «ΧΑΠ» νοσηριώματος και ισχυρότερη στη διαμόρφωση «ΧΑΠ+» μεταξύ ανδρών

απ' ό,τι μεταξύ γυναικών (p=0,044). Ο σχετικός κίνδυνος προσβολής από ΧΑΠ λόγω καπνίσματος βρέθηκε 3,37±2,01 για τους άνδρες και 1,45±0,66 για τις γυναίκες και λόγω συννοσηροτήτων 1,96±0,99 και 3,08±1,7, αντίστοιχα (εικ. 7). Είναι γνωστό ότι περίπου 20% των καπνιστών προσβάλλονται από ΧΑΠ⁷ και ότι 85% των ασθενών με ΧΑΠ αναφέρουν ιστορικό καπνίσματος. Φαίνεται ότι οι συννοσηρότητες διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ, ως αποτέλεσμα αλλά και ως αίτιο. Το γεγονός ότι μπορεί να προηγούνται ή να έπονται της εμφάνισης της ΧΑΠ καθορίζει τη σχέση «αίτιου-αιτιατού» μεταξύ τους. Επί πλέον, ο λανθάνων χρόνος από την έκθεση στο προκλητό αίτιο μέχρι την κλινική εμφάνιση της ΧΑΠ ή των συννοσηροτήτων διευρύνει τη σημασία της παραπάνω σχέσης.

Οι συν- και πολυ-νοσηρότητες συνιστούν σύνολα δι-



Εικόνα 7. Ο κατά φύλο σχετικός κίνδυνος (±95% CI) ΧΑΠ από μεταβολές του εσωτερικού (συννοσηρότητες) ή του εξωτερικού (κάπνισμα, ρύπανση, λοιμώξεις) περιβάλλοντος. Σύγκριση μεταξύ φύλων. ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ΑΣ: Άσθμα.



Εικόνα 6. Σχετικός κίνδυνος (=διάμετρος των φυσαλίδων) και συχνότητες (απόσταση από την τετμημένη) των συχνότερων φαινοτύπων της ΧΑΠ (οι αποκωδικοποιήσεις των ακρωνυμίων της τετμημένης ευρίσκονται στη λεζάντα της εικόνας 3).

ακριτών παθήσεων, που ταξινομούνται ανεξάρτητα και διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη και στη στάθμιση της βαρύτητας της ΧΑΠ,³⁶ αλλά και αντίθετα,³⁷ διαμορφώνοντας το νοσηρίωμα επί ΧΑΠ (COPD diseaseome). Μελετώνται *in silico* και ανοίγουν νέους ορίζοντες στη διάγνωση και στη θεραπεία, διαμορφώνοντας τις αρχές της επακριβούς Ιατρικής (precision medicine).

Συμπερασματικά, οι συννοσηρότητες επί ΧΑΠ δεν είναι τυχαίες συλλογές συστηματικών εκτροπών της υγείας, αλλά συνέπειες κοινών παθογενετικών διαδρομών ή και οργανογενετικών, ανοσολογικών, νευρικών, φαρμακολογικών αλληλεπιδράσεων ή πλειοτροπικής δράσης γονιδίων, που από κοινού διαμορφώνουν το ανθρώπινο νοσηρίωμα. Πιθανότερα, το φαινόμενο της διάχυσης παραγόντων φλεγμονής ευθύνεται για τη συνύπαρξη ΧΑΠ και συννοση-

ροτήτων, με εναλλασσόμενο ρόλο αίτιου-αποτελέσματος.

Στην παρούσα μελέτη επιχειρήθηκε η μορφολειτουργική προσέγγιση των συχνότερων φαινοτύπων της ΧΑΠ και η επικαιροποίηση της κλασικής αναγνώρισης του «εσωτερικού περιβάλλοντος» (*milieu intérieur*), με την έννοια που περιέγραψε ο Claude Bernard, το οποίο διαταράσσεται από την έλευση μιας χρόνιας πάθησης και διευκολύνει την εμφάνιση μιας νέας, απομακρυσμένης, η οποία οφείλεται σε λόγους άλλους εκτός από την τυχαιότητα.

Όχι μόνο το εξωτερικό, αλλά και το εσωτερικό περιβάλλον συνιστούν αφετηρίες της φυσικής ιστορίας της ΧΑΠ. Υποδείχθηκε, κατά συνέπεια, η ανάγκη εφαρμογής συνδυαστικής θεραπείας, μάλλον, παρά η πρακτική των παράλληλων θεραπειών, στο πλαίσιο της αναδιοργανωμένης ολιστικής Ιατρικής.

ABSTRACT

Qualitative and quantitative characteristics of diseaseome (multi-co-morbidities) in chronic obstructive pulmonary disease

G.A. MATHIOUDAKIS,¹ G.S. ALIMANI,¹ S. ASOTI,² G. SIMOU,² E.I. EVAGELOPOULOU²

¹Athens Breath Centre, Athens, ²Respiratory Department, "Aghios Panteleimon" General Hospital of Nikea, Piraeus, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2024, 41(2):211–220

OBJECTIVE To search for common etiological factors that contribute to the qualitative and or quantitative composition of the morbidity from the external and or internal environment of patients (i.e. the diseases that accompany it) of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **METHOD** This study included 7,892 subjects (49% male), aged ≥ 39 years, who completed the electronically circulated Athens Breath Center questionnaire (ABC-Q) (<http://goo.gl/XEm4L2>) regarding the comorbidity rate and relative risk of the most common COPD comorbidities. **RESULTS** We found that COPD is a varying severity risk of specific (extra)pulmonary diseases, $0.61 \pm 0.11 / 2.56 \pm 1.14$ (men/women, M/W), but also, on the contrary, extrapulmonary diseases can result in the establishment of COPD (risk ratio; $1.96 \pm 0.99 / 3.08 \pm 1.07$, M/W). **CONCLUSIONS** The comorbidities of COPD are not random collections of health deviations, but consequences of common pathogenic pathways, starting from disturbances of the external and or internal environment, pharmacological interactions or pleiotropic action of genes, as shown by the significantly different distribution them by gender. Therefore, the relationship COPD/comorbidities is, from an etiological point of view, bi-directional. Our findings, therefore, show the need to apply combination therapy rather than the practice of parallel treatments, where one ignores the other.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, Diseaseome, Multi(com)morbidities, Phenotypes, Questionnaire

Βιβλιογραφία

- AGUSTI A, BEASLEY R, CELLI BR, CRINER G, HALPIN D, LOPEZ-VARELA MV ET AL. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), Fontana, Wisconsin, WI, 2023:13–27
- ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΑΓ, ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ. Οι φαινότυποι της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2014, 31:558–569
- MENCHE J, SHARMA A, KITSACK M, GHIASSIAN SD, VIDAL M, LOSCALZO J ET AL. Disease networks. Uncovering disease-disease relationships through the incomplete interactome. *Science* 2015, 347:1257601
- DORNHORST AC. Respiratory insufficiency. *Lancet* 1955, 268:1185–1187
- KANIA A, KRENKE R, KUZIEMSKI K, CZAJKOWSKA-MALINOWSKA M,

- CELEJEWSKA-WÓJCIK N, KUŹNAR-KAMIŃSKA B ET AL. Distribution and characteristics of COPD phenotypes – results from the Polish sub-cohort of the POPE study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018, 13:1613–1621
6. SWINGLEHURST D, FUDGE N. Organising polypharmacy: Unpacking medicines, unpacking meanings – an ethnographic study. *BMJ Open* 2021, 11:e049218
 7. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ. Δείκτης συννοσηρότητας Charlson. Διαθέσιμο στο: <http://respi-gam.net/node/5101#ch>
 8. ΜΟΣΧΟΥ Ε. Ανάλυση της νοσηρότητας και θνησιμότητας του πληθυσμού της Ελλάδας κατά κατηγορία νόσου σε επίπεδο περιφέρειας. Διπλωματική εργασία. Μεταπτυχιακό πρόγραμμα στην Αναλογιστική Επιστήμη και Διοικητική Κινδύνου. Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης, Πανεπιστήμιο Πειραιώς, Πειραιάς, 2019
 9. HABERT R. Claude Bernard, the founder of modern medicine. *Cells* 2022, 11:1702
 10. KOURLABA G, HILLAS G, VASSILAKOPOULOS T, MANIADAKIS N. The disease burden of chronic obstructive pulmonary disease in Greece. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016, 11:2179–2189
 11. CHARLSON M, CARROZZINO D, GUIDI J, PATIERNO C. Charlson Comorbidity Index: A critical review of clinimetric properties. *Psychother Psychosom* 2022, 9:8–35
 12. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΑΓ, ΑΜΑΝΕΤΟΠΟΥΛΟΥ ΣΓ, ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ Κ, ΑΛΙΜΑΝΗ ΓΣ, ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ ΕΙ, ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ. Η συνθυμία στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. *Αρχ Έλλ Ιατρ* 2019, 36:186–194
 13. GIEZEMAN M, HASSELGREN M, LISSPERS K, STÄLLBERG B, MONTGOMERY S, JANSON C ET AL. Influence of comorbid heart disease on dyspnea and health status in patients with COPD – a cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018, 13:3857–3865
 14. AMERA YT, BALDEH AK, ALI MM, GOKSÖR E, WENNERGREN G, NWARU BI. Maternal age at delivery and risk of allergy and asthma in the offspring: A systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open* 2020, 10:e039288
 15. VITACCA M, PANERONI M. Rehabilitation of patients with coexisting COPD and heart failure. *COPD* 2018, 15:231–237
 16. BARABÁSI AL, GULBAHCE N, LOSCALZO J. Network medicine: A network-based approach to human disease. *Nat Rev Genet* 2011, 12:56–68
 17. KAMISAWA T, ZEN Y, PILLAI S, STONE JH. IgG4-related disease. *Lancet* 2015, 385:1460–1471
 18. MARUSHCHAK M, MAKSIV K, KRYNYTSKA I, DUTCHAK O, BEHOSH N. The severity of oxidative stress in comorbid chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and hypertension: Does it depend on ACE and AGT gene polymorphisms? *J Med Life* 2019, 12:426–434
 19. ΖΕΜΠΕΚΑΚΗΣ Π, ΚΑΛΔΑΣ Γ, ΧΑΤΖΗΣ Γ, ΠΟΙΚΙΛΙΔΟΥ Μ. Ο ρόλος των ορμονών του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης στην αρτηριακή σκληρία. *Αρτ Υπερτ* 2010, 25:15–20
 20. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ Α, CHATZIMAVRIDΟΥ-GRIGORΙΑΔΟΥ V, EVANGΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Ε, ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ Γ. Vasoactive intestinal Peptide: potential role in respiratory therapeutics. *Hippokratia*. 2013. Available in PMID: 23935337
 21. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΑΓ, CHATZIMAVRIDΟΥ-GRIGORΙΑΔΟΥ V, EVANGΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Ε, ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ. Vasoactive intestinal peptide: Potential role in respiratory therapeutics. *Hippokratia* 2013, 17:12–16
 22. AWOYEMI A, HOV JR, TRØSEID M. Phenylacetylglutamine from the gut microbiota: A future therapeutic target in heart failure? *Circ Heart Fail* 2023, 16:e010222
 23. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ. Η ενδογενής και εξωγενής μεταβολική δραστηριότητα του πνεύμονος. Μέρος Β': Εξωγενής μεταβολισμός. *Ελληνική Πνευμονολογική Επιθεώρηση* 1984, 4:295–310
 24. PATEL AR, PATEL AR, SINGH S, SINGH S, KHAWAJA I. Global Initiative for chronic obstructive lung disease: The changes made. *Cureus* 2019, 11:e4985
 25. TURNER-WARWICK M. Fibrosing alveolitis and chronic liver disease. *Q J Med* 1968, 37:133–149
 26. KRAFT SC, EARLE RH, ROESLER M, ESTERLY JR. Unexplained bronchopulmonary disease with inflammatory bowel disease. *Arch Intern Med* 1976, 136:454–459
 27. HILL AB. The environment and disease. Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965, 58:295–300
 28. LEE AL, GOLDSTEIN RS. Gastroesophageal reflux disease in COPD: Links and risks. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015, 10:1935–1949
 29. KONTUREK SJ, KONTUREK PC, BRZOZOWSKI T, KONTUREK JW, PAWLIK WW. From nerves and hormones to bacteria in the stomach; Nobel prize for achievements in gastrology during last century. *J Physiol Pharmacol* 2005, 56:507–530
 30. BOSCHETTO P, FUCILI A, STENDARDO M, MALAGÙ M, PARRINELLO G, CASIMIRRI E ET AL. Occurrence and impact of chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients with stable heart failure. *Respirology* 2013, 18:125–130
 31. BOUTOU AK, HOPKINSON NS, POLKEY MI. Anemia in chronic obstructive pulmonary disease: An insight into its prevalence and pathophysiology. *Clin Sci (Lond)* 2015, 128:283–295
 32. CORLATEANU A, COVANTEV S, ALEXANDER G, MATHIOUDAKIS AG, BOTNARU V. Anemia in COPD. *Pneumologia* 2016, 65:168
 33. NICKOL AH, FRISE MC, CHENG HY, McGAHEY A, McFADYEN BM, HARRIS-WRIGHT T ET AL. A cross-sectional study of the prevalence and associations of iron deficiency in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ Open* 2015, 5:e007911
 34. MINASIAN AG, VAN DEN ELSHOUT FJ, DEKHUIJZEN PN, VOS PJ, WILLEMS FF, VAN DEN BERGH PJ ET AL. COPD in chronic heart failure: Less common than previously thought? *Heart Lung* 2013, 42:365–371
 35. CHANG L, XIA J. MicroRNA regulatory network analysis using miRNet 2.0. *Methods Mol Biol* 2023, 2594:185–204
 36. BOSCHETTO P, BEGHÉ B, FABBRI LM, CECONI C. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: Implication for clinical practice. *Respirology* 2012, 17:422–431
 37. NEGEWO NA, GIBSON PG, McDONALD VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology* 2015, 20:1160–1171
- Corresponding author:*
- G.A. Mathioudakis, 1 Papagou street, 153 43 Agia Paraskevi, Attica, Greece
e-mail: geoamath@gmail.com