МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КЛИНИЧЕН ЦЕНТЪР ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ

Д-р Евгени Витков Меков

ВИТАМИН D ДЕФИЦИТ И НЕДОСТАТЪЧНОСТ, ЗАХАРЕН ДИАБЕТ И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ ПРИ ХОСПИТАЛИЗИРАНИ ПАЦИЕНТИ С ХОББ: ЧЕСТОТА И ЗАВИСИМОСТИ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за придобиване на образователна и научна степен „Доктор“

Научна специалност 03.01.17 – Белодробни болести

Научен ръководител:

Доц. д-р Янина Георгиева Славова-Маринова, дм

София, 2015 г.

СЪДЪРЖАНИЕ

ВЪВЕДЕНИЕ 5

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР 7

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ.....40

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 41

РЕЗУЛТАТИ.....50

Характеристики на извадката 50

1. Витамин D дефицит и недостатъчност 52
2. ЗД.....59
3. МС 66

ДИСКУСИЯ 73

1. Витамин D дефицит и недостатъчност.....73
2. ЗД 80
3. МС.....88

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....97

ИЗВОДИ 100

КНИГОПИС 104

Дисертационният труд съдържа 115 страници и е онагледен с 16 фигури и 25 таблици. Библиографията обхваща 315 литературни източника, от които 8 са на кирилица и 307 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Катедрен съвет на Клиничен център по белодробни болести, МФ, МУ-София на 17.9.2015 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 09.12.2015 г. от 13:30 ч. в Aula Maxima на УМБАЛ „Света Екатерина“ ЕАД, гр. София, бул. „Пенчо Славейков”№52А пред научно жури в състав:

1. доц. д-р Янина Славова-Маринова, дм
2. проф. д-р Даниела Петрова, дм
3. проф. д-р Димитър Попов, дм
4. доц. д-р Диана Господинова–Вълкова, дм
5. проф. д-р Елисавета Петрова, дмн

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в КЦББ, СБАЛББ „Св. София”, бул. „Акад. Иван Гешов”№19, както и на интернет страницата на МУ-София: http://career.mu-sofia.bg/.

СПИСЪК НА ИЗПОЛЗВАНИТЕ СЪКРАЩЕНИЯ

1,25(OH)2D – 1,25-дихидроксивитамин D

25(OH)D – 25-хидроксивитамин D

ВЕД – върхов експираторен дебит

ЗД – захарен диабет тип 2

КС - кортикостероиди

МС – метаболитен синдром

ОГТТ – орален глюкозотолерантен тест

ФВК – форсиран витален капацитет

ФЕО1 – форсиран експираторен обем за първата секунда

ХОББ – хронична обструктивна белодробна болест

BAI - Body Adiposity Index, индекс на телесни мазнини

BMI - Body Mass Index, индекс на телесна маса

CAT – COPD Assessment Test

GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease – глобална инициатива за хронична обструктивна белодробна болест

HbA1c – гликиран хемоглобин

IGF-I - инсулиноподобен растежен фактор I

MMP – матриксна металопротеиназа

mMRC - Modified Medical Research Council Dyspnea scale, скала на задуха

TGF - трансформиращ растежен фактор

TNF – тумор некрозис фактор

VDR – витамин D рецептор

ВЪВЕДЕНИЕ

Хроничната обструктивна белодробна болест (ХОББ) е предотвратимо и изискващо лечение заболяване със значими извънбелодробни нарушения, които могат да допринесат за тежестта й при отделния пациент. Честотата й варира между 10-25% при хора над 40 години, а към 2030 г. се очаква да бъде четвърта причина за смъртност в световен мащаб.

Извънбелодробните коморбидности са чести и значими при пациенти с ХОББ и оказват влияние върху тежестта на симптомите, броя на екзацербациите, хоспитализациите и смъртността. Те могат да се дължат на общи рискови фактори (напр. тютюнопушене) или да бъдат следствие от заболяването (напр. намалена физическа активност). Витамин D дефицит и недостатъчност, захарен диабет тип 2 (ЗД) и метаболитен синдром (МС) се срещат по-често при пациенти с ХОББ в сравнение с общата популация.

Витамин D играе основна роля за калциевата обмяна и костната минерализация, но притежава и редица извънкалциемични функции като антибактериална, имуномодулираща, противовъзпалителна, антипролиферативна и др. Поради това витамин D статусът е от особено значение при пациенти с хронично възпаление и повишен риск от дихателни инфекции, каквито са тези с хронична обструктивна белодробна болест. Недостигът и дефицитът на витамин D са често срещани при пациенти с ХОББ - според различните проучвания честотата им варира между 31-77%. Витамин D дефицитът утежнява протичането на ХОББ поради риск от развитие на остеопороза и вертебрални фрактури, повишена възприемчивост към инфекции, задълбочаване на хроничния възпалителен процес и ремоделиране на белодробната тъкан, всяко от

които влошава белодробната функция. В допълнение той участва в патофизиологията на някои придружаващи заболявания при ХОББ като мускулна дисфункция, сърдечносъдови заболявания, ЗД, МС и карцином.

МС и ЗД са често срещани заболявания и са водеща причина за болестност и смъртност в световен мащаб. Те възникват най-често при хора със затлъстяване и инсулинова резистентност и предразполагат към сърдечносъдова патология. Освен това наличието им може да влоши качеството на живот и белодробната функция. И двете заболявания възникват по-често при пациенти с ХОББ, споделяйки общи рискови фактори като влияние оказват още лечението и естествения ход на ХОББ.

Съществуващите данни за честотата на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС при пациенти с ХОББ показват голяма разлика между отделните проучвания. Не е напълно ясно и как те влияят върху различни показатели при тези пациенти (качество на живот, честота на екзацербации и хоспитализации, белодробна функция). Не на последно място, липсват достатъчно данни за оценка на валидността на резултатите в определени подгрупи пациенти, каквито са пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.

Усилено се търсят субгрупи и фенотипове при ХОББ на базата на определени характеристики, които да осигурят по-точна прогноза или отговор към терапията. Поради по-горе изложените причини, настоящият дисертационен труд се посвещава на изследването на честотата и зависимостите на витамин D дефицит и недостатъчност, захарен диабет и метаболитен синдром при хоспитализирани пациенти с ХОББ.

ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Витамин D дефицит и недостатъчност

1.1. Въведение и определение

Витамин D има основна роля за калциевата обмяна и костната минерализация, но притежава и редица извънкалциемични функции като антибактериална, имуномодулираща, противовъзпалителна, антипролиферативна и др. (6). Поради това витамин D статусът е от особено значение при пациенти с хронично възпаление и повишен риск от дихателни инфекции, каквито са тези с ХОББ (6).

Към момента за достатъчна се счита концентрация на 25-хидроксивитамин D (25(OH)D) над 50 nmol/L (127), въпреки че някои експерти препоръчват минимум 75 nmol/L за нормално осъществяване на некалциемичните функции (116). За българската популация е прието **ниво на достатъчност** >50 nmol/L, за **недостатъчност** между 25 – 49,99 nmol/L и за **дефицит** <25 nmol/L (2).

1.2. Епидемиология

Недостигът и дефицитът на витамин D са често срещани при пациенти с ХОББ (6).

Пациентите с ХОББ са рискова група за витамин D дефицит поради няколко причини: неправилен хранителен режим (недостатъчен прием); намалена способност на кожата при възрастни за синтез на витамин D; намалено излагане на слънце поради намалена физическа активност на открито; усилен катаболизъм поради прием на кортикостероиди (КС); нарушен метаболизъм поради увредена бъбречна функция и намалени резерви в мускулите и мастната тъкан поради изчерпване (117).

В България национално репрезентативно проучване (n=2016) показва средно ниво на витамин D в **общата популация** 38,75 nmol/L и честота на хиповитаминоза D 75,8% (3). Участниците в това проучване са между 20 и 80 г. като в групата над 45 г. (каквито са обичайно пациентите с ХОББ) средното ниво на витамин D е 38,19 nmol/L (p>0,05), а честотата на хиповитаминоза D е същата – 75,8% (3). Няма данни за нивото на витамин D при пациенти с ХОББ в България, но може да се очаква то да е още по-ниско.

Според различните проучвания извън нашата страна честотата на хиповитаминоза D варира между 31-77% (6). В табл. 1 са обобщени данните за честота на витамин D дефицит и недостатъчност при пациенти с ХОББ. При съпоставяне с контролна група, концентрацията на витамин D при пациенти с ХОББ е намалена (45,132,201,224,259). Част от проучванията намират връзка с белодробната функция и степента на обструкция (45,132,224,243), но при други това не се потвърждава (158,259).

Концентрацията на витамин D се различава през зимния и летния сезон (15,151,152). Въпреки това сезонният ефект при пациентите с ХОББ вероятно е по-малък поради намаленото излагане на открито като последица от ограничената белодробна функция (152).

Табл. 1. Средна стойност и честота на витамин D дефицит и недостатъчност при пациенти с ХОББ.

Автори	N	Средна стойност (nmol/L)	% пациенти с <50 nmol/L	% пациенти с <25 nmol/L
Franco et al. (96)	49 пациента с ХОББ	**52**	**35%**	
Holmgaard et al. (118)	462 пациента с ХОББ	**55,9**	**44,8%**	
Janssens et al. (132)	262 пациента с ХОББ и 152 здрави пушачи	Общо: **50** GOLD II – 50,8 GOLD III –	Общо: **52%;** GOLD I – 39%; GOLD II – 47%; GOLD III – 60%	Общо: **7,6%** GOLD I – 4.3%; GOLD II – 8.1% GOLD III –

		46.9 GOLD IV – 39.9 Здрави пушачи – 61,4 (p<0,05)	GOLD IV – 77% Здрави пушачи – 31%	8.0% GOLD IV – 13.3% Здрави пушачи – 2%
Kunisaki et al. (151)	973 пациента с ХОББ	**64**	**32%**	**8,4%**
Kunisaki et al. (152)	196 пациента с ХОББ	**62,5**	**31%**	**7%**
Mahlin et al. (201)	98 пациента с ХОББ и 149 здрави контроли	**51,5** Контролна група – 57,6 (p <0,05)	**53,7%** Контролна група – 36,8% (p<0,05)	**11,1%** Контролна група – 4,2%
Persson et al. (224)	433 пациента с ХОББ и 325 здрави пушачи	Общо: **62,9;** GOLD II – 70,1; GOLD III – 56,7; GOLD IV – 53,9; Контролна група - 62,4 (p>0,05)	Общо: **33%** GOLD II – 20% GOLD III – 43% GOLD IV – 55% 34% при контролна група	
Puhan et al. (231)	356 пациента с ХОББ	**38.7**	**77%**	**29,8%**
Romme et al. (243)	151 пациента с ХОББ		**58%**	
Verboom et al. (288)	244 пациента с ХОББ		**43.4%**	

1.3. Значение

Витамин D има основна роля за калциевата обмяна и костната минерализация, но притежава и редица извънкалциемични функции като антибактериална, имуномодулираща, противовъзпалителна, антипролиферативна и др. Поради това витамин D статусът е от особено значение при пациенти с хронично възпаление и повишен риск от дихателни инфекции, каквито са тези с ХОББ.

1.3.1. Калциемични функции

Серумната концентрация на 25-OHD е пропорционална на минералната плътност и обратно пропорционална на концентрацията на паратхормона. Последният поддържа калциевата хомеостаза като извлича

калция от костите, водейки до остеопения, остеопороза и увеличен риск от фрактури (43).

1,25-дихидроксивитамин D – активният метаболит на витамин D (1,25(OH)2D) осъществява калциемичната си функция чрез свързване с витамин D рецептора (VDR), който се свързва със специфични ДНК последователности (VDREs) и регулира голям брой гени. Активирането на VDR в черва, кости, бъбреци и паратиреоидни жлези поддържа нормална концентрацията на калций и фосфор, а оттам и минерализацията на костите (177).

Ниското ниво на витамин D е свързано с **намалена костна плътност** при пациенти с ХОББ (243). Данните от проучването NHANES III показват бронхиалната обструкция като независим рисков фактор за намалената костна плътност (263). Според това проучване почти всички жени с тежка ХОББ имат остеопения, а 33% от тях имат остеопороза. Мъжкият пол е свързан с по-малък, но все пак трикратно повишен риск (11% от мъжете имат остеопороза, 60% - остеопения). Проучване показва остеопороза или остеопения при 68% от амбулаторни пациенти с ХОББ (139). Резултатите от проучването NHANES III (n=14076) установяват силна връзка между серумното ниво на витамин D и белодробната функция (ФВК и ФЕО1) (45), но не и с белодробната обструкция (ФЕО1/ФВК) (306). Свързаната с остеопорозата кифоза намалява движението на ребрата и функцията на инспираторната мускулатура и е причина за намалени стойности на ФЕО1 и ФВК (250). Витамин D предпазва от остеопороза и нискоенергийни фрактури. Открита е връзка между тежестта на ХОББ и броя на фрактурите (237). ФВК и ТБК намаляват правопропорционално на броя на вертебралните фрактури (167), а превенцията им съхранява белодробната функция (206).

Витамин D дефицитът има основна роля за възникването на остеопороза, която е причина за вертебрални фрактури и последващо влошаване на дихателната функция при пациенти с ХОББ.

1.3.2. Некалциемични функции

Около 3% от целия геном на човека се регулира от витамин D (280). Той притежава антибактериални, противовъзпалителни, и антипролиферативни ефекти (27) като влияе и върху функцията на белодробната гладкомускулна тъкан (30). Също така дефицитът на витамин D допринася за някои придружаващи заболявания при ХОББ като мускулна дисфункция, сърдечносъдови заболявания, диабет и карцином (133).

Недостатъчното количество витамин D допринася за **дихателни инфекции** и колонизация на дихателните пътища (312), което увеличава честотата на хоспитализациите и ускорява прогресията на ХОББ.

Витамин D е мощен стимулатор на вродения имунитет при инфекция (26). Ниската му серумна концентрация при пациенти с рахит корелира с намалена фагоцитна активност на макрофагите (272). По подобен начин витамин D възстановява нарушената хемотактична и фагоцитна способност на макрофагите при пациенти с ХОББ (275).

Ниското ниво на витамин D се свързва с повишена възприемчивост към инфекции, особено при пациенти с ХОББ (OR 2.26) (56,103,114). Резултатите от проучването NHANES III показват обратна зависимост между нивото на 25-OHD и честотата на инфекциите на горни дихателни пътища при пациенти с астма. Подобна тенденция се наблюдава и при пациенти с ХОББ, но тя не достига статистическа значимост (103).

Според друго проучване пациентите с витамин D дефицит (<25 nmol/L) имат най-висок риск от екзацербация (2,2±5,3), което дава

основание на някои автори за употребата му като маркер за риск от екзацербация (113). Подобно проучване не открива зависимост между витамин D и увеличена честота на екзацербации и смъртност (231). Проспективни проучвания също не намират връзка между смъртността (118), екзацербациите, честота на риновирусна инфекция и VDR полиморфизми в зависимост от нивото на витамин D при пациенти с ХОББ (232).

Ниската концентрация на витамин D е свързана с влошено качество на живот, измерено чрез въпросници, но не и с честотата на екзацербациите и с времето до поява на първата екзацербация (151). Първото рандомизирано проучване, изследващо влиянието на витамин D субституция върху екзацербации при ХОББ не успява да покаже положителен ефект, вероятно поради малката извадка (n=182) (168). Такъв обаче се наблюдава в подгрупата с витамин D дефицит (OR 0.57; 95% CI 0,33 – 0,98) (168).

Данните за влиянието на витамин D върху екзацербациите при пациенти с ХОББ са разнопосочни. Тези проучвания загатват за по-комплексна връзка между екзацербациите и витамин D.

Всички клетки на придобития **имунитет** (дендритни клетки, моноцити, Т-клетки, В-клетки, NK-клетки) експресират VDR постоянно или след имунна стимулация и са чувствителни на действието на витамин D. Високите нива на витамин D потискат матурацията на **дендритните клетки** като намаляват производството на проинфламаторни молекули (IL-2, IL-12, IL-17, NFkB, IFN-γ и IL-23) и усилват експресията на IL-10, което води до увеличаване на регулаторните Т-клетки (89,140).

Витамин D участва в придобития имунитет и като регулира **Т-лимфоцитната** пролиферация и функция. Еластиновите фрагменти, които се освобождават като резултат от възпаление в следствие тютюнопушене

(121) стимулират Th1 клетки, наблюдавани в тежките стадии на ХОББ (166). Биологично активният $1,25(OH)_2D$ подтиска пролиферацията на Th-лимфоцитите (169). Витамин D пренасочва отговора от Th1/Th17 към Th2, което показва възможност за повлияване на редица автоимунни заболявания (140), а според някои автори при ХОББ се наблюдава автоимунна компонента (205). Th17 клетките представляват интерес при ХОББ и поради това, че IL-17 привлича неутрофили и усилва производството на мукус (176). Намаляването на тези клетъчни типове би могло да има благоприятни последици. Най-много екзацербации на автоимунни заболявания и на ХОББ се наблюдават през зимния период, когато нивата на витамин D са най-ниски, което допълнително насочва към връзката между витамин D, ХОББ и придобития имунитет (125).

$1,25(OH)_2D$ участва в **В-клетъчната** хомеостаза като инхибира пролиферацията и апоптозата на активирани В-клетки и подтиска диференцирането на В-лимфоцити до плазматични и паметови В клетки (63).

Витамин D има противовъзпалителен ефект, осъществяван чрез влиянието му върху Т- и В- лимфоцити, дендритни клетки, макрофаги и отделяните от тях цитокини. Дефицитът му оказва влияние върху хроничното възпаление при ХОББ.

Освен пролиферацията, диференциацията и апоптозата на различни клетъчни типове, $1,25(OH)_2D$ регулира и извънклетъчната хомеостаза в структури като бял дроб и кожа чрез трансформиращия растежен фактор β (TGF-β), матриксните металопротеинази (ММР) и активаторите на плазминогена (49). Витамин D намалява усиления от ММР-9 синтез на TNF-алфа в кератиноцитите (28). Поради тази причина дефицитът му не намалява активността на ММР-9 и усилената дегенерация на белодробния паренхим (267). Голямо епидемиологично проучване намира връзка между

нивото на витамин D и спада на белодробната функция и определя витамин D като рисков фактор за развитие на ХОББ (10). Други проучвания обаче не откриват статистически значима разлика в концентрацията на витамин D при пациентите с ХОББ с бърз и бавен годишен спад на ФЕО1 (152,158,232).

Поради ремоделиращия ефект на витамин D върху белодробната тъкан, дефицитът му е обсъждан като рисков фактор за усилена загуба на белодробна функция при пациенти с ХОББ.

Слабостта на скелетната мускулатура е често срещана при умерена и тежка ХОББ и е рисков фактор за дихателна недостатъчност и смърт (261,273). За възникването ѝ допринасят както липсата на физически упражнения (поради ограничение от задух), така и оксидативния стрес, системното възпаление, хипоксията и употребата на кортикостероиди (75).

Мускулната сила при възрастни хора зависи от концентрацията на витамин D (43). Скелетната мускулатура притежава VDR и изисква витамин D за нормалното си функциониране (43). Открита е зависимост между полиморфизми в гена за VDR и силата на четириглавия бедрен мускул (119). Скоростта на съкращение и силата на мускулната тъкан значимо се подобряват при нарастване на концентрацията на витамин D (43). Витамин D предизвиква дълготрайни и краткотрайни промени съответно чрез геномни (пролиферация и диференциация) и негеномни (регулация) механизми на действие (46).

Загубата на мускулна сила и маса увеличава риска от **падания и фрактури**. Ниската концентрация на витамин D и високата на паратхормона са силни независими рискови фактори за загуба на мускулна сила и маса (саркопения) (293). Витамин D субституцията намалява броя на паданията при възрастни чрез подобряване на мускулната сила (143). Метаанализ на 5 рандомизирани проучвания (n=1237) при хора в

напреднала възраст показва намаляване на риска от фрактури с 22% при прием на витамин D в сравнение с плацебо (42).

Открита е връзка между силата на скелетната мускулатура и концентрацията на витамин D при пациенти с ХОББ (243). Въпреки тези резултати голямо проучване не открива връзка между витамин D и мускулната сила и издръжливост при пациенти с ХОББ за разлика от здрави контроли, което вероятно е свързано с резистентност към витамин D (129). Нормализирането на концентрацията чрез субституция също не повлиява физическото състояние (44). Въпреки това витамин D може да играе важна роля като антиоксидант за профилактика срещу кахексия и саркопения (150).

Слабостта на скелетната мускулатура е често срещана при пациенти с ХОББ. Данните за влиянието на витамин D върху мускулната тъкан не са еднозначни. Витамин D субституцията може да повлияе благоприятно мускулната сила.

ХОББ е заболяване, засягащо основно белия дроб, но характеризиращо се със системно възпаление и редица извънбелодробни прояви (75). Само 1/3 от пациентите с ХОББ умират от дихателна недостатъчност. Основната причина за смъртност е белодробен карцином и сърдечносъдови усложнения (55). Дефицитът на витамин D също се свързва с **артериална хипертония** и **застойна сърдечна недостатъчност** (95,297).

Витамин D участва в клетъчната пролиферация, диференциация и апоптоза на нормални и туморни клетки. Ниската му концентрация се свързва с увеличен риск за развитие на някои **карциноми** (133). Нивата на витамин D и VDR генотипите показват връзка с преживяемостта от недребноклетъчен карцином (315). Прием на витамин D значително редуцира риска от карцином (162). Голямо проспективно проучване

показва 17% намаление на заболяемостта и 28% намаление на смъртността от карцином, като при карциномите на стомашно-чревния тракт смъртността намалява с 45% при увеличение на концентрацията на витамин D с 25 nmol/L (105).

Проучването NHANES III показва обратна връзка между концентрацията на витамин D и наличието на **захарен диабет** (256). Прием на 800 IU витамин D дневно намалява риска за захарен диабет тип 2 с 33% (227). Витамин D дефицитът увеличава инсулиновата резистентност, намалява инсулиновия синтез и е рисков фактор за метаболитен синдром и захарен диабет (66). Затлъстяването е рисков фактор за витамин D дефицит не само при пациенти с ХОББ (132,224,305) поради намалената бионаличност на 25-OHD, който е депозиран в мастната тъкан (305).

Няколко проучвания откриват повишена честота на витамин D дефицит при пациенти с **депресия** (138,270) или депресивни симптоми (192). Пациентите с депресия излизат по-рядко и имат по-ниска физическа активност. Тези фактори са свързани и с по-тежка ХОББ и могат да допринесат за връзката между нивото на витамин D и тежестта на ХОББ. Проучване обаче не показва наличието на депресия като рисков фактор за витамин D дефицит при пациенти с ХОББ, сравнено с контроли (224).

Недостигът на витамин D може да има роля за развитието на артериална хипертония и сърдечносъдови заболявания, карциноми, захарен диабет и депресия, които са често срещани при пациенти с ХОББ и имат съществено влияние върху качеството на живот и смъртността.

Недостигът и дефицитът на витамин D са често срещани при пациенти с ХОББ. Според различните проучвания честотата им варира между 31-77%. Ниското ниво на витамин D е свързано с намалена костна плътност при пациенти с ХОББ. Превенцията на

вертебралните фрактури съхранява белодробната функция. Витамин D притежава антибактериални, противовъзпалителни, и антипролиферативни ефекти като влияе и върху функцията на белодробната гладкомускулна тъкан. Намалената му концентрация допринася и за някои придружаващи заболявания при ХОББ като мускулна дисфункция, сърдечносъдови заболявания, диабет и карцином. Данните за влиянието на витамин D върху екзацербациите при пациенти с ХОББ са разнопосочни.

ХОББ е системно заболяване, което е свързано с повтарящи се инфекции, системно възпаление, мускулна дисфункция и значителен брой коморбидности. Витамин D играе роля във всички тези особености на протичането на ХОББ. Съществуващите данни насочват за потенциалната полза на витамин D в превенцията или терапията на ХОББ.

2. Захарен диабет и метаболитен синдром

2.1. Въведение и определение

Световната Здравна Организация дефинира **захарния диабет** (ЗД) като увеличение на кръвната глюкоза (хипергликемия) до ниво, което повишава риска от микросъдова увреда (14,304). Наличие на ЗД се приема при поне един от следните критерии: кръвна глюкоза на гладно ≥7.0 mmol/L; кръвна глюкоза ≥11.1 mmol/L на втори час при орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ); гликиран хемоглобин (HbA1c) ≥6.5%; прием на антидиабетни медикаменти. **Предиабет** е повишение на кръвната глюкоза над нормални стойности, но под тези за диабет. Предиабетът включва нарушена гликемия на гладно (между 6.1-6.9 mmol/L), нарушен глюкозен толеранс (кръвна глюкоза на гладно <7.0 mmol/L и между 7.8 и

11.1 mmol/L на втори час след обременяване с глюкоза), както и HbA1c 5.7-6.4% (14,304).

Метаболитният синдром (МС) представлява фенотипен комплекс от рискови фактори, свързани с увеличен сърдечносъдов риск, появата на атеросклеротична болест и захарен диабет тип 2. Тези рискови фактори са: централен тип затлъстяване, повишена кръвна глюкоза, артериална хипертония и дислипидемия (повишени триглицериди и нисък HDL холестерол). Съществуват няколко определения за понятието „метаболитен синдром“, което затруднява сравняването на литературните данни. Според международния консенсус за МС от 2009 г., метаболитен синдром е налице при поне три от следните рискови фактори: увеличена обиколка на талията (мъже >102 см, жени >88 см); повишени триглицериди (≥ 1,7 mmol/L или на терапия); намален HDL холестерол (≤ 1.0 mmol/L при мъже, ≤ 1.3 mmol/L при жени или на терапия); повишено кръвно налягане (систолно ≥ 130 mmHg и/или диастолно ≥85 mmHg или на терапия); увеличена кръвна глюкоза на гладно (> 5.5 mmol/L или на терапия) (12).

2.2. Епидемиология

ЗД и МС са често срещани при пациенти с ХОББ. Те се срещат по-често при пациенти с ХОББ, сравнено с общата популация.

ЗД засяга 2-37% от пациентите с ХОББ в зависимост от изследваната подгрупа (табл. 2). В популационни проучвания ХОББ се асоциира с повишен риск от развитие на диабет – 1,38-2.04 пъти (табл. 3).

Табл. 2. Честота на ЗД при пациенти с ХОББ

Автори	**N**	**Изследвана популация**	**Честота на ЗД**
Almagro et al. (13)	N1=398 N2=606	Две проучвания на пациенти с ХОББ	**29.4%** **37%**

Antonelli et al. (18)	270	Пациенти с ХОББ	**14%**
Cazzola et al. (58)	15018	Пациенти с ХОББ	**18.7%**
Chang et al. (62)	495	Хоспитализирани пациенти с ХОББ	**10.5%**
Crisafulli et al. (69)	2962	Пациенти с ХОББ, участващи в белодробна рехабилитация	**14.4%**
Gudmundsson et al. (109)	416	Хоспитализирани пациенти с ХОББ	**10.6%**
Kobylianskii et al. (147)	616	Пациенти с ХОББ	**9.5%**
Mapel et al. (183)	N1=42565 N2=8507	Две бази данни на пациенти с ХОББ	**22%** **29%**
Mapel et al. (184)	200	Пациенти с ХОББ и контролна група	**11%**; няма разлика спрямо контролна група
Parappil et al. (217)	172	Хоспитализирани пациенти с ХОББ	**22%**
Rubinsztajn et al. (245)	266	Починали по време на хоспитализацията пациенти с ХОББ	**20.7%**
Sidney et al. (262)	45966	Пациенти с ХОББ и контролна група	**1.6%;** OR 1.51 (CI 1.35-1.69)
Terzano et al. (276)	288	Хоспитализирани пациенти с ХОББ	**25.3%**
van Manen et al. (285)	290	Пациенти с ХОББ	**5%** в общата популация - 7%
Walsh et al. (294)	3000	Пациенти с ХОББ	**16%**

Табл. 3. Риск за развитие и наличие на диабет при пациенти с ХОББ

Автори	**N**	**Изследвана популация**	**Резултати**
Feary et al. (88)	1204100	Обща популация >35 г.	**OR 2.04** (95% CI 1.97 – 2.12)
Joo et al. (137)	2177	Обща популация >40 г.	Няма увеличение на риска от развитие на ЗД
Lee et al.	16088	Пациенти с	**HR 1.41** (95% CI 1.23-1.63)

(165)		ХОББ и контролна група	
Mannino et al. (182)	20296	Обща популация >45 г.	**OR 1.5** (95% CI 1.1-1.9)
Rana et al. (235)	103614	Жени	**RR 1.8** (95% CI 1.1–2.8)
Sidney et al. (262)	45966	Пациенти с ХОББ и контролна група	**OR 1.51** (95% CI 1.35-1.69)
Song et al. (266)	38570	Жени	**RR 1.38** (95% CI 1.14–1.67)

Maninno et al. проследяват 20 296 лица на възраст над 45 години за период от 5 години. Авторите съобщават за връзка между нарушена белодробна функция и увеличена коморбидност. Дори след приравняване на резултатите по възраст, раса, пол, пушачески статус, BMI и образование на пациенти с ХОББ и ФЕО1 <50% се наблюдава повишена заболяемост от диабет (OR 1.5; 95% CI 1.1 – 1.9), артериална хипертония (OR 1.6; 95% CI 1.3 – 1.9) и атеросклеротична болест (OR 2.4; 95% CI 1.9 – 3.0) (182).

Rana et al. проследяват 103 614 жени за 8 години. Според техните резултати относителният риск за развитие на ЗД при пациенти с ХОББ е 1.8 (235). Бронхиалната астма в същото проучване не води до увеличаване на заболяемостта от ЗД (235).

В подобно проучване Song et al. проследяват 38570 жени средно за 12.2 години. Относителният риск за развитие на ЗД при пациентите с ХОББ в тази извадка е 1.38 (266).

Най-голямото до момента проучване изследва 1 204 100 човека във Великобритания и установява повишен риск за наличие на диабет при пациенти с ХОББ (OR 2.04; 95% CI 1.97-2.12) (88).

Интерес представлява проучване, което не открива повишена честота на ЗД при пациенти с ХОББ. Авторите обясняват тези резултати с големия

брой участници с поднормено тегло (137). Проучванията, относно риска за развитие и за наличие на ЗД при пациенти с ХОББ, са обобщени в табл. 3.

Редица проучвания съобщават за повишен риск от кардиоваскуларна смърт при пациенти с ХОББ, но причините до голяма степен остават неясни (87,97,115). Marquis et al. обясняват тази връзка с повишената честота на МС (47%, n=38) при пациенти с ХОББ, сравнено с контролна група (21%, n=34) (186).

Метаболитният синдром засяга 21-53% от пациентите с ХОББ и е по-чест в ранните стадии (табл. 4). Той е 1.3 – 2 пъти по-чест при пациенти с ХОББ, сравнено с хора, имащи нормална белодробна функция (99,157,185,218).

Табл. 4. Честота на МС при пациенти с ХОББ

Автори	**N**	**Изследвана популация**	**Честота на МС**
Akpinar et al. (11)	133	Пациенти с ХОББ и контролна група	**44.6%**
Funakoshi et al. (99)	7189	Мъже на възраст 45-88 г.	**16.8%**, OR 0.72 (95% CI 0.51-1.02) за GOLD I; **28.7%**, OR 1.33 (95% CI 1.01-1.76) за GOLD II-IV
Kupeli et al. (153)	106	Хоспитализирани пациенти с ХОББ	**27.3%**
Lam et al. (157)	7358	Обща популация >50г.	**22.6%**; OR 1.47 (95% CI 1.12-1.92)
Marquis et al. (186)	72	Пациенти с ХОББ и контролна група	**47%**
Minas et al. (194)	114	Мъже с ХОББ	**21%**
Ozgen Alpaydin et al. (212)	90	Пациенти с ХОББ и контролна група	**43%**
Park et al. (218)	1215	Пациенти с ХОББ и контролна група >40 г.	**33%** срещу 22.2% при мъже; **48.5%** срещу 29.6% при жени

			OR 2.03 (95% CI 1.08-3.80)
Poulain et al. (230)	28	Пациенти с ХОББ	Със затлъстяване – **50%**; с нормално тегло – **0%**.
Watz et al. (300)	200	Пациенти с ХОББ и хроничен бронхит	GOLD I – **50%**; GOLD II – **53%**; GOLD III – **37%**; GOLD IV – **44%**; хроничен бронхит – 53%

В проучване при пациенти с новооткрит ХОББ (n=133), МС имат 33% от мъжете и 49% от жените, докато в общата популация (n=1082) този процент е 22% за мъжете и 30% за жените (218). Авторите на друго проучване намират МС при 21% от пациентите с ХОББ (n=114) без други значими коморбидности, като МС преобладава в по-леките стадии (194). Kupeli et al. намират честота на МС 27% при пациенти, потърсили болнично лечение (n=106) (153). Marquis et al. установяват 47% честота на метаболитен синдром при 38 пациенти с ХОББ (186). Проучване в Германия установява по-висока честота на МС в по-ранните стадии на пациенти с ХОББ (n=170) – GOLD I - 50%, GOLD II - 53%, GOLD III - 37% и GOLD IV - 44% (300). Poulain et al. установяват 50% честота на метаболитен синдром при пациенти с ХОББ и наднормено тегло (n=16) и 0% при пациенти с нормално тегло (n=12) (230). Funakoshi et al. потвърждават данните за по-високата честота на метаболитен синдром при пациенти с ХОББ, сравнено с общата популация (OR 1.33; CI 95% 1.01 – 1.76) (99). Подобни са и резултатите в друго проучване – OR 1.47; CI 95% 1.12 – 1.92 (157). Проспективно проучване показва връзка между намалена белодробна функция и заболяемост от МС (122). Резултатите и от други проучвания са сходни (174,209).

Данните за България показват честота на метаболитния синдром в общата популация 30,8%, а при лицата над 60 г. - повече от 50% (1). Проведено в България епидемиологично проучване при болни с ХОББ (n=3598) показва, че метаболитен синдром се открива при 13,8% от

пациентите (7). Тези резултати значително се различават от останалите и се нуждаят от преоценка с оглед различните критерии за метаболитен синдром. По-скорошно проучване показва честота на метаболитен синдром 41,8% при пациенти с ХОББ (n=141) спрямо 39% при контролна група (n=103), но при неслучаен подбор на пациентите (изключващ критерий захарен диабет тип 2, възраст 49-79 години за пациенти с ХОББ и 35-65 г. при контролите) (8).

2.3. Значение

Вътреболничната **смъртност** при пациенти с екзацербация на ХОББ е 4 – 30% (222). Пациентите с ХОББ и ЗД имат по-висока смъртност в сравнение с тези само с ХОББ (HR 1.54 95% CI 1.05–2.27) (78,182) и 27% по-висока смъртност спрямо тези само с диабет (84). Те имат и двукратно по-висока смъртност (HR 2.25; 95% CI 1.28–3.95) след тежка екзацербация (хоспитализация) за период от 2 години, сравнено с тези без диабет (109). ЗД е и независим рисков фактор за 3-месечна смъртност след дехоспитализация (203). Хипергликемията при хоспитализация е свързана с увеличена смъртност (29,60). Влияние за тези резултати оказват TNF-α, IL-6 и CRP, които са повишени и при двете заболявания (67). Трябва да се отбележи, че не всички проучвания намират ЗД като рисков фактор за смъртност при пациенти с ХОББ (40).

МС предразполага към сърдечно-съдова заболяемост, която е висока при пациентите с ХОББ и е свързана с повишена смъртност (182). Метаанализ показва МС като рисков фактор за сърдечносъдова и обща заболяемост и смъртност (101). Петгодишно проучване при пациенти с ХОББ обаче не намира връзка между наличието на МС и смъртността (249), но намира такава с един от компонентите му – повишени триглицериди (274).

В някои проучвания, парадоксално, затлъстяването е свързано с намаляване на смъртността (57,289), но тези резултати не се потвърждават при всички проучвания (47).

Наличието на ЗД при пациенти с ХОББ се свързва с увеличена смъртност поради увеличено системно възпаление и хипергликемия. Влиянието на МС върху смъртността при пациенти с ХОББ е разнопосочно (вероятно поради протективния ефект на затлъстяването).

ХОББ се характеризира с бронхиална обструкция, която не е напълно обратима. МС и ЗД са свързани с намаление на **белодробните показатели** (91,170,175,196,202,309). Причините за това включват повишено системно възпаление, увреждане на кръвоносните съдове и абдоминално затлъстяване (171). Големи епидемиологични проучвания намират връзка между белодробните показатели от една страна и давност на ЗД и наличие на усложнения от друга (86,146). Трябва да се отбележат резултатите на други автори, които не намират връзка между белодробната функция и наличието на ЗД (39,198,213) и МС (53).

Дългогодишният диабет влошава алвеоларно-капилярната бариера, показател за която е DL_{CO} (246). Намалението на DL_{CO} е най-голямо при пациентите с микроваскуларни усложнения (198,246). ЗД директно уврежда малките (микроангиопатия) и големите (макроангиопатия) артерии (283). Дори деца със ЗД тип 1 имат понижен DL_{CO}, което може да се интерпретира като ранен белег за микроангиопатия (248). Описано е задебеляване на базалната мембрана на алвеоларния епител и ендотелните капиляри в белите дробове на пациенти с диабет (301). Микроваскуларната увреда на белодробните съдове допринася за дихателните нарушения при пациенти с ХОББ и ЗД. Изследване при непушачи със ЗД установява значимо намаление на белодробните резерви (максималната кислородна

консумация, DL_{CO}, DL_{NO} и капилярния кръвоток) при физическо натоварване (61). Това намаление е в зависимост от наличието на ретинопатия, невропатия, микроалбуминурия и контрола на ЗД.

Спорен е въпросът за годишния спад на белодробната функция при ЗД – някои автори потвърждават такава връзка (72), но други не потвърждават тези резултати (161,178).

МС е свързан с тежестта на ХОББ (стадий по GOLD) като честотата му намалява с напредване на заболяването (141). Абдоминалното затлъстяване намалява къмплайънса на гръдната стена и издръжливостта на дихателната мускулатура като увеличава дихателните усилия и въздушното съпротивление (25,208).

Някои автори намират връзка между наличието на МС и намалена белодробна функция (170), докато други автори не достигат до тези резултати (214).

Редица епидемиологични проучвания съобщават за намалена белодробна функция при пациенти с диабет (табл. 5).

Табл. 5. Намалена белодробна функция при пациенти със ЗД

Автори	**N**	**Изследвана популация**	**Резултати**
Asanuma et al. (23)	71	Пациенти с диабет и контролна група	ЗД се свързва с намален ВК при мъже и жени и намален DLCO при мъже
Cooper et al. (68)	107	Пациенти със ЗД тип 1 и контроли	ЗД се свързва с намален тотален белодробен капацитет (ТБК)
Davis et al. (71)	421	Пациенти с диабет	Намаление на спирометричните показатели с ≥ 9.5%
Davis et al. (72)	495	Пациенти със ЗД тип 2	Намаление на спирометричните показатели >10% и годишен спад

			на ФВК, ФЕО1, ВК и ВЕД съответно с 68,71,84 ml и 17l/min
Lange et al. (159)	11763	Обща популация >20г.	ЗД се свързва с намалени ФВК и ФЕО1 (334 ml и 239 ml при терапия с инсулин и 184ml и 117ml при ЗД без терапия с инсулин)
McKeever et al. (190)	1612	Обща популация 20-60 г.	ЗД се свързва с намалени ФВК и ФЕО1
Niranjan et al. (204)	32	Пациенти със ЗД тип 1 и контролна група	ЗД се свързва с намалени ФВК и DLCO
Oda et al. (209)	2608	Обща популация	ЗД се свързва с намален ВК при мъже, но не и при жени
Ramirez et al. (234)	18	Пациенти със ЗД тип 1	ЗД се свързва с намален ФВК и DLCO
Walter et al. (295)	3254	Обща популация	ЗД се свързва с намалени ФВК (160 ml) и ФЕО1 (61 ml)

Lawlor et al. провеждат проучване при 3911 жени на възраст над 60 г., за да изследват връзката между белодробната функция и ЗД тип II. Резултатите показват обратна зависимост между белодробната функция и наличието на инсулинова резистентност и ЗД тип II дори след приравняване (163) като тази връзка е по-силна при настоящи пушачи (295). Проспективни проучвания също показват връзка между намалена белодробна функция, инсулинова резистентност и ЗД (табл. 6). Установени са допълнително намалени функционални параметри на дишането при наличие на диабетни усложнения (251).

Табл. 6. Връзка между намалена белодробна функция, инсулинова резистентност и ЗД.

Автори	**N**	**Изследвана популация**	**Резултати**
Engstrom et al. (85)	2332	Мъже и жени без ЗД	Намалената белодробна функция е рисков фактор за ЗД тип 2 и инсулинова резистентност
Engstrom et al. (86)	382	Мъже без ЗД	Намалената белодробна функция е рисков фактор за ЗД тип 2
Ford et al. (93)	4830	Обща популация между 25-74 г.	Намалената белодробна функция по типа на рестрикцията е рисков фактор за ЗД тип 2
Heianza et al. (111)	5346	Мъже без ЗД и белодробно заболяване	Намалената белодробна функция е рисков фактор за ЗД тип 2
Kwon et al. (154)	9220	Мъже без ЗД тип 2	Намалената белодробна функция е рисков фактор за ЗД тип 2
Lange et al. (161)	17506	Обща популация	Пациентите с диабет имат намалена белодробна функция, но няма разлика в годишния спад на ФЕО1 и ФВК, сравнено с хора без ЗД
Lazarus et al. (164)	1050	Мъже без ЗД	Намалената белодробна функция е рисков фактор за инсулинова резистентност
Paek et al. (214)	4001	Обща популация ≥18 години	Намалената белодробна функция по типа на рестрикцията е рисков фактор за МС и инсулинова резистентност
Wannamethee et al. (299)	4434	Мъже между 40-59 г. без сърдечносъдово	Намалената белодробната функция по типа на рестрикцията е рисков фактор за

		заболяване	ЗД тип 2
Yeh et al. (310)	11479	Обща популация	Намаленият ВК е независим рисков фактор за ЗД тип 2 и инсулинова резистентност

Като причини за връзката между нарушена белодробна функция и ЗД се посочват увеличеният BMI (който води до намаляване на респираторния къмплайънс), невропатията, намалената сила на дихателните мускули и други фактори (93). Някои проучвания приемат вторично засягане на белия дроб като следствие от продължителна хипергликемия (295). Хистологични препарати от бял дроб на пациенти с диабет показват задебеляване на базалната ламина на капилярите (21). Не е изяснено обаче кога тези промени водят до клинична изява на заболяването. В кохортно проучване се наблюдава намалена белодробна функция средно 13.6 години преди поставянето на диагноза диабет. Авторите свързват тези резултати с увреда на белодробната тъкан от хипергликемия, която прогресира до клинично значимо заболяване (178). Според друго проучване ФВК, ФЕО1 и ВЕД са средно 9.5% по-ниски при пациенти с диабет, като намалението на белодробната функция е в зависимост от продължителността на диабета, но не и от гликемичния контрол (71). Друго проучване обаче намира връзка между белодробната функция и гликемичния контрол (190). Кохортно проучване (n=18) установява връзка между задържането на белодробната функция и строгия гликемичен контрол при пациенти със ЗД тип 1, показвайки причинно-следствена връзка (234). Други проучвания не намират връзка между белодробната функция и новооткрит ЗД тип II, но наблюдават връзка между продължителността на диабета и ФЕО1(%) при мъже (34). Това изисква допълнителен анализ, но не се отхвърля възможността за грешка при подбора, тъй като средната възраст е 72.3

години, което крие риск от невъзможност за проследяване на пациенти поради смърт или влошаване.

Според други проучвания намалената белодробна функция (ФВК, ФЕО1 и DLCO) е рисков фактор за нарушен глюкозен толеранс и поява на диабет (93,159).

МС и ЗД намаляват както белодробните обеми, така и дифузията на газове посредством увреждане на съдовете, повишено системно възпаление, затлъстяване и мускулна дисфункция.

Пациентите с ХОББ получават средно 2,5 – 3 **екзацербации** годишно (80). Честотата на екзацербациите според новата класификация на GOLD-2011 г. през първата година е 2,2% в група А, 5,8% в група В, 25,1% в група С и 28,6% в група D (160). Честите екзацербации влошават протичането на болестта и увеличават смъртността (19).

Наличието на ЗД увеличава риска от екзацербация с почти 2 пъти (195), повишава риска от хоспитализация (182), повишава честотата на изолиране на Грам /-/ флора и S. aureus от храчка по време на екзацербация, свързва се с по-дълъг болничен престой и по-тежки екзацербации (29,76,180,210,217). Вероятно роля за това оказва провъзпалителният ефект на хипергликемията, нарушеният имунитет и дисфункцията на скелетните мускули (20). Инсулиновата резистентност и хипергликемията се свързват с влошена прогноза при екзацербация (216,278). Друго проучване показва зависимост между ЗД и честотата на рехоспитализации (40). Повишените стойности на възпалителните маркери, за които способстват МС и ЗД, се свързват с увеличен риск от екзацербация на ХОББ (108). Това се потвърждава и от намерената връзка между честотата на екзацербациите и нивото на триглицеридите, кръвната глюкоза и CRP (70,153). Хипергликемията повишава и чувствителността на гладката мускулатура в дихателните пътища, което улеснява

бронхоспазъма (59). Хипергликемията при хоспитализация (>7 mmol/L) е свързана с увеличена смъртност и по-голям неуспех при неинвазивна вентилация (34% срещу 2%) (60). Две проучвания потвърждават връзката между увеличаването на кръвната глюкоза и нарастването на риска от усложнения (29,38). Друго проучване не открива влияние на ЗД върху честотата на екзацербациите (36).

Наличието на МС при пациенти с ХОББ също увеличава честотата на екзацербациите (2,4 срещу 0.7) и продължителността им – (7,5 срещу 5,0 дни) при Kupeli et al. (153) и 8 срещу 5,5 дни според Abdelghaffar et al. (9).

МС и ЗД увеличават риска от екзацербация на ХОББ поради увеличено системно възпаление, намаляване на имунитета и мускулна дисфункция. Честите екзацербации влошават протичането на болестта и увеличават смъртността. Инсулиновата резистентност и хипергликемията се свързват с влошена прогноза при екзацербация.

Въпреки че нарушената белодробна функция ограничава физическата активност, **мускулната дисфункция** е по-точен показател за това (240).

Слабостта на скелетната мускулатура е по-честа при пациенти с ХОББ, сравнено с контролна група на същата възраст (258) и се среща при 25-50% от пациентите (253,289). Тя е резултат от централни (диспнея) и периферни (мускулна умора) фактори. Мускулната сила намалява с 4.3% при пациенти с ХОББ за период от 1 година, сравнено с 1-2% при здрави контроли (120). Загубата на скелетна мускулатура е силен предиктор за смъртност (185,273), влошено качество на живот (199), хоспитализация и рисков фактор за нужда от механична вентилация. Ниската мускулна сила при ХОББ е свързана с атрофия на периферната мускулатура (41).

Инсулиновата резистентност е важен механизъм за развитие на мускулна слабост и мускулна загуба при пациенти с ХОББ и МС или ЗД

като тя се свързва с намалена мускулна сила дори при отсъствие на ЗД (35). Jakobsson et al. намират увеличена мускулна гликолиза, вероятно поради увеличаване на глюкозните преносители (GLUT-4) като компенсаторна реакция към хипоксия (130). Green et al. достигат до противоположни резултати – намалени нива на GLUT-4, сравнено с контроли (107). Други автори отричат митохондриален проблем и приемат като причина намалената физическа активност при тези пациенти (277). Гликолизирането на мускулните протеини влошава функцията на мускула (233). Открити са и намалени нива на пероксизомни рецептори в скелетните мускули на пациенти с ХОББ, както и при пациенти със ЗД, което нарушава мускулната функция (239). Няма проучвания, които да показват влиянието на МС и ЗД върху загубата на скелетна мускулатура при пациенти с ХОББ.

МС и ЗД при пациенти с ХОББ значително допринасят за мускулната дисфункция поради нарушаване функцията на инсулина, който е основен анаболен хормон. Това е свързано с влошено качество на живот, увеличен риск от хоспитализация и смърт.

4-59% от пациентите с ХОББ имат **остеопороза** (106,252). ЗД и МС увеличават честотата и тежестта ѝ по няколко начина.

Възпалителните цитокини (IL-1β, IL-6 и TNF-α) инхибират остеокластите и усилват костната резорбция. Кортикостероидите предизвикват в началото обратимо намаление на минералната плътност на трабекуларните кости (155), а при дългосрочна употреба увеличават риска от фрактура на прешлени (187).

Огромната част от пациентите с ХОББ имат **витамин D дефицит** (243). Освен ролята му в метаболизма на калций и фосфор, витамин D участва и в патогенезата на редица заболявания, включително при ЗД

поради засягане секрецията и функцията на инсулина (197) и при МС (48), а ниското ниво на калцитриол увеличава смъртността (191).

Два системни обзора установяват повишен риск от фрактури при пациенти със ЗД (131,290). Въпреки общите рискови фактори между ЗД, МС и ХОББ за развитие на остеопороза, които се потенциират, ЗД е независим рисков фактор (244).

Няма проучвания, които да изследват връзката между остеопороза и МС при пациенти с ХОББ. Въпреки това двете заболявания имат общи рискови фактори като тютюнопушене, липса на физическа активност, лечение с кортикостероиди. Някои от компонентите на метаболитния синдром (артериална хипертония, повишени триглицериди, намален HDL холестерол) са рискови фактори за ниска костна плътност. Системното възпаление при МС играе роля в патогенезата на остеопорозата (189). От друга страна проучвания, изследващи връзката между МС и остеопороза показват противоречиви резултати, вероятно поради протективния ефект на затлъстяването (200,314).

Наличието на ЗД и МС при пациенти с ХОББ увеличава честотата и тежестта на остеопорозата поради увеличено системно възпаление, прием на кортикостероиди и витамин D дефицит. Тези ефекти са по-изразени при наличие на ЗД, отколкото при МС.

Пациентите с ХОББ е 2-6 пъти по-вероятно да развият белодробен **карцином** в сравнение със здрави пушачи (73). ХОББ се среща в 40-70% от пациентите с белодробен карцином и е честа причина за смърт при тях (311). Повечето проучвания сочат, че наличието на ХОББ намалява преживяемостта и увеличава вероятността за рецидив (236,257), въпреки че някои автори не откриват разлика в преживяемостта (179).

Както ХОББ (236,252), така и МС (229) са свързани с повишен риск от развитие на туморни процеси. Този риск вероятно допълнително е повишен при хора с двете заболявания едновременно.

МС увеличава риска от колоректален (65) и простатен карцином (110) и рецидив на рак на гърдата (221).

Затлъстяването увеличава риска от тумори, най-вероятно поради увеличаване на свободни мастни киселини, което води до инсулинова резистентност (123), хиперинсулинемия и увеличен инсулиноподобен растежен фактор I (IGF-I), който играе важно място в туморогенезата (313). Като друга причина се посочва намалената протективна роля на адипонектина при затлъстяване (31). Трябва да се отбележи, че затлъстяването е свързано с голям брой тумори (езофагеален, колоректален, чернодробен, панкреатичен, ендометриален, овариален, бъбречен, мозъчен и др.), но белодробният не е сред тях. Проучванията показват обратна връзка между затлъстяване и преживяемостта от белодробен карцином (54,172,308). От друга страна друг компонент на МС – намаленият HDL е свързан с увеличена честота на белодробен карцином (219).

Хроничното възпаление е допълнително повишено при наличие и на двете заболявания едновременно (268), а то способства образуването на тумори чрез инхибиране на апоптозата (242). Хипоксията също е рисков фактор за образуване на тумори (144).

Увеличената гликемия на гладно и наличието на ЗД са независими рискови фактори за възникването на тумор като риска нараства с нарастването на гликемията (126,134), но намаляването на хипергликемията при пациенти със ЗД не намалява риска за карцином (135).

ЗД е свързан с увеличена честота на тумор на ендометриума, гърдата, пикочен мехур, бъбрек и дебелото черво (136). Белодробният карцином в повечето проучвания не показва връзка със ЗД, въпреки че едно проучване намира такава зависимост (102). Наличието на ЗД е свързано с увеличен риск от рецидив при рак на гърдата, белия дроб и дебело черво (255,269,287).

МС и ЗД при пациенти с ХОББ вероятно увеличават риска за развитие на различни тумори, но не и на белодробен карцином. Като механизми се посочват усилено системно възпаление, хипоксия, хипергликемия и затлъстяване. Наличието на МС и ЗД увеличава риска от рецидив и намалява преживяемостта.

Честотата на **депресия** при пациенти с ХОББ е 10-79% (79) като тя е по-висока в сравнение с общата популация (223) и се увеличава с напредване на заболяването (286). Честотата варира според начина на диагностициране, но трябва да се отбележи възможността за свръхдиагностицирането ѝ, тъй като въпросниците за депресия припокриват част от симптомите на ХОББ (284).

Механизмите за възникване на депресия при тези пациенти са многофакторни и в тях участват системното възпаление (IL-6) (33) и въглехидратния метаболизъм.

Депресията се среща по-често при пациенти със ЗД (16), но наличието на ХОББ е по-силен рисков фактор, отколкото наличието на ЗД (37). От друга страна едновременното съществуване на ХОББ и ЗД не увеличава риска в сравнение с наличието само на ЗД (OR 0.96; 95% CI, 0.52–1.81) (81). Метаанализ показва трикратно повишена вероятност за нисък къмплайънс към терапията при пациенти с депресия (77) и увеличени тютюнопушене, гликиран хемоглобин (HbA1c) и затлъстяване при пациенти със ЗД и депресия (145).

Честотата на депресия е повишена при пациенти с МС (148). Голям метаанализ показва повишен риск от наличие на депресия с 27% и от развитие на такава с 41% при пациенти с МС (215). Намерена е връзка между възраст, кръвна глюкоза на гладно и hs-CRP и депресивни симптоми, което показва влиянието на възпалителната компонента, характерна за ХОББ, МС и ЗД (291).

Наличието на ЗД или МС при пациенти с ХОББ могат да увеличат честотата на депресия поради влиянието им върху въглехидратния метаболизъм и усилване на системното възпаление. Това е свързано с намален къмплайънс към терапията с последващо влошаване на качеството на живот и увеличаване на смъртността.

Пациентите с ХОББ са рискова група за **когнитивни нарушения** (265). В зависимост на метода на диагностициране честотата им варира между 10,4 - 77% (79,124,254). 19% от пациентите с ХОББ на възраст над 45 години съобщават за проблеми с паметта (252). Подробен когнитивен анализ показва определен тип нарушение, изразяващо се в дефицит на внимание, памет и изпълнителна функция (79). Друго проучване описва промени в церебралния метаболизъм и нарушения в паметта (260).

Възможни механизми, обуславящи когнитивните нарушения, са наличието на хипоксия (17), тютюнопушене и съдова увреда в следствие на системното възпаление (17,241). Слабата корелация между когнитивните и белодробните нарушения (79) и наличието на когнитивни нарушения при пациенти с ХОББ без хипоксемия (173) предполага участие и на други фактори. Влияние може да оказва и наличието на МС или ЗД.

МС се асоциира с когнитивни нарушения (292). Засегнати са скоростта на обработка на информацията, вниманието и изпълнението на задача (238). Вероятно това е свързано с нарушен мозъчен енергиен метаболизъм и нарушение на хипокампусната инсулинова регулация. МС е

рисков фактор за ускорена загуба на когнитивна функция, но тази връзка е установена само при жени (188).

Два големи обзора установяват корелация между наличието на ЗД и когнитивни нарушения (24,271). Засегнати са скоростта на обработка на информация, вербалната памет и изпълнителната функция, които намаляват способността за възприемане на нова информация (50).

Проспективно проучване показва когнитивни нарушения при пациенти с ХОББ в зависимост от продължителността на заболяването като наличието на ЗД при тези пациенти корелира значимо с когнитивните нарушения (264). За разлика от данните при МС, захарният диабет тип 2 е свързан с когнитивни нарушения, но не и с усилена загуба на когнитивна функция при проследяване (282).

Когнитивните нарушения са характерни за ХОББ и могат да се задълбочат при наличие и на МС или ЗД, което е свързано с влошено качество на живот, намален къмплайънс към терапията и последваща увеличена смъртност.

Дихателната обструкция при ХОББ увеличава работата на **дихателната мускулатура**. Наличието на МС и ЗД също оказва влияние върху последната. Нарушенията в дихателната мускулатура се свързват с хипергликемията, която нарушава функцията ѝ дори при пациенти без клинични данни за сърдечно или белодробно заболяване.

Напречнонабразденатa мускулатура на диафрагмата може да бъде увредена от хипергликемията (211) като гликозилирането на диафрагмата води до намалена компенсаторна реакция към хиперкапния (228). Пациентите със ЗД имат намалена скорост на провеждане на n. phrenicus, което влошава дихателната функция (90) и води до невропатия на френичния нерв (302).

Нарушенията на дихателната мускулатура намалява инспираторния ВК при пациенти със ЗД тип I (298). Пациентите със ЗД имат и понижено максимално експираторно налягане (82). Наблюдава се още и увеличено съпротивление на дихателните пътища, водещо до по-голямо дихателно усилие, вероятно като последица от невропатия и миопатия (181,247). Намерена е зависимост между силата на дихателната мускулатура и HbA1c (100). От друга страна е наблюдавана намалена издръжливост при запазена сила на дихателната мускулатура (112).

Продължителната употреба на системни КС води до увреда на дихателната мускулатура с намаляване на силата едновременно на инспираторните и експираторните мускули (74).

Повишеното тегло върху предната гръдна стена поради затлъстяване при МС намалява къмплайънса й и издръжливостта на дихателната мускулатура като увеличава дихателните усилия и въздушното съпротивление (25,208). Затлъстяването е свързано с 16% увеличение на работата на дихателните мускули и кислородни нужди (149). Други автори също свързват задуха при натоварване с увеличената дихателна работа при хора със затлъстяване – 70% увеличение на кислородните нужди при затлъстели жени в сравнение с контроли (25). Наличието на ЗД допълнително намалява силата на дихателните мускули при жени с наднормено тегло (32).

Загубата на FFM, заедно с увеличените кислородни нужди може да увеличи чувството на задух (156). Загубата на тегло има положителен ефект върху дихателната мускулатура (83). Увеличеният механичен товар при затлъстяване се компенсира с увеличена работа на дихателната мускулатура, което намалява тяхната ефективност (156).

Дихателната обструкция при ХОББ увеличава работата на дихателната мускулатура. Наличието на ЗД и МС допълнително

влошават функцията й посредством хипергликемия, затлъстяване и загуба на FFM, увеличавайки чувството на задух и намалявайки компенсаторните възможности.

Наличието на ЗД и МС при пациенти с ХОББ е свързано с увеличена смъртност, влошена белодробна функция, увеличена честота на екзацербациите, мускулна дисфункция (скелетна и дихателна), остеопороза, увеличен риск от тумори, депресия и когнитивни нарушения. Механизмите за тези взаимодействия включват повишено системно възпаление, инсулинова резистентност (вкл. хипергликемия и увреждане на съдовете), затлъстяване, прием на кортикостероиди и хипоксия (фиг. 1).



Фиг. 1. Механизми на взаимодействие и последствия от наличието на МС или ЗД при пациенти с ХОББ.

Няма достатъчно данни за да се определи дали резултатите от тези проучвания са приложими при дефинирани подгрупи от пациенти като

пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация. Усилено се търсят субгрупи и фенотипове при ХОББ на базата на определени характеристики, които да осигурят по-точна прогноза или отговор към терапията като най-често дискутираният фенотип е т. нар. фенотип на „честия екзацербатор“. От друга страна пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация могат също да представляват отделен фенотип със свои особености на протичане – фенотип на „тежкия екзацербатор“.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Целта на настоящата работа е да се определи честотата на витамин D дефицит и недостатъчност, захарен диабет тип 2 и метаболитен синдром при хоспитализирани поради екзацербация пациенти с ХОББ, както и да се изследват корелации между тях, а също и такива с демографски особености на пациентите, начин на живот, качество на живот, честота на екзацербациите, продължителност на болничния престой и спирометричните показатели.

Задачи:

1. Да се проучат при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация демографски показатели (пол, възраст), начин на живот, качество на живот, честота на екзацербации, спирометрични показатели.
2. Да се проведат лабораторни изследвания за наличие на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.
3. Да се определи честотата на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.
4. Да се потърсят корелации между витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС с начин на живот, качество на живот, честота на екзацербациите, продължителност на болничния престой и спирометричните показатели.
5. Да се определи влиянието на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС върху протичането на ХОББ при тези пациенти.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Общо 152 пациента с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация са изследвани за наличие на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС, използвайки широко приети критерии за:

- Наличие на витамин D дефицит: 25(OH)D <25 nmol/L; витамин D недостатъчност: 25(OH)D 25-50 nmol/L; достатъчно ниво на витамин D: >50 nmol/L (2,127).
- Наличие на ЗД: кръвна глюкоза на гладно >7.0 mmol/L ИЛИ кръвна глюкоза на втори час >11.1 mmol/L при провеждане на орален глюкозотолерантен тест (ОГТТ) ИЛИ гликиран хемоглобин (HbA1c) >6.5% ИЛИ прием на антидиабетни средства (14);
- Наличие на предиабет: кръвна глюкоза на гладно 5.6-6.9 mmol/L ИЛИ кръвна глюкоза на втори час 7.8-11.0 mmol/L при провеждане на ОГТТ ИЛИ HbA1c 5.7-6.4% (14);
- Наличие на МС: наличие на поне 3 от следните 5 критерия: 1. Обиколка на талията >102 см за мъже или >88 см за жени; 2. Триглицериди >1.7 mmol/L (или на терапия); 3. HDL <1.0 mmol/L за мъже или <1.3 mmol/L за жени (или на терапия); 4. Повишено артериално налягане: систолно ≥130 и/или диастолно ≥85 mm Hg (или на терапия); 5. Кръвна глюкоза на гладно >5,5 mmol/L (или на терапия) (12).

Диагнозата ХОББ е установена съгласно критериите на GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (98). Събрани са данните за възраст, пол, пушачески статус, брой пакетогодини, фрактури, терапия за артериална хипертония (АХ), терапия за ЗД, лечение за ХОББ, брой на екзацербациите в последната година. Събрана е анамнестична

информация за наличието на карцином. Всички пациенти попълниха CAT въпросник и mMRC скала и проведоха пре- и постбронходилататорна спирометрия. Стойностите на артериалното налягане бяха измерени, използвайки насоките на AHA (American Heart Association) (226). Наличие на АХ е прието и при прием на антихипертензивни средства.

Включващите критерии бяха наличие на постбронходилататорна обструкция от спирометрията, определена като отношение ФЕО1/ФВК <0.70. Всички участници в проучването подписаха информирано съгласие.

Изключващи критерии бяха липса на съдействие с процедурите по проучването (непопълнени въпросници, липса на медицинска и/или демографска информация, липса на спирометрия, липса на лабораторни изследвания) или отношение ФЕО1/ФВК >0.70 след приложение на бронходилататор.

Пушачески статус

Всеки участник е класифициран в три групи според пушаческия статус (281):

Непушач – ако никога не е пушил или е пушил < 100 цигари през целия живот до момента.

Бивш пушач – изпушени >100 цигари през целия живот до момента, но в момента не пуши.

Настоящ пушач – изпушени >100 цигари през целия живот до момента и продължава да пуши.

Изчислени са пакетогодините на бившите и настоящите пушачи по следната формула:

Брой пакетогодини = (години пушене) x (кутии цигари дневно)

Антропометрични показатели

Измерени бяха ръстът и телесното тегло на всички пациенти. Пациентите бяха с леки дрехи и без обувки. Изчислен беше индексът на телесната маса (BMI) чрез разделяне теглото (кг) на ръста в метри на втора степен:

BMI = тегло (кг) / ръст^2 (м^2)

Всички пациенти бяха класифицирани според BMI както следва:

- поднормено тегло – BMI <18,5
- нормално тегло – BMI между 18,5 – 24,99
- наднормено тегло – BMI между 25 – 29,99
- затлъстяване – BMI >30.

Обиколката на талията беше измерена според WHO STEPS протокола на приблизително средната точка между долния ръб на последното палпируемо ребро и горния ръб на илиачната кост (303). Измерванията бяха извършени с точност до 1 см. Обиколката на ханша беше измерена в най-широката част на седалището (303). Изчислен беше BAI (Body Adiposity Index) по формулата:

Обиколка на ханша / (Височина X √Височина) – 18

Извърши се класифициране на пациентите в съответсвие със стойностите на BAI по табл. 7:

Класификация според BAI за жени				
Възраст (години)	Поднормено тегло	Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване
40 - 59	под 23%	23 - 35%	35 – 41%	над 41%
>60	под 25%	25 - 38%	38 – 43%	над 43%
Класификация според BAI за мъже				
Възраст (години)	Поднормено тегло	Нормално тегло	Наднормено тегло	Затлъстяване
40 - 59	под 11%	11 - 23%	23 – 29%	над 29%

>60	под 13%	13 - 25%	25 – 31%	над 31%

Табл. 7. Класификация на пациентите според BAI за мъже и жени.

Екзацербации на ХОББ

Събрана е информация за броя на *тежките* екзацербации (хоспитализации), както и за броя на *умерените* екзацербации (прием на антибиотично лечение и/или системни кортикостероиди поради влошаване на белодробната симптоматика без хоспитализация) в последната година (98). Изведен е общият брой на тежките и умерените екзацербации. Отразена е продължителността на настоящия болничен престой.

Качество на живот

Качеството на живот беше оценено с mMRC скала и CAT (COPD Assessment Test) въпросник. Отговорено беше на всички възникнали въпроси като беше обяснено, че няма правилни и грешни отговори. Пациентите бяха класифицирани според GOLD като такива с по-малко симптоми (CAT <10) и задух (mMRC 0-1) и с повече симптоми (CAT ≥10) и задух (mMRC ≥2). Тъй като всички пациенти са хоспитализирани поради екзацербация, те представляват само група C (висок риск, малко симптоми) и група D (висок риск, много симптоми) пациенти по GOLD (98).

MMRC скала на задуха

Участниците в проучването бяха помолени да попълнят mMRC скала на задуха (табл. 8) като отбележат при какви усилия получават задух.

Скала на задуха (диспнея) (mMRC)

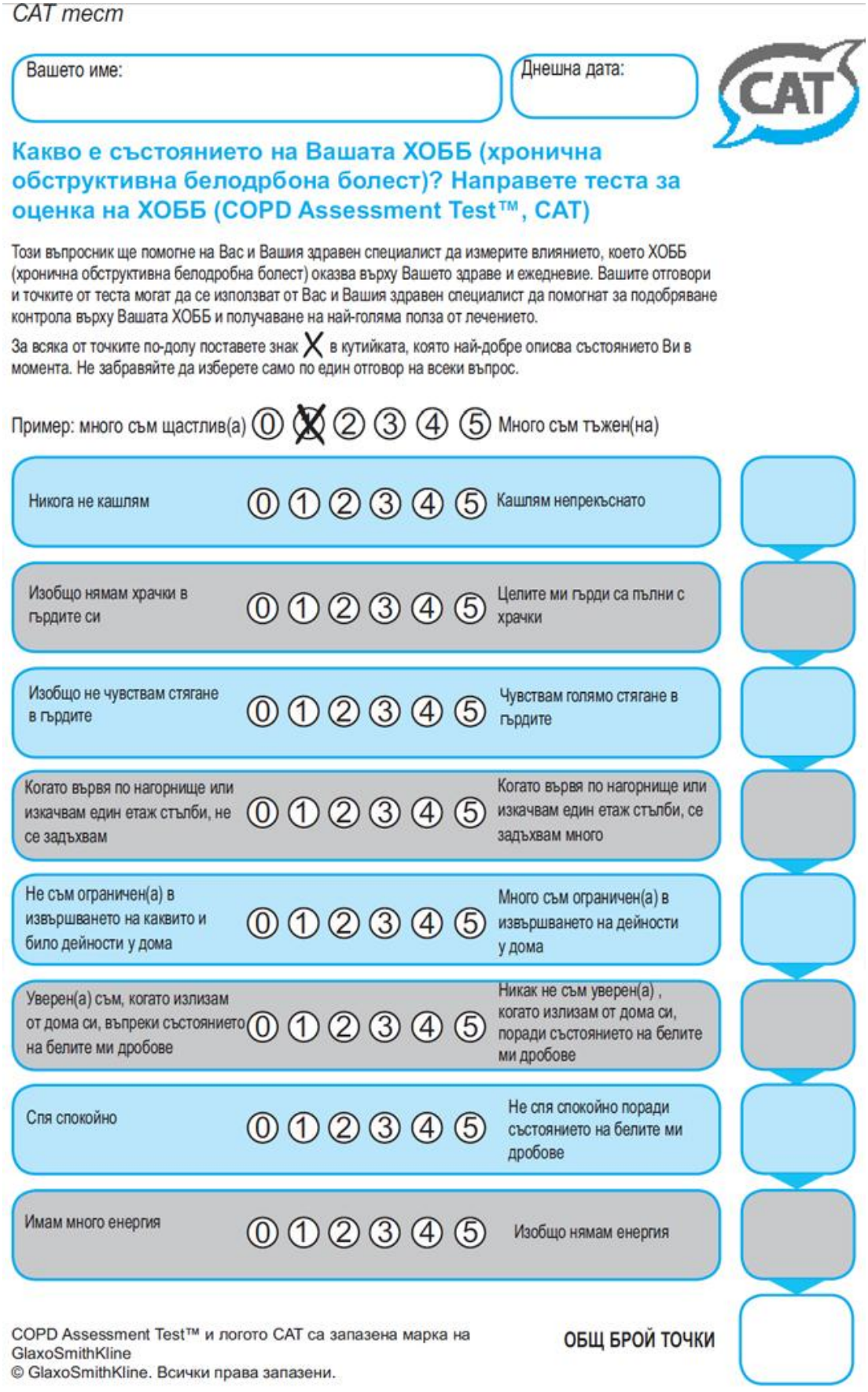
Моля, отбележете степента, която най-много съответства на Вашето състояние:

Тежест	Степен на задуха според физическата активност
0	Нямам задух освен при тежко физическо натоварване.
1	Задух при бързо ходене или при леко изкачване.
2	Ходя по-бавно от връстниците си на равен терен поради задух или трябва да спирам поради задух при ходене с присъщата ми бързина.
3	Спирам поради задух след около 100 м или след няколко минути при ходене на равно.
4	Не мога да напускам дома поради задух или задух при обличане/съблича не.

Табл. 8. mMRC скала на задуха

CAT (COPD Assessment Test) въпросник

CAT въпросникът съдържа 8 въпроса, на които пациентът отговаря сам (фиг. 2). Въпросите са под формата на две противоположни твърдения с 6-степенна скала между тях (от 0 до 5). Всяка степен отговаря на една точка. Общият брой точки се сумира. Максималният брой точки е 40.


CAT тест

Вашето име:

Днешна дата:

CAT

Какво е състоянието на Вашата ХОББ (хронична обструктивна белодрбона болест)? Направете теста за оценка на ХОББ (COPD Assessment Test™, CAT)

Този въпросник ще помогне на Вас и Вашия здравен специалист да измерите влиянието, което ХОББ (хронична обструктивна белодробна болест) оказва върху Вашето здраве и ежедневие. Вашите отговори и точките от теста могат да се използват от Вас и Вашия здравен специалист да помогнат за подобряване контрола върху Вашата ХОББ и получаване на най-голяма полза от лечението.

За всяка от точките по-долу поставете знак X в кутийката, която най-добре описва състоянието Ви в момента. Не забравяйте да изберете само по един отговор на всеки въпрос.

Пример: много съм щастлив(а) 0 (X) 2 3 4 5 Много съм тъжен(на)

Никога не кашлям	0 1 2 3 4 5	Кашлям непрекъснато	
Изобщо нямам храчки в гърдите си	0 1 2 3 4 5	Целите ми гърди са пълни с храчки	
Изобщо не чувствам стягане в гърдите	0 1 2 3 4 5	Чувствам голямо стягане в гърдите	
Когато вървя по нагорнище или изкачвам един етаж стълби, не се задъхвам	0 1 2 3 4 5	Когато вървя по нагорнище или изкачвам един етаж стълби, се задъхвам много	
Не съм ограничен(а) в извършването на каквито и било дейности у дома	0 1 2 3 4 5	Много съм ограничен(а) в извършването на дейности у дома	
Уверен(а) съм, когато излизам от дома си, въпреки състоянието на белите ми дробове	0 1 2 3 4 5	Никак не съм уверен(а) , когато излизам от дома си, поради състоянието на белите ми дробове	
Спя спокойно	0 1 2 3 4 5	Не спя спокойно поради състоянието на белите ми дробове	
Имам много енергия	0 1 2 3 4 5	Изобщо нямам енергия	

ОБЩ БРОЙ ТОЧКИ

COPD Assessment Test™ и логото CAT са запазена марка на GlaxoSmithKline
© GlaxoSmithKline. Всички права запазени.

Фиг. 2. CAT въпросник

Лабораторни изследвания

На всеки пациент е взета венозна кръв след 12-часово гладуване. Кръвните проби са взети възможно най-близо преди дехоспитализацията (обичайно на шести и седми ден). Изследвани са кръвна глюкоза, триглицериди (TG), HDL холестерол, LDL холестерол, общ холестерол с помощта на анализатор Roche COBAS INTEGRA® 400 plus и методи: ензимен референтен метод с хексокиназа за кръвна глюкоза и ензимен колориметричен анализ за останалите параметри. Витамин D е измерен чрез Elecsys 2010 (Roche) и електрохемилуминисцентен имуноанализ (ECLIA). Гликираният хемоглобин (HbA1c) е измерен чрез NycoCard device and боронат-афинитетна хроматография. При пациенти без данни за ЗД е проведен ОГТТ със 75 г глюкоза и взета венозна кръв допълнително на първи и втори час.

Спирометрия

Спирометрията беше осъществена чрез MiniSpir® New спирометър (MIR - Medical International Research, Italy), софтуер WinspiroPRO®, версия 5.8.0. Пациентите бяха инструктирани да се въздържат от краткодействащи β2-агонисти поне 6 часа, дългодействащи β2-агонисти поне 12 часа, дългодействащи холинолитици поне 24 часа и краткодействащи холинолитици поне 12 часа преди спирометрията (193). Постбронходилататорната спирометрия беше осъществена 15-30 минути след инхалация на 400 mcg Salbutamol в съответсвие с препоръките на ERS/ATS (193). Измерени бяха пре- и постбронходилататорните стойности на: ФВК (форсиран витален капацитет), ФЕО1 (форсиран експираторен обем за първата секунда), ФЕО1/ФВК отношение, ФЕО6 (форсиран експираторен обем за шест секунди, ФЕО1/ФЕО6 отношение, ВЕД (върхов експираторен дебит), ФЕД (среден форсиран експираторен дебит 25-75%),

ФЕО3 (форсиран експираторен обем за три секунди), ФЕО3/ФВК отношение. Измерени бяха и отношението пост-/пребронходилататорни стойности (Δ стойностите). Бяха използвани предвидени стойности по GLI (GLI-2012 – Global Lungs Initiative). Обструкцията беше класифицирана според тежестта на ограничението на въздушния поток съобразно постбронходилататорния ФЕО1 както следва: лека (≥80% от предвидения); умерена (80>ФЕО1≥50% от предвидения); тежка (50%>ФЕО1≥30% от предвидения); много тежка (<30% от предвидения) (98). Изследванията бяха проведени от един и същ изследовател.

Статистически методи

Статистическият анализ се осъществи с програма за статистическа обработка SPSS, версия 22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Интервалните променливи са представени като средна стойност ± стандартно отклонение и 95% доверителен интервал (95%CI), а ординалните променливи – като проценти. Хи-квадрат методът (Chi-square test) беше използван за определяне на връзка между ординалните променливи. Интервалните променливи бяха изследвани за нормалност чрез тестът на Shapiro-Wilk. За променливи с нормално разпределение, различията между групи бяха изследвани с independent-samples T test за 2 групи и с analysis of variance (ANOVA) за повече от 2 групи. Тестът на Mann-Whitney U беше използван за променливи без нормално разпределение за оценка на различия между 2 групи, а тестът на Kruskal-Wallis – за променливи без нормално разпределение с повече от 2 групи.

Определени са еднопроменливи коефициенти на линейна корелация по Pearson. Корелационният коефициент r може да приема стойности между 0 и -1 при обратно пропорционална връзка и между 0 и +1 при права.

Оценка на силата на взаимовръзката между два признака чрез коефициента на корелация r е:

- Ако r е под 0,30 – слаба корелация
- Ако r е между 0,30 и 0,50 – умерена корелация
- Ако r е между 0,50 и 0,70 – значителна корелация
- Ако r е между 0,70 и 0,90 – силна корелация
- Ако r е над 0,90 – много силна корелация

Извърши се регресионен анализ за комплексна оценка на независимия ефект на отделни признаци върху дадена непрекъсната променлива.

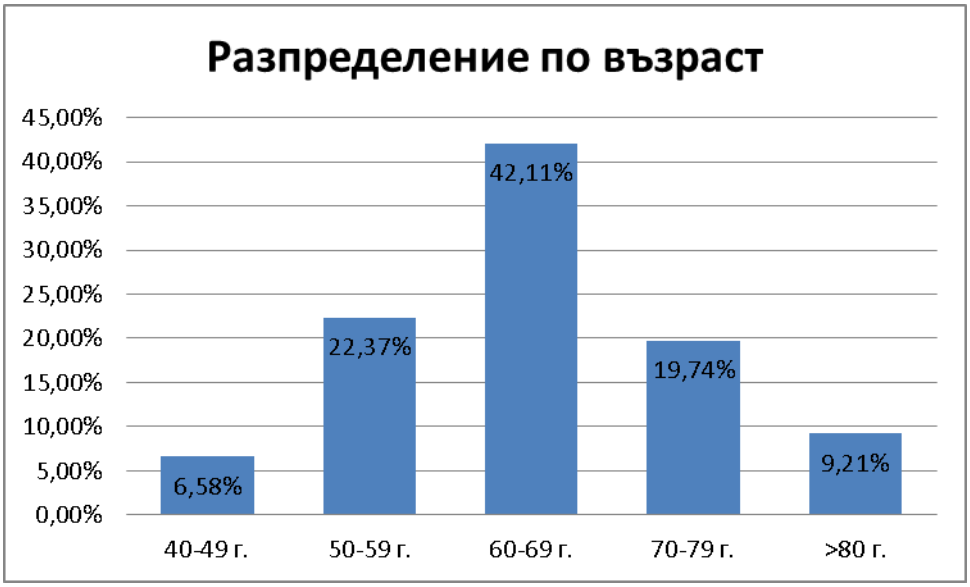
За ниво на значимост (p-value) е приета стойност 0.05.

Всички участници подписаха информирано съгласие за участие. Проучването е одобрено от Комисията по Етика на научните изследвания в Медицински университет – София (КЕНИМУС).

РЕЗУЛТАТИ

Характеристики на извадката

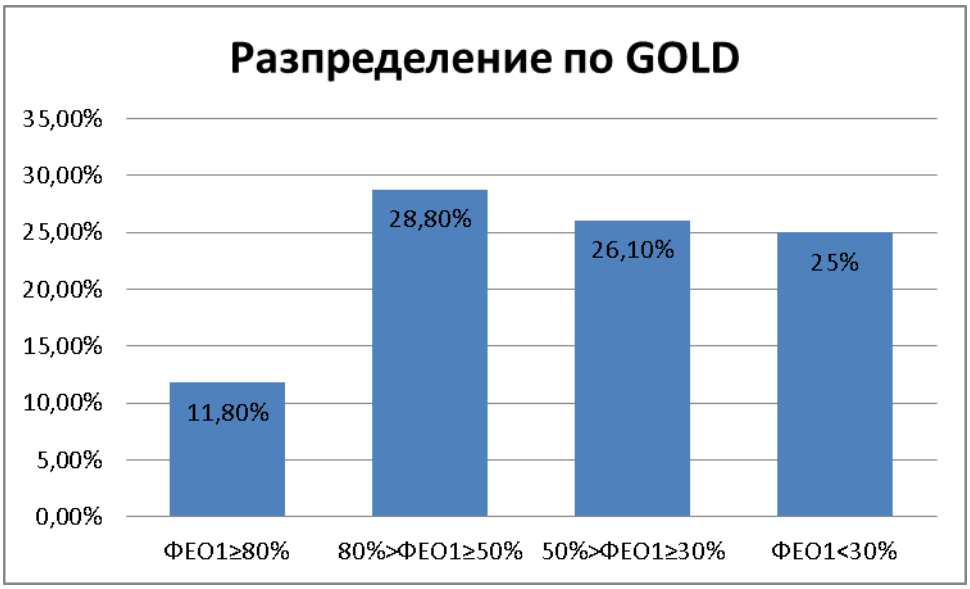
Общо 152 пациента с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация са изследвани в Университетска Специализирана Белодробна Болница за Активно Лечение по Белодробни Болести „Света София“, София, България. Средната възраст на пациентите в това проучване беше 65,1±9,9 години. Разпределението по възраст е дадено на фиг. 3. 71,1% (108/152) бяха мъже, 28,9% (44/152) бяха жени (фиг. 4); средната стойност на постбронходилататорния ФЕО1 беше 55,34 ±19,5%. Разпределението по групи спрямо GOLD е дадено на фиг. 5. 15,8% от пациентите са били непушачи, 57,9% - бивши пушачи и 26,3% - настоящи пушачи (фиг. 6).



Фиг. 3. Разпределение по възраст



Фиг. 4. Разпределение по пол



Фиг. 5. Разпределение по GOLD



Фиг. 6. Разпределение по пушачески статус

1. Витамин D дефицит и недостатъчност

1.1. Честота

83,6% (127/152) от пациентите имаха намалени нива на витамин D. 42,8% (65/152) имаха витамин D недостатъчност и 40,8% (62/152) имаха витамин D дефицит. Средната стойност на 25(OH)D беше 31,97±17,8 nmol/L (95%CI 29.12–34,68); средното ниво на витамин D при мъжете беше 34,95 nmol/l (95%CI 31,46-38,43), при жените - 24,65 nmol/l (95%CI 21,16-28,25). Средната стойност на витамин D при жените е значимо по-ниска (p=0.003) (табл. 9). Витамин D дефицитът и недостатъчността са значимо по-чести при жени (97,7% срещу 77,8%; p=0.003) (табл. 10). Само 16,4% (25/152) от пациентите имат достатъчно ниво на витамин D. Бинарна логистична регресия показва odds ratio 12.286 за наличие на хиповитаминоза D при жени в сравнение с мъже.

Табл. 9. Средна стойност на витамин D в зависимост от различни фактори

Фактор	Средна стойност на витамин D, nmol/l	N	P стойност
Всички пациенти	31,97	152	
Пол			**P=0.003**
Мъже	34,95	108	
Жени	24,65	44	
Пушачески статус			P=0.667
Непушач	33,78	24	
Бивш	32,55	88	
Настоящ	29,61	40	
ЗД			P=0.951
Да	31,89	53	
Не	32,01	99	
МС			P=0.860
Да	32,11	38	
Не	31,92	114	
Артериална хипертония			P=0.516
Да	31,40	105	
Не	33,25	47	
mMRC – негрупирани			**P=0.016**
mMRC 0	39,17	14	
mMRC 1	36,65	39	
mMRC 2	32,13	51	

mMRC 3	26,16	47	
mMRC 4	14,04	1	
mMRC – 0,1 срещу ≥2			**P=0.008**
mMRC 0 или 1	37,31	53	
mMRC ≥2	29,11	99	
CAT – негрупирани			P=0.109
CAT 0-9	39,86	25	
CAT 10-19	31,85	72	
CAT 20-29	29,81	43	
CAT ≥30	24,01	12	
CAT 0-9 срещу ≥10			P=0.061
CAT 0-9	39,86	25	
CAT ≥10	30,42	127	
ФЕО1 – стадий по GOLD			P=0.055
ФЕО1 <30%	29,43	16	
ФЕО1 30-50%	25,97	46	
ФЕО1 50-80%	35,58	73	
ФЕО1 >80%	35,09	17	
ФЕО1 - >50% срещу <50%			**P=0.004**
ФЕО1 >50%	35,49	90	
ФЕО1 <50%	26,86	62	

Табл. 10. Витамин D статус в зависимост от различни фактори

витамин D	% пациенти с витамин D >50 nmol/l	% пациенти с витамин D 25-50 nmol/l	% пациенти с витамин D <50 nmol/l	P стойност
Всички	16,4	42,8	40,8	
По				
Мъже	22,2	43,5	34,3	**P=0.003**
Жени	2,3	40,9	56,8	
Пушачески статус				
Непушач	20,8	45,8	33,3	P=0.809
Бивш	17,0	43,2	39,8	
Настоящ	12,5	40,0	47,5	
Артериална хипертония				
Да	15,2	42,9	41,9	P=0.816
Не	19,1	42,6	38,3	
ЗД				
Да	17	43,4	39,6	P=0.976
Не	16,2	42,4	41,4	
МС				
Да	18,4	42,1	39,5	P=0.929
Не	15,8	43,0	41,2	
BMI				
Поднормено тегло	0	28,6	71,4	P=0.094
Нормално тегло	12,5	39,6	47,9	

Наднормено тегло	23,6	50,9	25,5	
Затлъстяване	14,3	38,1	47,6	
BAI				
Поднормено тегло	0	43,8	56,3	**P=0.031**
Нормално тегло	11,1	38,1	50,8	
Наднормено тегло	28,9	44,4	26,7	
Затлъстяване	17,9	50	32,1	

1.2. Зависимости с начина на живот

Настоящото проучване не намира статистически значима разлика в честотата на хиповитаминоза D в зависимост от пушаческия статус (p=0.809) (табл. 10). Въпреки това намалено ниво на витамин D се среща по-често при настоящи пушачи (87,5%). Средната стойност на витамин D не се различава статистически значимо в зависимост от пушаческия статус (p=0.667) (табл. 9).

Това проучване не намира значима разлика в нивата на витамин D в зависимост от сезона (януари-март; април-юни, юли-септември, октомври-декември; p=0.196).

Нивата на витамин D не се различават в зависимост от пушаческия статус и сезоните.

1.3. Зависимости с наличието на коморбидности

Това проучване не намира разлика в честотата на артериалната хипертония, ЗД и МС в зависимост от витамин D статуса при използване на гранична стойност 50 nmol/L и 25 nmol/L (табл. 10). Средната стойност на витамин D не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД, МС или артериална хипертония (табл. 9). Това проучване не намира корелация между нивото на витамин D в зависимост от промяната на BMI и BAI (съответно p=0.361 и p=0.573). Витамин D статусът обаче се различава между различните категории BAI с най-голяма честота на

витамин D>50 nmol/L в групата с наднормено тегло (28,9%) и най-ниска – в групата с поднормено тегло (0%) (табл. 10).

Броят на фрактурите е статистически значимо по-голям при пациенти с витамин D <50 nmol/L в сравнение с пациенти с витамин D >50 nmol/L (0,73 срещу 0,24, p=0.007). Настоящото проучване не открива разлика между броя на фрактурите при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнени с пациенти с ФЕО1 >50% (0,69 срещу 0,63), както и в зависимост от стадия по GOLD (p=0.68).

Наличието на карцином не показва връзка с наличието на хиповитаминоза D (p=0.313). Всички участници с анамнеза за карцином (n=5, 3,9%) обаче са в групата с хиповитаминоза D.

В това проучване бинарна и мултиномиална регресия не показва наличието на изследваните коморбидности като рисков фактор за витамин D дефицит (всички p>0.05). Линеарна регресия също не показва наличието на коморбидности като рисков фактор за намалено ниво на витамин D.

BAI е по-добър показател за наличието на хиповитаминоза D от BMI. Наличието на артериална хипертония, ЗД или МС не е рисков фактор за намалено ниво на витамин D. Пациенти с хиповитаминоза D имат по-голям брой фрактури.

1.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

Настоящото проучване не намира разлика в броя на умерените, тежките и всички екзацербации в зависимост от витамин D статуса (табл. 11, p>0.05 за всички). Продължителността на болничния престой при пациенти с витамин D дефицит е по-голяма в сравнение с пациенти с витамин D >25 nmol/L (7,76 срещу 7,34 дни, p=0.03) (табл. 11).

Линеарният регресионен анализ не показва зависимост между броя на умерените и всичките екзацербации дори след приравняване (всички p>0.05). Броят на тежките екзацербации оказват негативно влияние върху нивото на витамин D (R=0.162, r^2=0.026, p=0.046, B=-2.749), което се запазва след приравняване по пол и пакетогодини (B=-2.756, 95%CI -5.32; -0.193).

Табл. 11. Среден брой на тежки, умерени и всички екзацербации за предшестващата година и продължителност на настоящия болничен престой в зависимост от витамин D статуса.

	витамин D				
	<25 nmol/l	25-50 nmol/l	>50 nmol/l	<50 nmol/l	>25 nmol/l
Умерени екзацербации	0,61 (0,43-0,81)	0,78 (0,54-1,06)	0,64 (0,35-1,00)	0,70 (0,55-0,86)	0,74 (0,55-0,97)
Тежки екзацербации	2,02 (1,72-2,35)	1,80 (1,58-2,05)	1,64 (1,33-2,00)	1,91 (1,72-2,09)	1,76 (1,58-1,96)
Всички екзацербации	2,63 (2,32-2,96)	2,58 (2,26-2,93)	2,28 (1,89-2,70)	2,61 (2,38-2,83)	2,50 (2,25-2,79)
Болничен престой (в дни)	**7,76 (7,42-8,14)**	7,31 (7,07-7,54)	7,44 (6,94-8,04)	7,53 (7,33-7,74)	**7,34 (7,13-7,59)**

1.5. Зависимости с качеството на живот

Нашето проучване показва статистически значима разлика между концентрацията на витамин D при пациенти с по-малко симптоми (mMRC 0 или 1) в сравнение с пациенти с повече симптоми (mMRC ≥2) (средна стойност 37,3 nmol/L срещу 29,1 nmol/L, p=0.008), т.е. намаленото ниво на витамин D се свързва с повече симптоми. При сравняване на пациенти с CAT 0-9 спрямо тези с CAT ≥10 не се открива статистически значима разлика, но има тенденция за такава (p=0.061, средна стойност 39,9 nmol/L срещу 30,4 nmol/L) (табл. 9). Усреднените стойности на отговорите на отделните въпроси и общия CAT сбор не се различават статистически значимо при пациенти с хиповитаминоза D (<50 nmol/L) спрямо пациенти

с витамин D >50 nmol/L). Средните стойности на трети и шести въпрос обаче се различават статистически значимо при пациенти с витамин D дефицит (<25 nmol/L) спрямо пациенти с витамин D >25 nmol/L (табл. 12, p=0.035 и p=0.028 съответно).

Линеарен регресионен анализ показва общия CAT сбор като рисков фактор за намалено ниво на витамин D (R=0.183, r^2=0.034, p=0.024, B=-0.416), дори след приравняване по възраст, пол, пушачески статус и пакетогодини (B=-0.380, 95%CI -0.731;-0.028). mMRC скалата е по-добър показателн за нивата на витамин D от CAT сбора (R=0.265, r^2=0.070, p=0.001, B=-4.817) дори след приравняване по възраст, пол, пушачески статус и пакетогодини (B=-4.414; 95% CI -7.223;-1.606).

Табл. 12. Средна CAT стойност на всеки въпрос и като сбор в зависимост от витамин D

Витамин D	Средна CAT стойност	N	P стойност
>25nmol/l	CAT1 2,12	90	P=0.739
<25nmol/l	CAT1 2,11	62	
>25nmol/l	CAT2 1,92	90	P=0.251
<25nmol/l	CAT2 2,18	62	
>25nmol/l	CAT3 2,47	90	**P=0.035**
<25nmol/l	CAT3 2,92	62	
>25nmol/l	CAT4 3,46	90	P=0.16
<25nmol/l	CAT4 3,74	62	
>25nmol/l	CAT5 1,23	90	P=0.18
<25nmol/l	CAT5 1,48	62	
>25nmol/l	CAT6 1,37	90	**P=0.028**
<25nmol/l	CAT6 1,89	62	
>25nmol/l	CAT7 1,58	90	P=0.524
<25nmol/l	CAT7 1,42	62	
>25nmol/l	CAT8 2,67	90	P=0.391
<25nmol/l	CAT8 2,84	62	
>25nmol/l	Общ сбор CAT 16,81	90	P=0.17
<25nmol/l	Общ сбор CAT 18,58	62	

1.6. Зависимости с белодробната функция

Настоящото проучване намира разлика между ФВК, ФЕО1, ФЕО6, ФЕД2575 и ФЕО3, но не и между ФЕО1/ФВК отношението (p=0.15) и ВЕД (p=0.055) при пациенти с хиповитаминоза, сравнено с пациенти с витамин D >50 nmol/L (табл. 13). Не се намират статистически значими разлики в спирометричните показатели при сравняване на пациентите с витамин D дефицит и пациентите с витамин D >25 nmol/L.

Само 4,8% (3/62) от пациентите с ФЕО1 <50% имат витамин D >50 nmol/L в сравнение с 24,4% (22/90) от пациентите с ФЕО1 >50% (p=0.002). Такава разлика не се намира при използване на гранична стойност 25 nmol/L (54.1% срещу 62.6%, p=0.294).

Средната стойност на витамин D не достигна статистически значима разлика между GOLD стадийте (p=0.055), но такава се наблюдава при сравняването й между пациентите с ФЕО1 >50% и тези с ФЕО1 <50% (35,49 срещу 26,86 nmol/L, p=0.004) (табл. 9).

Линеарен регресионен анализ показва намалената белодробна функция като рисков фактор за ниски нива на витамин D. Намаленият ФЕО1 е рисков фактор за витамин D дефицит (R=0.238, r^2=0,057, p=0.003, B=0.217) като това се запазва дори след приравняване по възраст, пол, пушачески статус и брой пакетогодини (B=0.226, 95% CI 0.088-0.365). Бинарна логистична регресия показва odds ratio 6.164 за риск от хиповитаминоза при ФЕО1 <50%.

Табл. 13. Средни стойности на спирометричните показатели в зависимост от витамин D

Витамин D	Средна стойност	N	P стойност
>50 nmol/l	FEV1 62,80%	25	**P=0.036**
<50 nmol/l	FEV1 53,87%	127	
>50 nmol/l	FVC 86,72%	25	**P=0.024**
<50 nmol/l	FVC 76,83%	127	
>50 nmol/l	FEV1/FVC 0,56	25	P=0.15
<50 nmol/l	FEV1/FVC 0,54	127	

>50 nmol/l	FEV6 80,00%	25	**P=0.026**
<50 nmol/l	FEV6 71,11%	127	
>50 nmol/l	FEV1/FEV6 0,61	25	P=0.163
<50 nmol/l	FEV1/FEV6 0,58	127	
>50 nmol/l	PEF 63,48%	25	P=0.055
<50 nmol/l	PEF 54,39%	127	
>50 nmol/l	FEF2575 49,00%	25	**P=0.005**
<50 nmol/l	FEF2575 37,52%	127	
>50 nmol/l	FEV3 73,40%	25	**P=0.032**
<50 nmol/l	FEV3 64,47%	127	
>50 nmol/l	FEV3/FVC 0,84	25	P=0.18
<50 nmol/l	FEV3/FVC 0,82	127	

2. ЗД

2.1. Честота

13,2% (20/152) от пациентите приемат антидиабетни медикаменти. Други 21,7% (33/152) имат данни за новооткрит ЗД, а 30,9% (47/152) имат предиабет. Само 34,2% (52/152) от пациентите в това проучване нямат ЗД или предиабет. 37% (40/108) от мъжете имат ЗД срещу 29,5% (13/44) от жените, но тази разлика не достига статистическа значимост (p=0.379) (табл. 14). Рискът за наличие на ЗД при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация в сравнение с неподбрана българска популация (odds ratio), е 3.44 (95%CI 2.38-4.97).

Табл. 14.Честота на ЗД и предиабет в зависимост от различни фактори

	% ЗД	P стойност	% предиабет	P стойност
Всички пациенти	34,9		30,9	
Пол				
Мъже	37,0	P=0.379	34,3	P=0.163
Жени	29,5		22,7	
Пушачески статус				
Непушач	29,2	**P=0.003**	37,5	P=0.510
Бивш	45,5		27,3	
Настоящ	15,0		35,0	
Артериална хипертония				
Да	41,9	**P=0.007**	27,6	P=0.188

Не	19,1		38,3	
Витамин D статус				
>50 nmol/l	36,0	P=0.976	21,3	P=0.281
25-50 nmol/l	35,4		33,8	
<25 nmol/l	33,9		24,2	
МС				
Да	52,6	**P=0.008**	26,3	P=0.478
Не	28,9		32,5	
BMI				
Поднормено тегло	0	P=0.097	42,9	P=0.427
Нормално тегло	29,2		35,4	
Наднормено тегло	43,6		32,7	
Затлъстяване	35,7		21,4	
BAI				
Поднормено тегло	31,3	P=0.311	18,8	P=0.534
Нормално тегло	30,2		30,2	
Наднормено тегло	33,3		37,8	
Затлъстяване	50,0		28,6	
Качество на живот				
CAT 0-9	28,0	P=0.430	32,0	P=0.898
CAT ≥10	36,2		30,7	
mMRC 0 или 1	30,2	P=0.376	30,2	P=0.886
mMRC ≥2	37,4		31,3	
ФЕО1				
ФЕО1>50%	36,3	P=0.659	30,8	P=0.961
ФЕО1<50%	32,8		31,1	

91% от пациентите с новооткрит диабет и 75,5% от всички пациенти със ЗД имат HbA1c ≥6,5%, което го прави най-сензитивния маркер. Изпълнените критерии за ЗД (при всички и при пациенти с новоокрит ЗД) са показани на табл. 15.

Табл. 15. Честота на изпълнените критерии за ЗД (при всички и при новооткрит)

	Всички пациенти със ЗД	Пациенти с новооткрит ЗД
Кръвна глюкоза 0’ ≥7,0 mmol/l	24,5% (n=13)	15,2% (n=5)
Кръвна глюкоза 120’ ≥11,1 mmol/l	37,7% (n=20)	60,6% (n=20)
HbA1c ≥6,5%	75,5% (n=40)	90,9% (n=30)
Прием на антидиабетни средства	37,7% (n=20)	-

Пациентите със ЗД са по-възрастни (средна възраст 68,4 срещу 63,3 години, p=0.002), включително пациентите с новооткрит ЗД (68,1 срещу 63,3 години, p=0.013). Пациентите с предиабет не се различават по възраст от пациентите без нарушение във въглехидратния метаболизъм (средна възраст 65,2 срещу 61,6 години, p=0.068).

2.2. Зависимости с начина на живот

Настоящото проучване не намира значима разлика в честотата на ЗД и предиабет при непушачи, сравнено с пушачи (бивши и настоящи). Честотата на настоящите пушачи обаче е по-висока при пациенти без ЗД (34,3 срещу 11,3%), докато честотата на бившите пушачи е по-ниска (48,5% срещу 75,5%, p=0.003). Броят на пакетогодините не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД (p=0.626).

Гликемичният контрол (HbA1c) при пациенти със ЗД не се различава между сезоните (p=0.196). Лечението с инхалаторни кортикостероиди не е свързано с повишена честота на ЗД и предиабет (p=0.742 и p=0.283 съответно).

2.3. Зависимости с наличието на коморбидности

Настоящото проучване не открива разлика в концентрацията на витамин D в зависимост от наличието на ЗД (31,89 срещу 32,01 nmol/L, p=0.951). Наличието на ЗД също така не оказва влияние и на витамин D статуса (p=0.976) (табл. 14).

Броят на фрактурите не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД (p=0.401) или предиабет (p=0.673). Наличието на поне една фрактура също не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД (p=0.396) или предиабет (p=1.0).

Настоящото проучване показва статистически значима зависимост между наличието на ЗД и МС (p=0.008). 37,7% (20/53) от пациентите със ЗД имат и МС. При пациентите със ЗД се наблюдава по-често артериална хипертония (p=0.007). 83% (44/53 от пациентите със ЗД имат и артериална хипертония, сравнено с 61,6% от пациентите без ЗД. BMI и BAI не се различават значимо в зависимост от наличиетона ЗД (p=0.138 и p=0.078 съответно). Също така не се наблюдава разлика в честотата на ЗД в различните групи на BMI и BAI (p=0.097 и p=0.311).

Наличието на карцином не показва връзка с наличието на ЗД. Парадоксално, всички пациенти с анамнеза за карцином (n=5) са без ЗД.

Извърши се логистичен регресионен анализ за определяне наличието на ЗД в зависимост от наличието на други коморбидности. Наличието на МС подобрява модела (chi square = 6.818, p=0.009 с df=1). Nagelkerke's R2 = 0.060 показва слаба корелация. Odds ratio е 2,73. Наличието на артериална хипертония е свързано с подобни резултати (chi square = 7.025, p=0.008 с df=1, Nagelkerke's R2 = 0.070, odds ratio 3.046). Витамин D статусът не подобрява модела. ЗД е рисков фактор за наличие на артериална хипертония (odds ratio 3.046, p=0.005).

2.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

Настоящото проучване открива значима разлика в броя на тежките екзацербации и продължителността на болничния престой в зависимост от наличието на ЗД (табл. 16, p=0.003 и p=0.006 съответно). Рискът за тежка екзацербация и увеличена продължителност на болничния престой допълнително се увеличава при новооткрит (нелекуван) ЗД (p=0.001 и p=0.026 съответно). Пациентите с известен диабет (на лечение) нямат увеличен брой на умерените, тежките и общия брой екзацербации (всички

p>0.05), но имат увеличен болничен престой (p=0.039). Наличието на предиабет не е свързано с повишен риск от екзацербация и увеличен болничен престой (табл. 16, всички p>0.05).

Нивото на триглицериди и кръвната глюкоза, както и останалите компоненти на МС или МС като цяло не е рисков фактор за екзацербация (всички p>0.05).

Табл. 16. Среден брой на тежки, умерени и всички екзацербации за предшестващата година и продължителност на настоящия болничен престой в зависимост от наличието на ЗД или предиабет.

	ЗД				
	Всички пациенти със ЗД	Пациенти с новооткрит ЗД	Пациенти с известен ЗД	Пациенти с предиабет	Пациенти без ЗД
Умерени екзацербации	0,64 (0,40-0,92)	0,52 (0,30-0,74)	0,85 (0,35-1,52)	0,53 (0,36-0,70)	0,72 (0,56-0,89)
Тежки екзацербации	**2,13 (1,88-2,44)**	**2,24 (1,93-2,56)**	1,95 (1,47-2,45)	1,81 (1,52-2,12)	**1,72 (1,51-1,93)**
Всички екзацербации	2,77 (2,44-3,15)	2,76 (2,42-3,11)	2,80 (2,08-3,56)	2,34 (2,02-2,71)	2,43 (2,21-2,68)
Болничен престой (в дни)	**7,85 (7,53-8,24)**	**7,97 (7,48-8,57)**	**7,65 (7,29-8,00)**	7,38 (7,12-7,67)	**7,33 (7,11-7,57)**

Линеарен регресионен анализ ясно показва наличието на ЗД като рисков фактор за хоспитализация (R=0.189, r^2=0.036, p=0.020, B=0.415, 95%CI 0.067-0.762) и удължен болничен престой (R=0.196, r^2=0.039, p=0.015, B=0.516, 95%CI 0.1-0.931).

2.5. Зависимости с качеството на живот

Настоящото проучване не открива разлика в качеството на живот, измерено чрез mMRC скалата и CAT въпросника в зависимост от наличието на ЗД или предиабет (табл. 17). Честотата на ЗД не се различава статистически значимо между пациентите с по-малко симптоми (CAT 0-9)

и задух (mMRC 0 или 1) и пациентите с повече симптоми (CAT ≥10) и задух (mMRC ≥2) (всички p>0.05) (табл. 14).

Табл. 17. Средна CAT стойност на всеки въпрос и като сбор в зависимост от наличието на ЗД

ЗД	Средна CAT стойност	N	P стойност
Не	CAT1 2,10	99	P=0.947
Да	CAT1 2,15	53	
Не	CAT2 1,97	99	P=0.502
Да	CAT2 2,13	53	
Не	CAT3 2,56	99	P=0.262
Да	CAT3 2,83	53	
Не	CAT4 3,51	99	P=0.229
Да	CAT4 3,70	53	
Не	CAT5 1,24	99	P=0.277
Да	CAT5 1,51	53	
Не	CAT6 1,48	99	P=0.310
Да	CAT6 1,75	53	
Не	CAT7 1,46	99	P=0.681
Да	CAT7 1,60	53	
Не	CAT8 2,63	99	P=0.171
Да	CAT8 2,94	53	
Не	Общ сбор CAT 16,95	99	P=0.230
Да	Общ сбор CAT 18,62	53	

Регресионният анализ също отхвърля наличието на ЗД като рисков фактор за влошено качество на живот (всички p>0.05).

2.6. Зависимости с белодробната функция

Настоящото проучване не намира разлика във ФВК, ФЕО1, ФЕО6, ВЕД, ФЕД2575 и ФЕО3 в зависимост от наличието на ЗД. Разликата по отношение на ФВК е почти сигнификантна (p=0.051). Поради това статистически значима разлика се наблюдава в ФЕО1/ФВК и ФЕО1/ФЕО6 отношенията (p=0.013 и p=0.033 съответно) (табл. 18). Наличието на предиабет не е свързано с нарушена белодробна функция (всички p>0.05).

Въпреки това налице е слаба отрицателна зависимост между HbA1c и ФВК (p=0.041, r=-0.166).

Табл. 18. Средни стойности на спирометричните показатели в зависимост от наличието на ЗД

ЗД	Средна стойност	N	P стойност
Не	ФЕО1 55,52%	99	P=0.882
Да	ФЕО1 55,02%	53	
Не	ФВК 81,58%	99	P=0.051
Да	ФВК 72,62%	53	
Не	ФЕО1/ФВК 0,52	99	**P=0.013**
Да	ФЕО1/ФВК 0,57	53	
Не	ФЕО6 74,80%	99	P=0.165
Да	ФЕО6 68,42%	53	
Не	ФЕО1/ФЕО6 0,57	99	**P=0.033**
Да	ФЕО1/ФЕО6 0,61	53	
Не	ВЕД 56,66%	99	P=0.688
Да	ВЕД 54,43%	53	
Не	ФЕД2575 37,96%	99	P=0.112
Да	ФЕД2575 42,11%	53	
Не	ФЕО3 67,29%	99	P=0.466
Да	ФЕО3 63,42%	53	
Не	ФЕО3/ФВК 0,81	99	P=0.067
Да	ФЕО3/ФВК 0,84	53	

Новооткритият (нелекуваният) ЗД е свързан със сигнификантно намален ФВК (68,48 срещу 81,58%, p=0.008) и ФЕО6 (64,09 срещу 74,80%, p=0.027) в сравнение с пациенти без ЗД. Регресионният анализ показва наличието на ЗД като рисков фактор за намален ФВК (R=0.195, r2=0.038, p=0.016, B=-8.953; 95%CI -16.214;-1.692).

Няма разлика в честотата на ЗД при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнено с пациенти с ФЕО1 >50% (p=0.659) или в зависимост от GOLD стадия (p=0.861) (табл. 14).

3. МС

3.1. Честота

С МС са 25,0% (38/152) от пациентите. 23,1% (25/108) от мъжете имат МС срещу 29,5% (13/44) от жените, но тази разлика не достига статистическа значимост (p=0.409) (табл. 19). Средната възраст на пациентите не се различава в зависимост от наличието на МС (64,5 срещу 65,3 години, p=0.688). Рискът за наличие на МС при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация в сравнение с неподбрана българска популация (odds ratio), е 0.41 (95%CI 0.28-0.61, p<0.0005).

Табл. 19. Честота на МС в зависимост от различни фактори

	% МС	P стойност
Всички пациенти	25,0	
Пол		
Мъже	23,1	P=0.409
Жени	29,5	
Пушачески статус		
Непушач	25,0	P=0.678
Бивш	27,3	
Настоящ	20,0	
Артериална хипертония		
Да	35,2	**P<0.0005**
Не	2,1	
Витамин D статус		
>50 nmol/l	24,2	P=0.929
25-50 nmol/l	24,6	
<25 nmol/l	28,0	
ЗД		
Да	37,7	**P=0.008**
Не	18,2	
BMI		
Поднормено тегло	0	**P<0.0005**
Нормално тегло	0	
Наднормено тегло	27,3	
Затлъстяване	54,8	
BAI		
Поднормено тегло	0	**P=0.001**
Нормално тегло	17,5	
Наднормено тегло	28,9	
Затлъстяване	50,0	

Качество на живот		
CAT 0-9	16,0	P=0.256
CAT ≥10	26,8	
mMRC 0 или 1	18,9	P=0.201
mMRC ≥2	28,3	
ФЕО1		
ФЕО1≥50%	21,3	P=0.390
ФЕО1<50%	27,5	
ФЕО1≥80%	11,8	P=0.852
80%>ФЕО1≥50%	28,8	
50%>ФЕО1≥30%	26,1	
ФЕО1<30%	25,0	

Изпълнените критерии за МС (при всички и при пациентите с МС) са показани в табл. 20. Почти всички (37/38) пациенти с МС в това проучване имат артериална хипертония. На второ място с най-голяма честота е увеличена обиколка на талията (33/38). Броят на изпълнените критерии при всички пациенти е даден на табл. 21.

Табл. 20. Честота на изпълнените критерии за МС

Критерии за МС	Всички пациенти (n=152)	МС (n=38)	Без МС (n=114)	Точност на показателя
Повишено кръвно налягане: систолно ≥130 и/или диастолно ≥85 mm Hg (или на терапия)	69,1% (n=105)	97,4% (n=37)	59,6% (n=68)	54,6%
Увеличена обиколка на талията: >102 cm при мъже, >88 cm при жени	28,3% (n=43)	86,8% (n=33)	8,8% (n=10)	90,1%
Триглицериди >1,7 mmol/L (или на терапия)	29,6% (n=45)	60,5% (n=23)	19,3% (n=22)	75,7%
Кръвна глюкоза на гладно >5,5 mmol/L (или на терапия)	34,2% (n=52)	65,8% (n=25)	23,7% (n=27)	73,7%
HDL <1.0 mmol/L при мъже, <1.3 mmol/L при жени (или на терапия)	15,8% (n=24)	39.5% (n=15)	7,9% (n=9)	78,9%

Таблица 21. Брой на изпълнените критерии за МС при всички пациенти

Бой изпълнени критерии	%	n
0	13,8	21
1	33,6	51
2	27,6	42
3	13,2	20
4	10,5	16

5	1,3	2

3.2. Зависимости с начина на живот

Настоящото проучване не намира значима разлика в честотата на МС в зависимост от пушаческия статус (p=0.678) и броя на пакетогодините (p=0.682).

Лечението с инхалаторни кортикостероиди не е рисков фактор за МС (p=0.899). Нивото на кръвната глюкоза на гладно не показва корелация с употребата на инхалаторни кортикостероиди (p=0.837).

3.3. Зависимости с наличието на коморбидности

Настоящото проучване не открива значима разлика в нивата на витамин D в зависимост от наличието на МС (32,11 срещу 31,92 nmol/l, p=0.860). Наличието на МС не е свързано и с витамин D статуса (p=0.929) (табл. 19).

Броят на фрактурите не се различава статистически значимо в зависимост от наличието на МС (p=0.443), както и наличието на поне една фрактура (p=0.511).

Наличието на МС корелира с наличието на ЗД (p=0.008). 52,6% (20/38) от пациентите с МС имат и ЗД. BMI и BAI се различават значимо в зависимост от наличието на МС – 32,51 срещу 25,58, p<0.0005 за BMI и 31,01 срещу 25,58, p<0.0005 за BAI. Също така е налице значима разлика в честотата на МС между BMI и BAI групите (табл. 19). Трябва да се отбележи, че няма пациент с МС и BMI <25 (табл. 19).

Наличието на карцином не показва връзка с наличието на МС. Трима от участниците без МС (2,6%) са с анамнеза за карцином срещу двама (5,3%) от участниците с МС (p=0.431).

Линеарният регресионен анализ показва наличието на МС като рисков фактор за повишен BMI (R=0.542, r^2=0.293, p<0.0005, B=6.928, 95%CI 5.193-8.662) и BAI (R=0.406, r^2=0.165, p<0.0005, B=5.423, 95%CI 3.455-7.392).

Извърши се логистичен регресионен анализ за определяне наличието на МС в зависимост от наличието на други коморбидности. Наличието на ЗД подобрява модела (chi square = 6.818, p=0.009 с df=1). Nagelkerke's R2 = 0.065 показва слаба корелация. Odds ratio е 2,73. Витамин D статусът не подобрява модела (p>0.05).

3.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

Настоящото проучване открива значима разлика в общия брой на екзацербациите в зависимост от наличието на МС (табл. 22, p=0.015). Броят на тежките и умерените екзацербации обаче по отделно, както и продължителността на болничния престой не достигат статистическа значимост (p=0.130, p=0.188 и p=0.553 съответно).

Нивото на триглицериди и кръвната глюкоза в настоящото проучване не показват зависимост с броя на екзацербациите (всички p>0.05).

Табл. 22. Среден брой на тежки, умерени и всички екзацербации за предшестващата година и продължителност на настоящия болничен престой в зависимост от наличието на МС.

	Без МС	МС
Умерени екзацербации	0,61 (0,49-0,76)	0,92 (0,59-1,34)
Тежки екзацербации	1,79 (1,61-1,97)	2,08 (1,71-2,50)
Всички екзацербации	**2,40 (2,19-2,61)**	**3,00 (2,56-3,52)**
Болничен престой (в дни)	7,47 (7,24-7,70)	7,63 (7,28-8,05)

Линеарният регресионен анализ показва наличието на МС като рисков фактор за увеличена честота на екзацербации (R=0.207, r^2=0.043, p=0.01, B=0.596, 95%CI 0.143-1.050). От компонентите на МС наличието на артериална хипертония е най-силният рисков фактор за екзацербация (R=0.228, r^2=0.052, p=0.005, B=0.615, 95%CI 0.192-1.038).

3.5. Зависимости с качеството на живот

Наличието на МС е свързано със значимо по-лошо качество на живот, измерено чрез първи (кашлица) и седми (сън) въпрос на CAT въпросника (p=0.002 и p=0.001 съответно), а също и като общ сбор на CAT въпросника (p=0.017) (табл 23). Честотата на МС не се различава значимо между пациентите с по-малко симптоми (CAT 0-9) и задух (mMRC 0 или 1) в сравнение с пациентите с повече симптоми (CAT ≥10) или задух (mMRC ≥2) (всички p>0.05) (табл. 19).

Табл. 23. Средна CAT стойност на всеки въпрос и като сбор в зависимост от наличието на МС

МС	Средна CAT стойност	N	P стойност
Не	CAT1 1,95	114	**P=0.002**
Да	CAT1 2,63	38	
Не	CAT2 1,92	114	P=0.063
Да	CAT2 2,34	38	
Не	CAT3 2,54	114	P=0.092
Да	CAT3 2,97	38	
Не	CAT4 3,52	114	P=0.361
Да	CAT4 3,74	38	
Не	CAT5 1,23	114	P=0.198
Да	CAT5 1,66	38	
Не	CAT6 1,54	114	P=0.695
Да	CAT6 1,68	38	
Не	CAT7 1,28	114	**P=0.001**
Да	CAT7 2,21	38	
Не	CAT8 2,62	114	P=0.068
Да	CAT8 3,08	38	
Не	Общ сбор CAT 16,61	114	**P=0.017**
Да	Общ сбор CAT 20,32	38	

Регресионните анализи показват МС като рисков фактор за влошено качество на живот, измерено чрез общия сбор на CAT въпросника (R=0.205, r^2=0.042, p=0.011, B=3.711, 95%CI 0.859-6,562). Наличието на МС също влошава кашлицата и съня – първи (R=0.285, r^2=0.081, p<0.0005, B=0.684, 95%CI 0.313-1.055) и седми (R=0.268, r^2=0.072, p=0.001, B=0.930, 95%CI 0.390-1.470) CAT въпроси.

3.6. Зависимости с белодробната функция

Настоящото проучване не намира разлика във ФВК, ФЕО1, ФЕО1/ФВК, ФЕО6, ФЕО1/ФЕО6, ВЕД, ФЕД2575 и ФЕО3 в зависимост от нличието на МС. Трябва обаче да се отбележи тенденцията за ФВК и ФЕО1/ФВК отношението (p=0.094 и p=0.091 съответно). Поради тази причина се наблюдава значима разлика в отношението ФЕО3/ФВК (p=0.033) (табл. 24).

Табл. 24. Средни стойности на спирометричните показатели в зависимост от наличието на МС

МС	Средна стойност	N	P стойност
Не	ФЕО1 55,56%	114	P=0.811
Да	ФЕО1 54,68%	38	
Не	ФВК 80,46%	114	P=0.094
Да	ФВК 72,45%	38	
Не	ФЕО1/ФВК 0,53	114	P=0.091
Да	ФЕО1/ФВК 0,57	38	
Не	ФЕО6 73,89%	114	P=0.277
Да	ФЕО6 68,63%	38	
Не	ФЕО1/ФЕО6 0,57	114	P=0.107
Да	ФЕО1/ФЕО6 0,61	38	
Не	ВЕД 55,62%	114	P=0.735
Да	ВЕД 56,66%	38	
Не	ФЕД2575 38,89%	114	P=0.316
Да	ФЕД2575 40,95%	38	
Не	ФЕО3 66,62%	114	P=0.601
Да	ФЕО3 63,89%	38	
Не	ФЕО3/ФВК 0,81	114	**P=0.033**
Да	ФЕО3/ФВК 0,85	38	

Регресионният анализ също отхвърля МС като рисков фактор за влошена белодробна функция (всички p>0.05). Въпреки това някои от компонентите на МС са свързани с влшоена белодробна функция като най-голямо влияние оказва HDL върху ФВК (R=0.183, r^2=0.033, p=0.024, B=-8.517, 95%CI -15.904;-1.130) и ФЕО1 (R=0.251, r^2=0.063, p=0.001, B=-10.391, 95%CI -16.865;-3.918). Повишеното ниво на кръвната глюкоза на гладно е свързана с увеличено отношение ФЕО1/ФВК (R=0.186, r^2=0.035, p=0.022, B=1.238, 95%CI 0.183-2.294).

Няма разлика в честотата на МС при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнено с пациенти с ФЕО1 >50% (p=0.390) или в зависимост от стадия по GOLD (p=0.852) (табл. 19).

ДИСКУСИЯ

1. Витамин D дефицит и недостатъчност

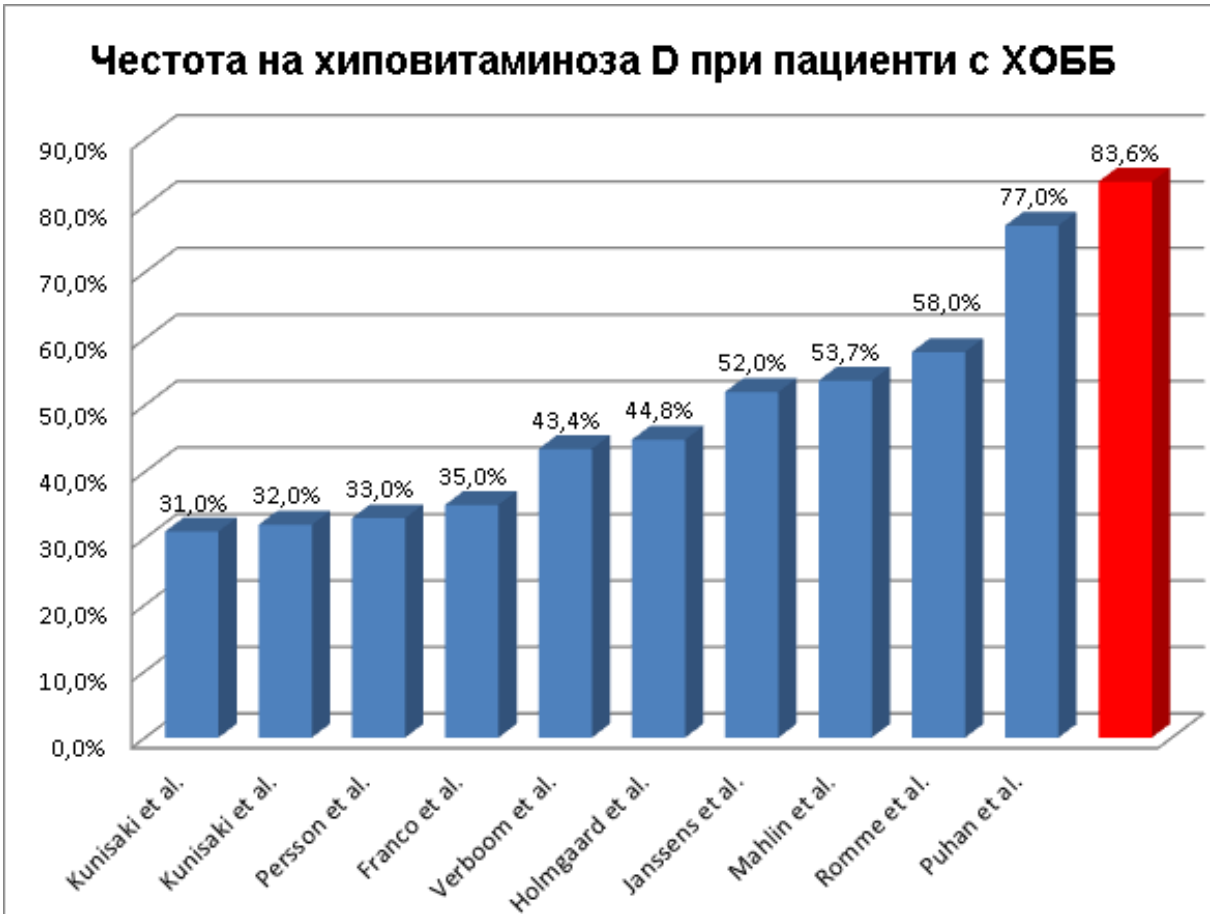
1.1. Честота

Съществуващите проучвания показват честота на хиповитаминоза D при пациенти с ХОББ между 31-77% (табл. 1). В четири проучвания честотата е близка и сравнително ниска - 31-35%. В други пет проучвания честотата се движи между 43,4 и 58%. Настоящото проучване намира най-високата честота на хиповитаминоза D в сравнение с предишните проучвания, като резултатите са най-близки до тези на *Puhan et al* (фиг. 7). Честотата и тежестта на витамин D дефицит и недостатъчност са значимо по-високи в сравнение с неподбрана българска популация (средна стойност 38,65 nmol/L) (3). Средните стойности на витамин D са ниски при пациенти с ХОББ – варират от 38,7 до 64 nmol/L. Настоящото проучване показва, че те са още по-ниски при пациенти, хоспитализирани поради екзацербация (фиг. 8). Честотата на хиповитаминоза D е висока в България (75,8%) и е още по-висока при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация (83,6%).

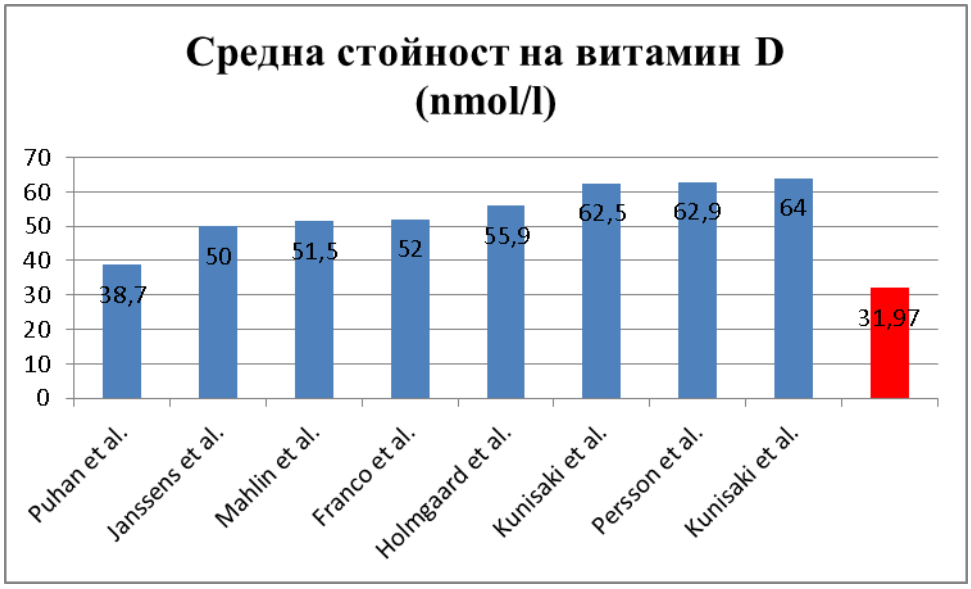
Тези резултати могат да се обяснят с разлики в начина на живот между популациите в различните проучвания (дейности на открито, защита на кожата, излагане на слънце и т.н.). Напр. употребата на витамин D добавки и суплементацията в храни и напитки е много по-честа в други страни, отколкото е в България. Не на последно място, пациентите в това проучване са хоспитализирани поради екзацербация и представляват най-тежката субгрупа пациенти с ХОББ.

Пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация са рискова група за витамин D дефицит и недостатъчност и при тях трябва да се обмисли профилактика.

Според експертен комитет ежедневен прием на 600 IU осигурява достатъчно ниво на витамин D при 97,5% от хората на възраст до 70 г. При възраст над 70 г. се препоръчва 800 IU дневно. Тези препоръки са за общата популация. При пациенти с ХОББ, които провеждат лечение с КС, е необходимо приложение на по-високи дози витамин D поради увеличения катаболизъм (116).



Фиг. 7. Честота на хиповитаминоза D при пациенти с ХОББ



Фиг. 8. Средна стойност на витамин D при пациенти с ХОББ

1.2. Зависимости с начина на живот

Има доказателства, че тютюнопушенето е рисков фактор за витамин D дефицит (28), но нашето проучване не открива значима разлика между честотата и тежестта на хиповитаминоза D в зависимост от пушаческия статус (табл. 9). Въпреки това намалено ниво на витамин D се среща по-често при настоящи пушачи (87,5%).

Според настоящите проучвания концентрацията на витамин D е различна през летния и зимния сезон (15,151,152). Нашето проучване обаче не открива разлика в нивата на витамин D в зависимост от сезоните, което е в подкрепа на изказаното предположение, че пациентите с ХОББ вероятно прекарват по-малко време на открито като последица от ограничената белодробна функция (152).

1.3. Зависимости с наличието на коморбидности

ХОББ е заболяване, което засяга основно белите дробове, но се характеризира със системно възпаление и редица извънбелодробни прояви. Само 1/3 от пациентите с ХОББ умират от дихателна недостатъчност.

Основна причина за смърт е белодробен карцином и сърдечно-съдови усложнения (55). Дефицитът на витамин D е свързан и с артериалната хипертония и застойната сърдечна недостатъчност (95,297).

Проучването NHANES III показва обратна зависимост между концентрацията на витамин D и наличието на ЗД (256). Витамин D дефицитът увеличава инсулиновата резистентност, намалява инсулиновия синтез и е рисков фактор за МС и ЗД (66). Затлъстяването е рисков фактор за витамин D дефицит не само при пациенти с ХОББ (132,224,305) поради намалената бионаличност на 25(OH)D, който е депозиран в мастната тъкан (305). Липсата на зависимост между витамин D със ЗД и МС в това проучване може да се обясни със значителна тежест на ХОББ, определяща напреднало заболяване при тези пациенти, преживели тежка екзацербация, при което е характерно висока честота на ЗД и ниска честота на МС.

Ниското ниво на витамин D е свързано с намалена костна плътност при пациенти с ХОББ (243), а данните от проучването NHANES III показват зависимост между белодробната обструкция и остеопорозата (263). Открита е позитивна зависимост между тежестта на ХОББ и броя на фрактурите (39), но настоящото проучване не открива разлика между броя на фрактурите при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнени с пациенти с ФЕО1 >50% (0,69 срещу 0,63), както и в зависимост от стадия по GOLD. Броят на фрактурите в това проучване обаче е значимо по-голям при пациенти с витамин D <50 nmol/L в сравнение с пациенти с витамин D >50 nmol/L.

Почти всички жени с тежка ХОББ имат остеопения, а 33% от тях – остеопороза. Рискът за остеопения и остеопороза при мъжете е по-нисък от този при жените, но все пак трикратно повишен в сравнение с общата популация (11% от мъжете имат остеопороза, 60% - остеопения). Кифосколиозата в следствие на остеопороза ограничава движението на ребрата и функцията на инспираторните мускули и води до намаляване на

ФЕО1 и ФВК (250). Витамин D може да предотврати остеопорозата и патологичните фрактури.

Витамин D участва в клетъчната пролиферация, диференциация и апоптоза на нормални и туморни клетки. Ниската му концентрация се свързва с увеличен риск за развитие на карцином (133). Наличието на карцином в настоящото проучване не показва зависимост с наличието на хиповитаминоза D. Всички участници с анамнеза за карцином обаче са в групата с хиповитаминоза D.

1.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

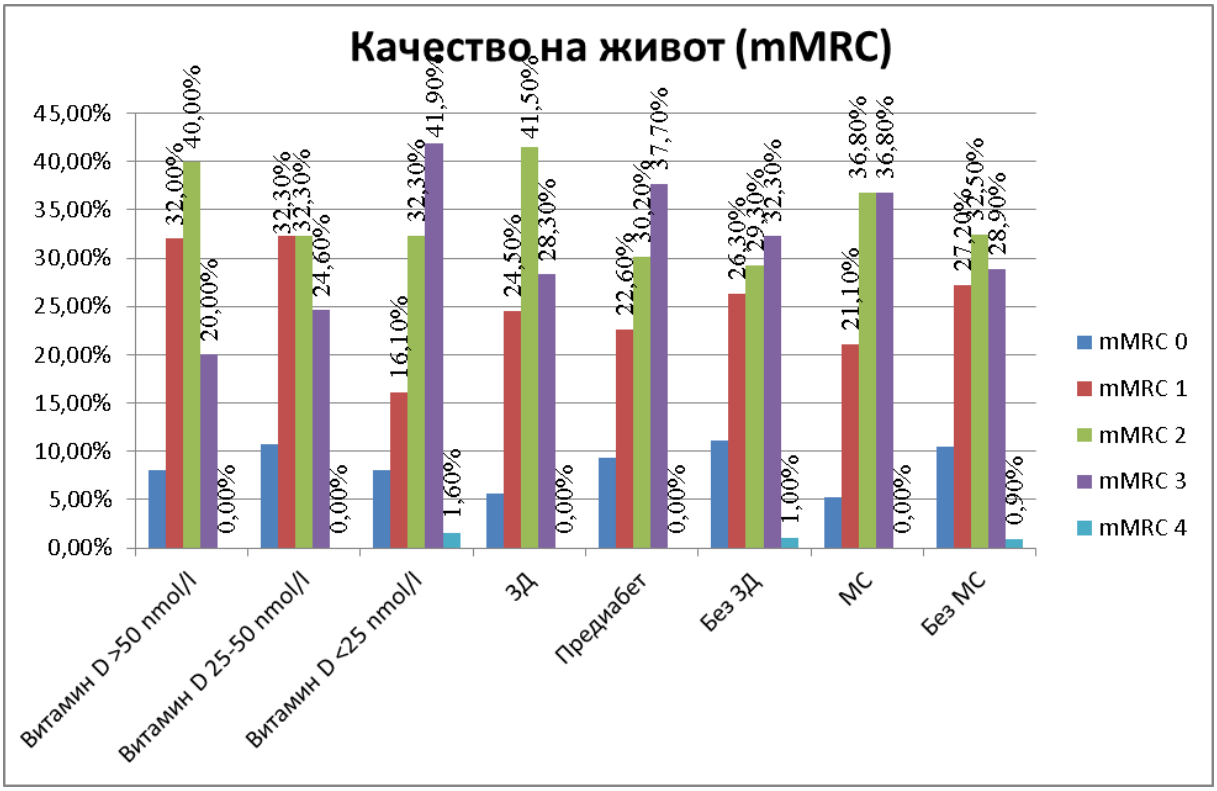
Намаленото ниво на витамин D може да допринесе за възникване на дихателна инфекция и колонизация на дихателната система, особено при пациенти с ХОББ (56,103,114), което увеличава риска от хоспитализация и влошава протичането на болестта. Резултатите от проучването NHANES III показват обратна зависимост между нивото на витамин D и честотата на инфекциите на горните дихателни пътища при пациенти с бронхиална астма. Подобна тенденция се наблюдава и при пациентите с ХОББ, но тя не достига статистическа значимост (103). Според друго проучване пациентите с витамин D дефицит (<25 nmol/L) имат най-висок риск от екзацербация (2,2±5,3 екзацербации на година), поради което някои клиницисти го използват като показател за риск от екзацербация (113). Трябва да се отбележи, че в проучване на *Puhan et al.* не се намира връзка между витамин D и честотата на екзацербациите и смъртността (231). Проспективни проучвания също не намират връзка между броя на екзацербациите, честотата на риновирусна инфекция от една страна и нивото на витамин D при пациенти с ХОББ (232). Според проучване на *Kunisaki et al.* няма зависимост между концентрацията на витамин D и

времето до поява на първата екзацербация, както и с честотата на екзацербациите (151).

Настоящото проучване намира слаба зависимост между броя на тежките екзацербации и нивото на витамин D, потвърждавайки участието му в имунитета, но оказвайки по-малко влияние при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация, вероятно поради по-честите екзацербации на тази група пациенти и замъгляване на ефекта. От друга страна витами D дефицитът увеличава статистически значимо болничния престой, което може да се приеме като показател за по-голяма тежест на екзацербацията.

1.5. Зависимости с качеството на живот

Това проучване показва разлика в концентрацията на витамин D при пациенти с по-малко симптоми (mMRC 0 или 1) в сравнение с пациенти с повече симптоми (mMRC $\geq$2), което потвърждава резултатите от други проучвания относно зависимостта между намалено ниво на витамин D и влошено качество на живот (151). Тази зависимост се наблюдава и при трети и шести въпрос на CAT въпросника ($p=0.035$ и $p=0.028$ съответно), но не достига статистическа значимост при сравняване на общия CAT резултат ($p=0.061$). Витамин D дефицитът е най-силният рисков фактор за влошено качество на живот, измерено чрез mMRC скалата, в сравнение със ЗД и МС (фиг. 9).



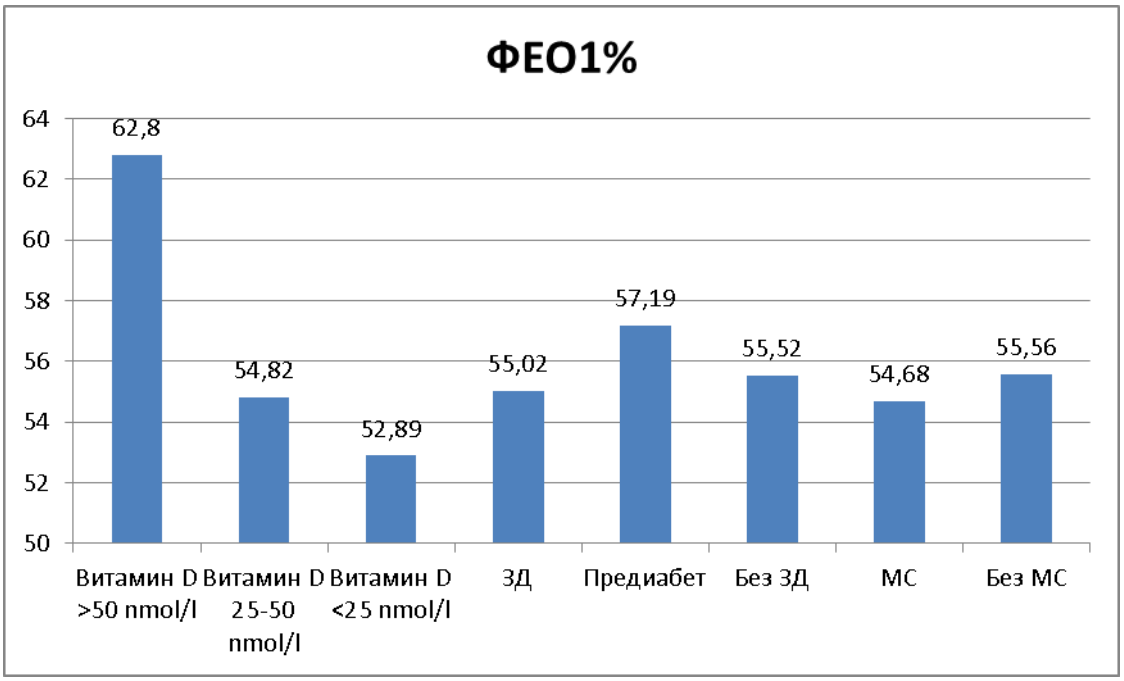
Фиг. 9. Качество на живот в зависимост от наличието на коморбидни състояния (mMRC скала)

Линеарният регресионен анализ показва влошеното качество на живот (измерено чрез CAT въпросник и mMRC скала) като рисков фактор за намалено ниво на витамин D като mMRC скалата е с по-точен маркер за това.

1.6. Зависимости с белодробната функция

Някои проучвания откриват положителна връзка между концентрацията на витамин D и белодробната функция (45,132,224,243), докато други не потвърждават тези резултати (158,259). Резултатите от проучването NHANES III открива силна зависимост между нивото на витамин D и белодробната функция (ФВК и ФЕО1) (45), но не и със степента на бронхиална обструкция (ФЕО1/ФВК) (306).

Настоящото проучване показва статистически значима разлика в спирометричните показатели в зависимост от витамин D статуса, както и връзка между намалено ниво на витамин D и влошена белодробна функция, потвърждавайки мнозинството от проведените до момента проучвания. Хиповитаминоза D е най-силният рисков фактор за влошена белодробна функция в сравнение със ЗД и МС (фиг. 10).



Фиг. 10. Средна стойност на ФЕО1 (%) в зависимост от наличието на коморбидни състояния

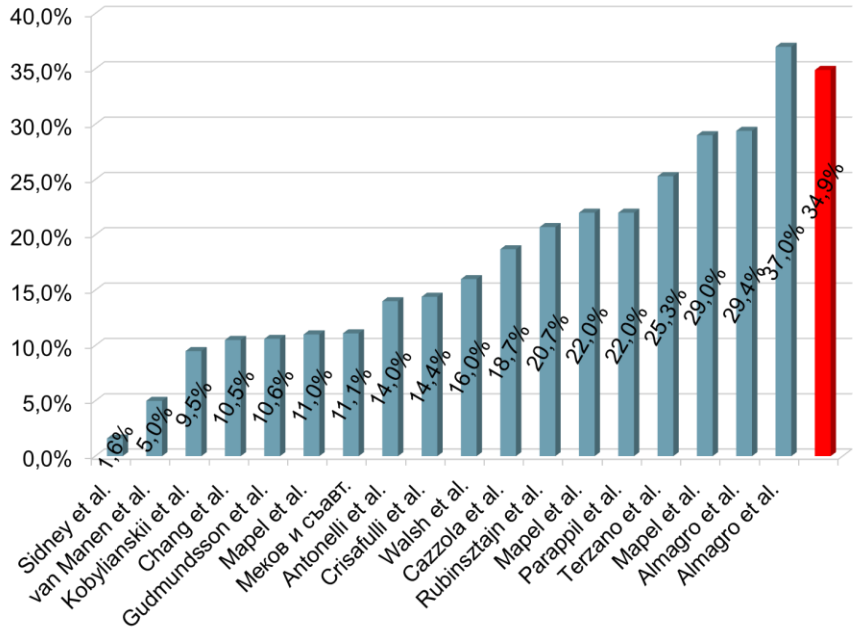
Витамин D статусът корелира със спирометричните показатели. Намаленото ниво на витамин D е свързано с влошена белодробна функция.

2. ЗД

2.1. Честота

Съществуващите проучвания показват честота на ЗД при пациенти с ХОББ между 2-37% (табл. 2). Настоящото проучване относително намира висока честота на ЗД – 34,9% (фиг. 11). Честотата на ЗД и предиабет в това

проучване е значимо по-висока в сравнение с неподбрана българска популация - 12,8% и 5,6% съответно при хора над 45 години (4). Рискът за наличие на ЗД при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация в сравнение с неподбрана българска популация (odds ratio), е 3.44 (95%CI 2.38-4.97), което е повече от описания в наличните проучвания (табл. 3). Честотата на ЗД е висока в България (12,8%) и е още по-висока при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация (34,9%).



Фиг. 11. Честота на ЗД при пациенти с ХОББ

При сравняване на резултатите по анамнестични данни с друго проучване в България. (5), което изследва честотата на ЗД при пациенти с ХОББ се установяват сходни резултати – 11,1% срещу 13,2%. При провеждане обаче на лабораторни изследвания честотата на ЗД се покачва почти трикратно. Това показва нуждата от активно търсене на заболяването.

91% от пациентите с новооткрит ЗД имат HbA1c ≥6,5%, което показва продължителна хипергликемия.

Тези резултати могат да се обяснят с разлики между популациите в различните проучвания (физическа активност, хранителен режим, начин на живот и т.н.). Напр. България е с по-ниски доходи от страните в Западна Европа, което може да окаже влияние върху хранителните особености и изборът на лечение. На второ място, честотата зависи от изборът на критерии за диагностика на ЗД. Настоящото проучване използва всички възможни критерии, което прави недиагностицирането на ЗД съмнително. Не на последно място, пациентите в това проучване са хоспитализирани поради екзацербация и представляват най-тежката субгрупа пациенти с ХОББ.

Пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация са рискова група за ЗД и предиабет и при тях трябва да се обмисли скрининг. HbA1c има най-висока сензитивност.

2.2. Зависимости с начина на живот

Според едно проучване рискът за развитие на ЗД при пушачи е 30-40% по-висок в сравнение с непушачи като той нараства с броя на пакетогодините (279). Настоящото проучване не намира значима разлика в честотата на ЗД и предиабет при непушачи, сравнено с пушачи (бивши и настоящи). Честотата на настоящите пушачи обаче е по-висока при пациенти без ЗД. Броят на пакетогодините не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД. Тези резултати могат да се обяснят с влиянието на тютюнопушенето като основен рисков фактор за ХОББ и замъглявайки влиянието върху ЗД. Също така промени в начина на живот (спиране на тютюнопушенето) при наличие на двете заболявания могат да бъдат обсъждани.

Лечението с инхалаторни кортикостероиди не е свързано с повишена честота на ЗД и предиабет, потвърждавайки резултатите от други автори (207).

Гликемичният контрол (HbA1c) при пациенти със ЗД не се различава между сезоните за разлика от резултатите на други автори (128), вероятно поради намалената разлика във физическата активност като последица от ограничената белодробна функция.

Повечето от пациентите със ЗД в това проучване са бивши пушачи. Гликемичният контрол не се различава между сезоните.

2.3. Зависимости с наличието на коморбидности

ХОББ е заболяване, което засяга основно белите дробове, но се характеризира със системно възпаление и редица извънбелодробни прояви. Само 1/3 от пациентите с ХОББ умират от дихателна недостатъчност. Основна причина за смърт са сърдечно-съдови усложнения и белодробен карцином (55).

Голяма част от пациентите с ХОББ имат витамин D дефицит и недостатъчност (243). Освен в метаболизма на калций и фосфор, витамин D участва в патогенезата на много заболявания, включително при ЗД, тъй като оказва влияние върху секрецията и функцията на инсулина (197). Наличието на ЗД в това проучване не е рисков фактор за витамин D дефицит и недостатъчност, а нивата на витамин D не се различават значимо в зависимост от наличието на ЗД. Това може да се обясни с голямата честота както на витамин D дефицит и недостатъчност, така и по отношение на ЗД, което може да означава изявено вече заболяване (ЗД) при наличен риск, т.е. улеснено възникване на заболяването при тези пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.

Два големи обзора показват увеличен риск от фрактури при пациенти със ЗД (131,290). Въпреки общите рискови фактори, които потенцират остеопорозата при пациенти със ЗД, МС и ХОББ, ЗД е независим рисков фактор (244). Въпреки това в настоящото проучване броя на фрактурите и наличието на поне една фрактура не се различава значимо в зависимост от наличието на ЗД или предиабет. Това може да се обясни с намаляване на физическата активност (напр. в следствие на дихателното ограничение) и снижаване на риска от падане и фрактура при тази група от пациенти, хоспитализирани поради екзацербация.

При голяма част от пациентите със ЗД е налице и МС, но обратното невинаги е вярно (104). Настоящото проучване показва подобна зависимост между наличието на ЗД и МС - 37,7% от пациентите със ЗД имат и МС. При пациентите със ЗД се наблюдава по-често и артериална хипертония - 83%. BMI и BAI не се различават значимо в зависимост от наличието на ЗД. Също така не се наблюдава разлика в честотата на ЗД в различните групи на BMI и BAI, т.е. не могат да насочат към наличие на ЗД.

Увеличената гликемия на гладно и наличието на ЗД са независими рискови фактори за възникването на тумор като риска нараства с нарастването на гликемията (126,134), В настоящото проучване наличието на карцином не показва зависимост с наличието на ЗД. Парадоксално, всички пациенти с анамнеза за карцином (n=5) са без ЗД. Причина за това би могла да бъде значителното влошаване на състоянието на пациентите като резултат от наличието на поне три заболявания едновременно (ХОББ, ЗД, карцином), което да доведе до отказ от участие в проучването.

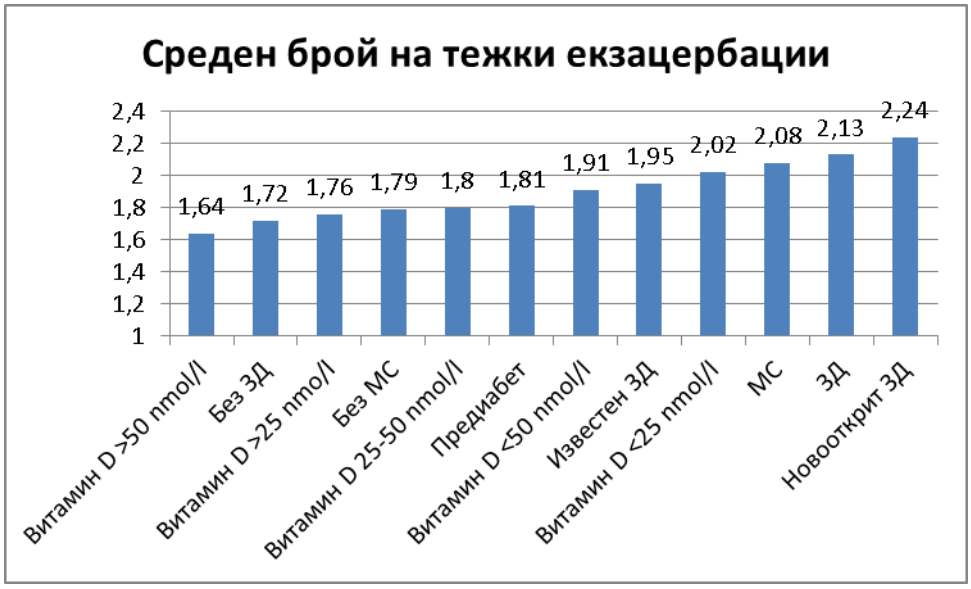
Наличието на ЗД е свързано с наличието на МС и артериална хипертония, но не и с концентрацията на витамин D и витамин D статуса, броя на фрактурите, наличието на карцином, BMI и BAI.

2.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

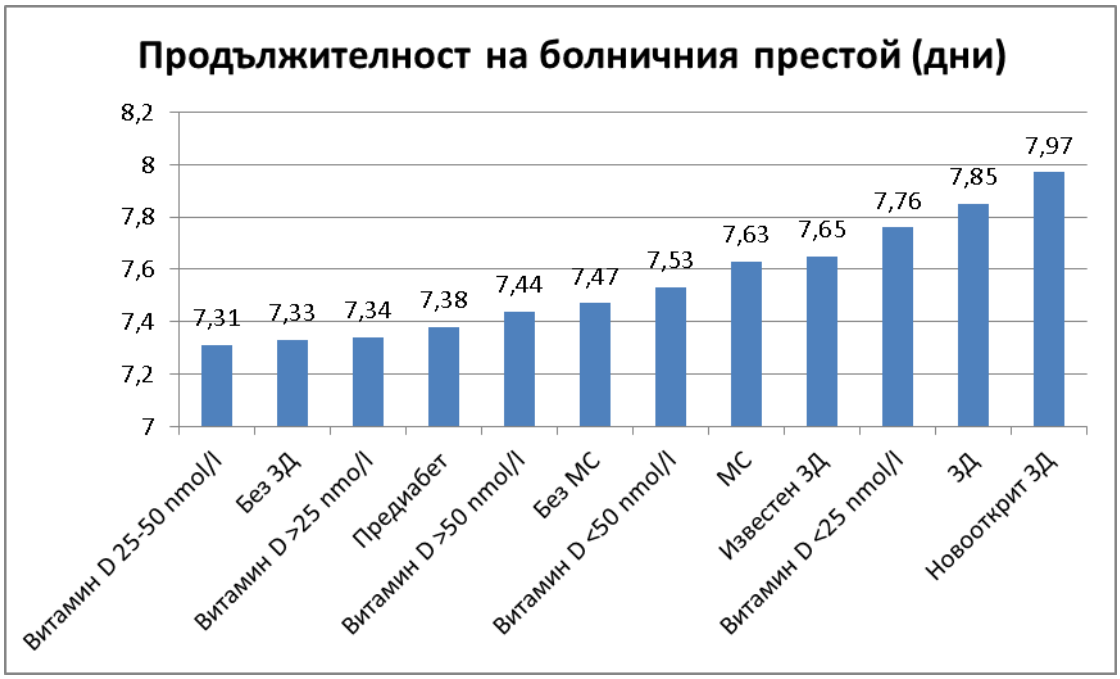
Хипергликемията води до повишена концентрация на глюкоза в тъканите и бронхиален аспират (225), където може да улесни възникването на инфекция чрез усилване на бактериалния растеж (52) и чрез улесняване на взаимодействието на бактериалния причинител с дихателния епител (51). Също така хипергликемията нарушава вродения и придобития имунитет като подтиска отговорът на макроорганизма към инфекция.

В редица проучвания наличието на ЗД увеличава както риска от екзацербация почти двукратно (195), така и риска от хоспитализация (182) и се свързва с по-тежки екзацербации, които могат да удължат болничния престой (29,76,180,210,217). В проучване на *Bayliss et al.* обаче не се установява влияние на ЗД върху честотата на екзацербациите (36).

Настоящото проучване открива значима разлика в броя на тежките екзацербации и продължителността на болничния престой в зависимост от наличието на ЗД, което потвърждава мнозинството от проведените до момента проучвания. Рискът за тежка екзацербация и увеличена продължителност на болничния престой допълнително се увеличава при новооткрит (нелекуван) ЗД, докато пациентите с известен диабет (на лечение) нямат увеличен брой на умерените, тежките и общия брой екзацербации, но имат увеличен болничен престой. Наличието на ЗД е най-силният рисков фактор за тежка екзацербация и за удължен болничен престой в сравнение с витамин D дефицит и недостатъчност и МС (фиг. 12, фиг. 13). Това показва важността за активно търсене на заболяването. Наличието на предиабет не е свързано с повишен риск от екзацербация и увеличен болничен престой.



Фиг. 12. Среден брой на тежки екзацербации в зависимост от наличието на коморбидни състояния



Фиг. 13. Продължителност на болничния престой в зависимост от наличието на коморбидни състояния

Нивото на триглицериди и кръвната глюкоза в настоящото проучване не показват зависимост с броя на екзацербациите, описана от

други автори (153), както и останалите компоненти на МС или МС като цяло (всички p>0.05).

ЗД е свързан с увеличен брой на тежките екзацербации и по-дълъг болничен престой. Този риск е допълнително повишен при новооткрит (нелекуван) ЗД.

2.5. Зависимости с качеството на живот

Настоящото проучване не открива разлика в качеството на живот в зависимост от наличието на ЗД или предиабет. Честотата на ЗД не се различава статистически значимо между пациентите с по-малко симптоми и задух и пациентите с повече симптоми и задух. Тези резултати се различават от данните за влошено качество на живот при пациенти със ЗД (296) и могат да се обяснят с по-голямото отрицателно въздействие на ХОББ (напр. физическо ограничение поради задух) (22) при тази група от хоспитализирани поради екзацербация пациенти и намаляване на ефекта при пациентите, имащи и двете заболявания.

Наличието на ЗД в това проучване не е свързано с влошено качество на живот.

2.6. Зависимости с белодробната функция

ХОББ се характеризира с бронхиална обструкция, която не е напълно обратима. ЗД е свързан с намалени белодробни обеми (196,309). Големи епидемиологични проучвания намират връзка между белодробните обеми и продължителността на ЗД и наличието на усложнения (39,198,213).

Новооткритият (нелекуваният) ЗД е свързан със сигнификантно намален ФВК и ФЕО6 в сравнение с пациенти без ЗД. Няма разлика в честотата на ЗД при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнено с пациенти с ФЕО1 >50% или в зависимост от GOLD стадия. Тези данни показват влиянието

на ЗД върху белодробната функция и склонността му към вариабилни (вкл. рестриктивни) нарушения чрез намаляване на ФВК (196).

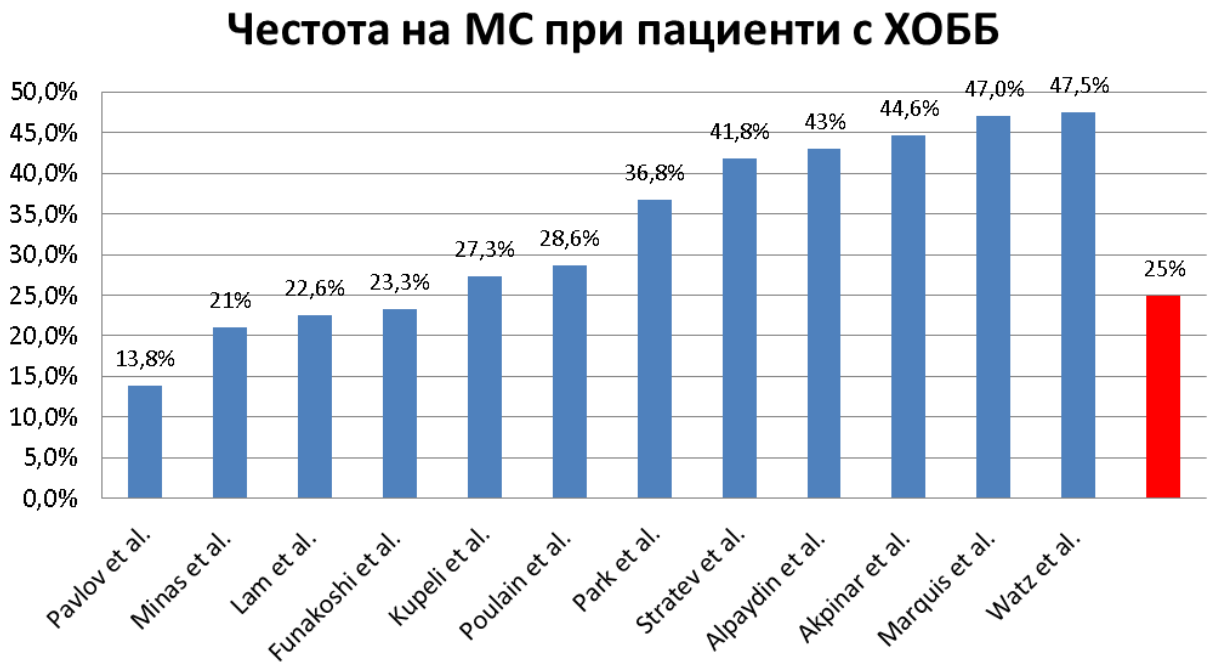
Настоящото проучване не намира статистически значима разлика в белодробните обеми в зависимост от наличието на ЗД, въпреки почти сигнификантните стойности за ФВК. Статистически значима разлика се наблюдава във ФЕО1/ФВК и ФЕО1/ФЕО6 отношенията. Налице е също така слаба отрицателна зависимост между HbA1c и ФВК, а регресионният анализ показва наличието на ЗД като рисков фактор за намален ФВК.

Наличието на ЗД в това проучване не е свързано с влошена белодробна функция. Новооткритият ЗД е свързан с намален ФВК.

3. МС

3.1. Честота

Съществуващите проучвания показват честота на МС при пациенти с ХОББ между 21-53% (табл. 4). Настоящото проучване намира съпоставима честота на МС в сравнение с предишните проучвания (фиг. 14). Честотата на МС в това проучване е значимо по-ниска в сравнение с неподбрана българска популация (44,6% при хора над 45 години) (212). Рискът за наличие на МС при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация в сравнение с неподбрана българска популация (odds ratio), е 0.41 (95%CI 0.28-0.61), което се различава от описания в наличните проучвания (табл. 4). Честотата на МС е висока в България (44,6%), но е намалена при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация (25,0%).



Фиг. 14. Честота на МС при пациенти с ХОББ

Две български проучвания изследват честотата на МС при пациенти с ХОББ. Епидемиологично проучване, проведено в България при пациенти с ХОББ (n=3598) съобщава за честота на МС 13,8%. Тези резултати значително се различават от другите, вероятно поради използването на различни критерии за МС (наличие на ЗД, BMI>30 и артериално налягане >140/90 mmHg), което прави сравняването на резултатите неуместно (230). По-скорошно проучване показва честота на МС 41,8% при пациенти с ХОББ (n=141) в сравнение с 39% при контролна група (n=103). При това проучване обаче не е налице случаен подбор на пациентите (изключващ критерий е наличие на ЗД, пациентите с ХОББ са на възраст 49-79 г, докато контролната група е 35-65 г.) (300). То обаче използва сходни критерии за МС и при сравняване на резултатите настоящото проучване показва значимо по-ниска честота на МС.

Почти всички (37/38) пациенти с МС в настоящото проучване имат артериална хипертония. На второ място с най-голяма честота е увеличена обиколка на талията (33/38). Артериалната хипертония е с най-висока чувствителност, но не е специфичен маркер. Увеличената обиколка на

талията е с най-голяма точност (дефинирана като сбор от истински позитивни и негативни случаи, разделени на общия брой случаи).

Тези резултати могат да се обяснят с разлики между популациите в различните проучвания (физическа активност, хранителен режим, начин на живот и т.н.). Напр. България е с по-ниски доходи от страните в Западна Европа, което може да окаже влияние върху хранителните особености и изборът на лечение. В допълнение, пациентите в това проучване са хоспитализирани поради екзацербация и представляват най-тежката субгрупа пациенти с ХОББ. Като се има предвид по-високата честота на МС в ранните стадий на ХОББ и намаляването й с прогресията на заболяването (194), това предполага напреднало заболяване при пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.

Честотата на МС при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация е ниска, което предполага напреднало заболяване при тези пациенти.

3.2. Зависимости с начина на живот

Според проучването NHANES III пушачите са рискова група за развитие на МС в сравнение с непушачите като рискът нараства правопропорционално на броя на пакетогодините дори след приравняване (220). Настоящото проучване не намира значима разлика в честотата на МС в зависимост от пушаческия статус и броя на пакетогодините. Тези резултати могат да се обяснят със значението на тютюнопушенето като основен рисков фактор за ХОББ и замъгляване на ефекта за развитие на МС. В допълнение никотинът подтиска апетита и може да понижи теглото, намалявайки честотата на МС (64). Като друга причина, хоспитализираните пациенти с ХОББ са предимно пациенти с напреднало заболяване и предразположени към кахексия и загуба на мускулна тъкан.

Не на последно място, промяна в начина на живот (прекратяване на тютюнопушенето) при наличие на двете заболявания може да бъде обсъждана, което да промени честотата на МС.

Лечението с инхалаторни кортикостероиди не е рисков фактор за МС, подобно на данните при ЗД (207). Нивото на кръвната глюкоза на гладно не показва корелация с употребата на инхалаторни кортикостероиди.

Честотата на МС не показва връзка с пушаческия статус и лечението с инхалаторни кортикостероиди.

3.3. Зависимости с наличието на коморбидности

Огромната част от пациентите с ХОББ имат витамин D дефицит (243). Освен ролята му в метаболизма на калций и фосфор, витамин D участва и в патогенезата на редица заболявания, включително при МС (142) основно поради засягане секрецията и функцията на инсулина (197). Настоящото проучване обаче не открива значима разлика в нивата на витамин D в зависимост от наличието на МС. Наличието на МС не е свързано и с витамин D статуса (табл. 19).

Няма проучвания, които да изследват връзката между остеопороза и МС при пациенти с ХОББ. Двете заболявания обаче имат общи рискови фактори като тютюнопушене, намалена физическа активност и лечение с кортикостероиди. Някои от компонентите на МС (артериална хипертония, повишени триглицериди, намален HDL холестерол) са рискови фактори за ниска костна плътност. Системното възпаление при МС играе роля в патогенезата при остеопороза (189). От друга страна проучванията, които изследват връзката между наличието на МС и остеопороза показват разнопосочни резултати, вероятно поради протективния ефект на затлъстяването (200,314). Броят на фрактурите обаче в настоящото

проучванене се различава статистически значимо в зависимост от наличието на МС. Наличието на поне една фрактура също не показва разлика в зависимост от МС.

Наличието на МС корелира с наличието на ЗД като 52,6% от пациентите с МС имат и ЗД. BMI и BAI се различават значимо в зависимост от наличието на МС. Също така е налице значима разлика в честотата на МС между BMI и BAI групите (табл. 19). Трябва да се отбележи, че няма пациент с МС и BMI <25 (табл. 19).

Линеарният регресионен анализ показва наличието на МС като рисков фактор за повишен BMI и BAI.

МС е рисков фактор за развитие на туморни процеси (229). Затлъстяването увеличава риска от тумори, най-вероятно поради увеличаване на свободни мастни киселини, което води до инсулинова резистентност (123), хиперинсулинемия и увеличен IGF-I, който играе важно място в туморогенезата (313). Като друга причина се посочва намалената протективна роля на адипонектина при затлъстяване (31). Наличието на карцином в настоящото проучване не показва връзка с наличието на МС. Въпреки това честотата на тумори при пациентите с МС е по-висока (5,3%) в сравнение с тези без МС - 2,6%.

Наличието на МС е свързано с наличие на ЗД, по-висок BMI и BAI, но не е свързано с нивото на витамин D, витамин D статуса, броя на фрактурите и наличие на карцином.

3.4. Зависимости с броя на екзацербациите и продължителността на болничния престой

Хипергликемията е свързана с повишена концентрация на глюкоза в тъканите и бронхиален аспират (225), където може да улесни възникването на инфекция чрез усилване на бактериалния растеж (52) и чрез улесняване

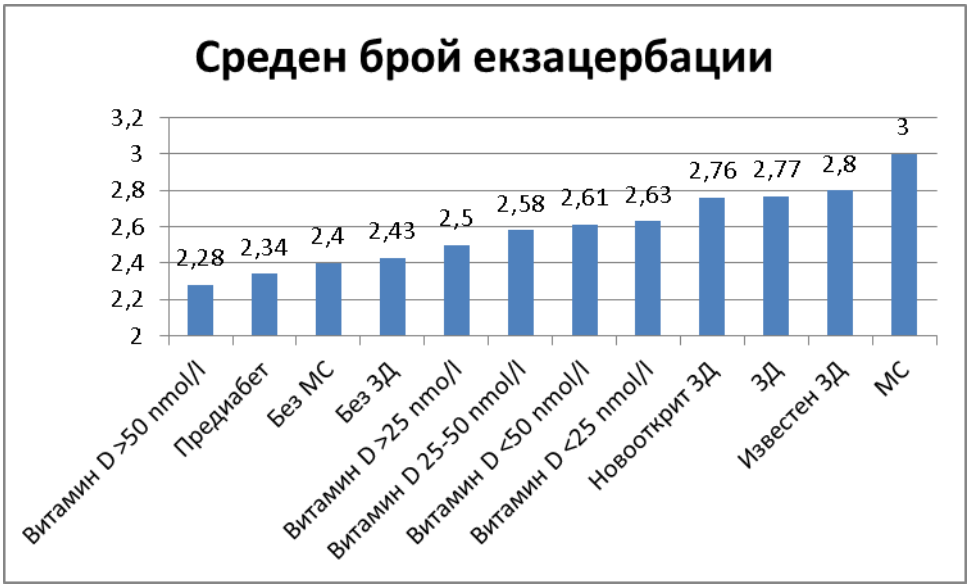
на взаимодействието на бактериалния причинител с дихателния епител (51). Също така хипергликемията нарушава вродения и придобития имунитет като подтиска отговорът на макроорганизма към инфекция.

Наличието на МС при пациенти с ХОББ увеличава честотата на екзацербациите (2,4 срещу 0,7) и продължителността им – 7,5 срещу 5,0 дни според Kupeli et al. (153) и 8 срещу 5,5 дни според Abdelghaffar et al. (9).

Настоящото проучване открива значима разлика в общия брой на екзацербациите в зависимост от наличието на МС (табл. 22), което потвърждава резултатите от проведените до момента проучвания (9,153). Броят на тежките и умерените екзацербации обаче по отделно, както и продължителността на болничния престой не достигат статистическа значимост.

Нивото на триглицериди и кръвната глюкоза в настоящото проучване не показват зависимост с броя на екзацербациите, описана от други автори (153).

Линеарният регресионен анализ показва наличието на МС като рисков фактор за увеличена честота на екзацербации като от компонентите на МС наличието на артериална хипертония е най-силният рисков фактор за екзацербация. Наличието на МС е най-големият рисков фактор за екзацербация в сравнение с витамин D дефицит и недостатъчност и ЗД (фиг. 15).



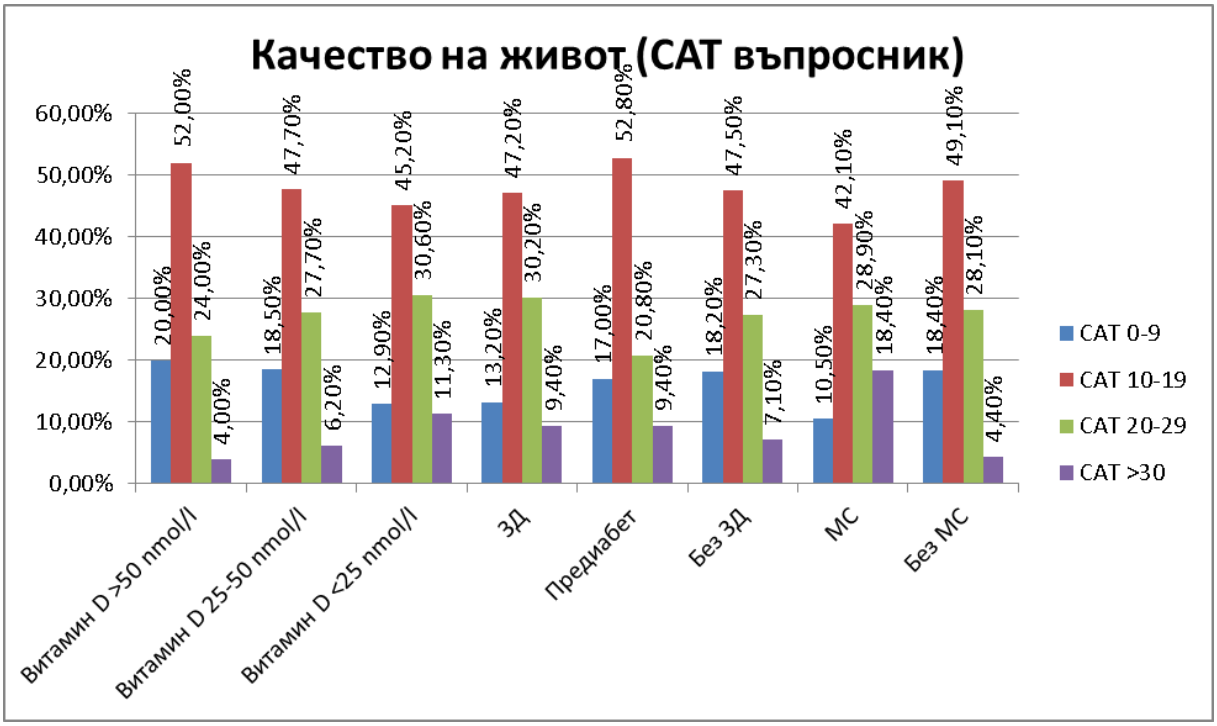
Фиг. 15. Среден брой на екзацербации в зависимост от наличието на коморбидни състояния.

МС е свързан с увеличен общ брой на екзацербациите, но не и с по-дълъг болничен престой.

3.5. Зависимости с качеството на живот

Наличието на МС е свързано със значимо по-лошо качество на живот, измерено чрез първи (кашлица) и седми (сън) въпрос на CAT въпросника, а също и като общ сбор на CAT въпросника (табл. 23). МС е най-силният рисков фактор за влошено качество на живот в сравнение с витамин D дефицит и недостатъчност и ЗД (фиг. 16). Това потвърждава данните за влошено качество на живот при пациенти с МС (92) като показва в кои аспекти влияе най-силно при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация. Въпреки това честотата на МС не се различава значимо между пациентите с по-малко симптоми (CAT 0-9) и задух (mMRC 0 или 1) в сравнение с пациентите с повече симптоми (CAT ≥10) или задух (mMRC ≥2) (табл. 19). Тези смесени резултати могат да се обяснят с по-голямото отрицателно влияние на ХОББ върху качеството на

живот в сравнение с това на МС (физическа ограниченост поради задух) подобно на резултатите при ЗД (22) и по този начин намалявайки влиянието му при пациенти, които имат едновременно и двете заболявания.



Фиг. 16. Качество на живот в зависимост от наличието на коморбидни състояния (CAT въпросник)

Регресионните анализи показват МС като рисков фактор за влошено качество на живот, измерено чрез общия сбор на CAT въпросника. Наличието на МС също влошава кашлицата и съня – първи и седми CAT въпроси.

В това проучване наличието на МС е свързано с влошено качество на живот, измерено чрез CAT въпросника.

3.6. Зависимости с белодробната функция

ХОББ се характеризира с бронхиална обструкция, която не е напълно обратима. МС е свързан с намалени белодробни обеми

(91,170,175,202,309). Трябва да се отбележи, че други проучвания обаче не намират връзка между белодробната функция и наличието на МС (307).

Настоящото проучване не намира разлика във ФВК, ФЕО1, ФЕО1/ФВК, ФЕО6, ФЕО1/ФЕО6, ВЕД, ФЕД2575 и ФЕО3 в зависимост от нличието на МС, но при тенденция за ФВК и ФЕО1/ФВК отношението, което вероятно води до статистически значима разлика в отношението ФЕО3/ФВК (табл. 24).

Регресионният анализ също отхвърля МС като рисков фактор за влошена белодробна функция. Въпреки това някои от компонентите на МС са свързани с влошоена белодробна функция като най-голямо влияние оказва HDL върху ФВК и ФЕО1. Кръвната глюкоза на гладно е свързана с увеличено отношение ФЕО1/ФВК, вероятно поради отрицателния му ефект върху ФВК.

Няма разлика в честотата на МС при пациенти с ФЕО1 <50%, сравнено с пациенти с ФЕО1 >50% или в зависимост от стадия по GOLD (табл. 19).

МС в настоящото проучване не е свързан с влошена белодробна функция. Честотата на МС не се различава в зависимост от стадия по GOLD.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Извънбелодробните коморбидности са чести и значими при пациенти с ХОББ и оказват влияние върху тежестта на симптомите, броя на екзацербациите, хоспитализациите, качеството на живот и белодробната функция.

Пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация могат да представляват отделен фенотип със свои особености на протичане – фенотип на „тежкия екзацербатор“. На табл. 25 са обобщени получените резултати за влиянието на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС върху протичането на ХОББ.

Честотата на витамин D дефицит и недостатъчност и ЗД при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация е висока, а тази на МС - ниска. Витамин D дефицит и недостатъчност се наблюдава по-често при жени. МС също е по-чест при жени, докато ЗД е по-чест при мъже, но и в двата случая разликата не е статистически значима. Честотата на хиповитаминоза D и МС не се различава в зависимост от пушаческия статус. Бившите пушачи имат по-висока честота на ЗД. Лечението с инхалаторни кортикостероиди не оказва влияние върху честотата и на трите заболявания.

Налице е корелация между наличието на ЗД и МС. Витамин D статусът и нивото на витамин D не показват зависимост с наличието на МС и ЗД. BAI е по-точен предиктор за хиповитаминоза D, докато BMI – за МС. Броят на преживените фрактури корелира с хиповитаминоза D.

Наличието на ЗД е свързано с по-висока честота на тежки екзацербации и по-дълъг болничен престой. Витамин D дефицитът е

рисков фактор за удължен болничен престой, докато МС е свързан с по-висока честота на екзацербациите.

Намаленото ниво на витамин D и наличието на МС са свързани с влошено качество на живот като mMRC корелира по-добре с нивото на витамин D, докато CAT въпросникът – с МС. Наличието на ЗД не оказва влияние върху качеството на живот.

Намаленото ниво на витамин D е свързано с влошена белодробна функция. Наличието на МС или ЗД не е свързано с влошена белодробна функция, но новооткритият ЗД е свързан с намален ФВК.

Това проучване повдига въпроса за класифицирането на пациентите с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация в отделен фенотип (фенотип на „тежкия екзацербатор“) с неговите особености на протичане.

Табл. 25. Влияние на витамин D дефицит и недостатъчност, ЗД и МС върху протичането на ХОББ.

Показател	Витамин D дефицит и недостатъчност	Захарен диабет тип 2	Метаболитен синдром
Честота	Висока	Висока	Ниска
Начин на живот	Вероятно оказват влияние (намалена физическата активност)	Вероятно води до отказ от тютюнопушене (по-висока честота при бивши пушачи)	Не оказва значимо влияние
Коморбидности	Не оказват влияние	По-висока честота на МС и артериална хипертония	По-висока честота на ЗД
Брой екзацербации	Не оказват влияние	Увеличава честотата на хоспитализациите	Увеличава броя на екзацербации
Продължителност на болничния престой	Витамин D дефицитът е свързан с увеличен	Увеличава продължителността на болничния престой	Не оказва значимо влияние

	болничен престой		
Качество на живот	Влошава качеството на живот (mMRC скала)	Не оказва значимо влияние	Влошава качеството на живот (CAT въпросник)
Белодробна функция	Влошава белодробната функция	Новооткритият ЗД е свързан с намалена белодробна функция (ФВК)	Не оказва значимо влияние

ИЗВОДИ

1. Пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация са с висока честота на витамин D дефицит и недостатъчност, както и на ЗД и с ниска честота на МС.
2. По-дълъг е болничният престой при пациенти със ЗД, както и при тези с витамин D дефицит.
3. По-чести са тежките екзацербации при пациенти със ЗД. По-чести са екзацербациите при пациенти с МС.
4. Намаленото ниво на витамин D и наличието на МС са свързани с влошено качество на живот като mMRC корелира по-добре с нивото на витамин D, докато CAT въпросникът – с МС.
5. Намаленото ниво на витамин D е свързано с повишена честота на преживените фрактури. Наличието на ЗД е свързано с наличието на МС и артериална хипертония.
6. Намаленото ниво на витамин D е свързано с влошена белодробна функция. Новооткритият ЗД е свързан с намален ФВК.

ПРИНОСИ

Приноси с научно-теоретичен характер

1. Проучването е първото в България и едно от малкото в световната литература, които се фокусират върху особености на протичането на ХОББ при пациенти, хоспитализирани поради екзацербация.
2. Проучването е първото в Източна Европа, което изследва нивата на витамин D при пациенти с ХОББ.

3. Изследвани са честотата на коморбидни състояния и е оценена корелацията им с демографски показатели, начин на живот, качество на живот, честота на екзацербации и спирометрични показатели при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.
4. Анализирани са рисковите фактори за наличие на коморбидни състояния при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.
5. Изследвана е степента на влияние на коморбидни състояния върху качество на живот, честота на екзацербации и спирометрични показатели.

Приноси с научно-приложен характер

1. Въз основа на резултатите се предлага профилактика с витамин D при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.
2. Въз основа на резултатите се предлага скрининг за ЗД при пациенти с ХОББ, хоспитализирани поради екзацербация.

ПУБЛИКАЦИИ И УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ ПО ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

Публикации

1. Mekov E, Slavova Y, Genova M, Tsakova A, Kostadinov D, Minchev D, Marinova D, Boyanov M. Diabetes Mellitus Type 2 in Hospitalized COPD Patients: Impact on Comorbidities and Exacerbations. C. R. Acad. Bulg. Sci. 2015;68(9):1191-98 **(IF=0.284)**.
2. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Kostadinov D, Minchev D, Marinova D. Metabolic syndrome in hospitalized patients with chronic obstructive pulmonary disease. PeerJ 2015;3:e1068 **(Halved IF=2.112)**.
3. Mekov E, Slavova Y, Genova M, Tsakova A, Kostadinov D, Minchev D, Marinova D, Boyanov M. Diabetes mellitus type 2 in hospitalized COPD patients. C. R. Acad. Bulg. Sci. 2015;68(8):1079-86 **(IF=0.284)**.
4. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Kostadinov D, Minchev D, Marinova D, Tafradjiiska M. Vitamin D deficiency and insufficiency in hospitalized COPD patients. PLoS ONE 2015;10(6):e0129080 **(IF=3.234, SCOPUS citations: 1)**.
5. Mekov E, Slavova Y. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in COPD – part 3: consequences. Thoracic medicine 2014;6(4):23-36.
6. Mekov E, Slavova Y. Vitamin D deficiency and insufficiency in patients with COPD – a systematic review. Thoracic medicine 2014;6(2):18-32.
7. Mekov E, Slavova Y. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in COPD – part 2: pathophysiology. Thoracic medicine 2014;6(1):8-21.
8. Mekov E, Slavova Y. Diabetes mellitus and metabolic syndrome in COPD – part 1: introduction and epidemiology. Thoracic medicine 2013;5(4):6-18.

Участия в международни форуми, резюмета, публикувани в списания с импакт фактор

1. Mekov E, Slavova Y, Hadjieva S, Tsakova A, Genova M. Metabolic syndrome in patients with COPD admitted for exacerbation: Preliminary data. Eur Respir J 2014;44:Suppl 58, P4103 [**IF=7.636**]
2. Mekov E, Slavova Y, Genova M, Hadjieva S, Tsakova A. Diabetes mellitus type 2 in patients with COPD admitted for exacerbation: Preliminary data. Eur Respir J 2014;44:Suppl 58, P4102 [**IF=7.636**]
3. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Kostadinov D, Minchev D, Marinova D, Tafradjiiska M. Vitamin D status in COPD patients admitted for exacerbation. Eur Respir J 2015;46:Suppl 59, PA4075 **[IF=7.636]**

Участия в български форуми

1. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Hadjieva S. Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency, diabetes mellitus and metabolic syndrome in patients with COPD admitted for exacerbation: preliminary data. Fifth Congress of the Bulgarian Respiratory Society 2014;1:59.
2. Mekov E, Slavova Y, Tsakova A, Genova M, Hadjieva S. Relationship between vitamin D status, diabetes mellitus, metabolic syndrome and COPD in patients with COPD admitted for exacerbation: preliminary data. Fifth Congress of the Bulgarian Respiratory Society 2014;1:53. (трета награда за най-добра устна презентация)

Авторски проекти, свързани с дисертацията

„Честота на витамин Д дефицит, метаболитен синдром и захарен диабет тип 2 при пациенти с ХОББ", Договор № 15-Д/ 2014, Проект № 22-Д/ 2014 от конкурса „Млад изследовател 2014".

КНИГОПИС

1. Борисова А-М, Ковачева Р, Шинков А и сътр. Разпространение и характеристика на метаболитния синдром в неподбрана българска популация. Ендокринология 2007;2:68-77.
2. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й и сътр. Определяне на оптималното ниво на 25(OH)D в България. Ендокринология 2012;17(3):135-42.
3. Борисова А-М, Шинков А, Влахов Й и сътр. Честота на дефицит, недостатъчност и достатъчност на витамин D в българска популация. Ендокринология 2012;3:122-34.
4. Борисова АМ, Шинков А, Влахов Й, Даковска Л, Блажева Е, Тодоров Т. Разпространение на захарния диабет и предиабет в България днес. Ендокринология 2012;17(4):182-92.
5. Меков Е, Николова П. Честота на артериална хипертония, гастроезофагеална рефлуксна болест и захарен диабет при пациенти с ХОББ. Торакална медицина 2012;4(2):60-64.
6. Меков Е, Славова Я. Витамин D дефицит и недостатъчност при пациенти с ХОББ - обзор. Торакална медицина 2014;6(2):18-32.
7. Павлов Пл, Иванов Я, Глоговска П и съавт. Метаболитен синдром при болни с ХОББ. Трети конгрес на БДББ. 3-6 юни Пловдив 2010. Абстракт N44, стр. 78.
8. Стратев В, Петев Й, Галчева С, Пенева М. Хронично възпаление и метаболитен синдром (МС) при пациенти с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ). Торакална медицина 2012; 4(3):50-7.
9. Abdelghaffar H, Tangour E, Fenniche S et al. Relation between metabolic syndrome and acute exacerbation of COPD. Eur Respir J 2012;40(Suppl. 56):886s.
10. Afzal S, Lange P, Bojesen S, Freiberg J, Nordestgaard B. Plasma 25-hydroxyvitamin D, lung function and risk of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2014;69:24-31.
11. Akpinar EE, Akpinar S, Ertek S, Sayin E, Gulhan M. Systemic inflammation and metabolic syndrome in stable COPD patients. Tuberk Toraks 2012;60(3):230-7.
12. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation 2009;120:1640–5.
13. Almagro P, Lopez F, Cabrera FJ, et al. [Comorbidities in patients hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease. A comparative analysis of the ECCO and ESMI studies.] Rev Clin Esp 2012;212:281–6.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2012;35:S64-S71
15. Ampikaipakan SN, Hughes DA, Hughes JC, Amen T, Bentham G, Wilson AM. Vitamin D and COPD: seasonal variation is important. Thorax 2011;66:541-2.
16. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 2001;24:1069–78.
17. Andreou G, Vlachos F, Makanikas K. Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Obstructive Sleep Apnea on Cognitive Functions: Evidence for a Common Nature. Sleep Disorders 2014 Article ID 768210, 18 pages.
18. Andreozzi F, Succurro E, Mancuso MR, et al. Metabolic and cardiovascular risk factors in subjects with impaired fasting glucose: the 100 versus 110 mg/dL threshold. Diabetes Metab Res Rev 2007;23:547–50.
19. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. Eur Respir Rev 2010;19:113–8.
20. Archer JRH, Baker EH. Diabetes and metabolic dysfunction in COPD. Respiratory Medicine: COPD Update 2009;5:67–74.
21. Ardigo D, Valtuena S, Zavaroni I, et al. Pulmonary complications in diabetes mellitus: the role of glycemic control. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2004;3:455-8.
22. Arne M, Janson C, Janson S. Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. Scand J Prim Health Care. 2009;27(3):141-7.
23. Asanuma Y, Fujiya S, Ide H, Agishi Y. Characteristics of pulmonary function in patients with diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 1985;1:95–101.
24. Awad N, Gagnon M, Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. J Clin Exp Neuropsychol 2004;26:1044–80.

25. Babb TG, Ranasinghe KG, Comeau LA, Semon TL, Schwartz B. Dyspnoea on exertion in obese women. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:116–23.
26. Baeke F, Etten EV, Gysemans C, Overbergh L, Mathieu C. Vitamin D signaling in immune-mediated disorders: Evolving insights and therapeutic opportunities. Mol Aspects Med 2008;29:376–87.
27. Baeke F, Takiishi T, Korf H, Gysemans C, Mathieu C. Vitamin D: modulator of the immune system. Curr Opin Pharmacol 2010;10:482–96.
28. Bahar-Shany K, Ravid A, Koren R. Upregulation of MMP-9 production by TNFalpha in keratinocytes and its attenuation by vitamin D. J Cell Physiol 2010;222:729-37.
29. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2006;61:284–9.
30. Banerjee A, Panettieri R Jr. Vitamin D modulates airway smooth muscle function in COPD. Curr Opin Pharmacol. 2012;12(3):266-74.
31. Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinic evidence. Am J Clin Nutr 2007;86(suppl):858S–66S.
32. Barbalho-Moulim M, Miguel G, Peixoto-Souza F, Forti E, Costa D. Comparison of respiratory muscle strength in diabetic and nondiabetic obese women. Eur Respir J 2013;42(Suppl. 57):287s.
33. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease: effects beyond the lungs. PLoS Medicine 2010;7(3):e1000220.
34. Barrett-Connor E, Frette C. NIDDM, impaired glucose tolerance, and pulmonary function in older adults. The Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 1996;19:1441-4.
35. Barzilay JI, Cotsonis GA, Walston J, et al. Insulin resistance is associated with decreased quadriceps muscle strength in nondiabetic adults aged >or=70 years. Diabetes Care 2009;32:736–8.
36. Bayliss EA, Blatchford PJ, Newcomer SR, Steiner JF, Fairclough DL. The effect of incident cancer, depression and pulmonary disease exacerbations on type 2 diabetes control. J Gen Intern Med 2011;26:575–81.
37. Bemt L, Schermer T, Bor H, et al. The risk for depression comorbidity in patients with COPD. Chest 2009;135(1):108-14.
38. Benabdelghaffar H, Khmiss T, Fenniche S et al. Hyperglycemia is associated with poor outcomes in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2013;42(Suppl. 57):435s.
39. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, Lebzelter J, Blum I, Fink G. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. Am J Med Sci 2001;322:127–32.
40. Benson R, Kazmi N, Pocock A, Huq S, Agarwai S. Impact of diabetes in patients admitted with acute exacerbation of COPD. Eur Respir J 2012;40(Suppl. 56):883s.
41. Bernard S, Leblanc P, Whittom F, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:629–34.
42. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004;291:1999–2006.
43. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J Clin Nutr 2006;84:18–28.
44. Bjerk SM, Edgington BD, Rector TS, Kunisaki KM. Supplemental vitamin D and physical performance in COPD: a pilot randomized trial. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2013;8:97-104.
45. Black PN, Scragg R. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and pulmonary function in the third national health and nutrition examination survey. Chest 2005;128:3792–8.
46. Boland R. 2005. Vitamin D andMuscle. In: Vitamin D. 2nd. Edition; D. Feldman, G. Glorieux & W. Pike, eds: 885–898. Academic Press. CA, USA. Chapter 55.
47. Borst B, Gosker H, Koster A et al. The influence of abdominal visceral fat on inflammatory pathways and mortality risk in obstructive lung disease. American Journal of Clinical Nutrition 2012;96(3):516-26.
48. Boucher BJ. Is vitamin D status relevant to metabolic syndrome? Dermatoendocrinol 2012;4:212–24.
49. Boyan BD, Wong KL, Fang M, Schwartz Z. 1[alpha],25(OH)2D3 is an autocrine regulator of extracellular matrix turnover and growth factor release via ERp60 activated matrix vesicle metalloproteinases. J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103:467–72.
50. Brands AM, Berg E, Manschot SM, et al. A detailed profile of cognitive dysfunction and its relation to psychological distress in patients with type 2 diabetes mellitus. J Int Neuropsychol Soc 2007;13:288–97.

51. Brennan AL, Baines DL, Woollhead A, et al. Development of an in vitro model to investigate the effect of glucose on the interaction between respiratory epithelia and bacterial pathogens. Thorax 2006;61(Suppl II):ii101.
52. Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. J Cyst Fibros 2007;6:101–9.
53. Breyer M-K, Spruit MA, Hanson CK, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in COPD Patients and Its Consequences. PLoS ONE 2014;9(6):e98013.
54. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003;348:1625–38.
55. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2007;356:775–89.
56. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, et al. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect 2006;134:1129-40.
57. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. PLoS One 2012;7:e43892.
58. Cazzola M, Bettoncelli G, Sessa E, et al. Prevalence of comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2010;80:112–9.
59. Cazzola M, Calzetta L, Rogliani P, et al. High glucose enhances responsiveness of human airways smooth muscle via the Rho/ROCK pathway. Am J Respir Cell Mol Biol 2012;47:509–16.
60. Chakrabarti B, Angus RM, Agarwal S, et al. Hyperglycaemia as a predictor of outcome during non-invasive ventilation in decompensated COPD. Thorax 2009;64:857–62.
61. Chance WW, Rhee C, Yilmaz C, et al. Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. Diabetes Care 2008;31:1596–601.
62. Chang C, Yao WZ, Fang TS. [Incidence of comorbidities in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients and correlated risk factors.] Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2012;92:943–7.
63. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on human B cell differentiation. J Immunol 2007;179:1634-47.
64. Chiolero, A; Faeh, D; Paccaud, F; Cornuz, J. Consequences of smoking for body weight, body fat distribution, and insulin resistance. The American journal of clinical nutrition 2008;87(4):801–9.
65. Chiu HM, Lin JT, Shun CT, et al. Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:221–9.
66. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am J Clin Nutr 2004;79:820–5.
67. Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J Suppl 2001;34:50s-59s.
68. Cooper BG, Taylor R, Alberti KG, Gibson GJ. Lung function in patients with diabetes mellitus. Respir Med 1990;84:235–9.
69. Crisafulli E, Costi S, Luppi F, et al. Role of comorbidities in a cohort of patients with COPD undergoing pulmonary rehabilitation. Thorax 2008;63:487–92.
70. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007;175:250–5.
71. Davis TM, Knuiman M, Kendall P, et al. Reduced pulmonary function and its associations in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Res Clin Pract 2000;50:153-9.
72. Davis WA, Knuiman M, Kendall P, Grange V, Davis TM. Glycemic exposure is associated with reduced pulmonary function in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. Diabetes Care 2004;27:752–7.
73. Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. The Lancet Respiratory Medicine 2013;1(1):73-83.
74. Decramer M, Lacquet LM, Fagard R, Rogiers P. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 1994;150:11–6.
75. Decramer M, Rennard S, Troosters T, et al. COPD as a lung disease with systemic consequences–clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. COPD 2008;5:235–56.
76. Di Stefamo F, Conti V, Petroianni A, Terzano C. Comorbidity, hospitalization and mortality in COPD: Results from a longitudinal study. Eur Respir J 2012;40(Suppl. 56):672s.
77. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression Is a Risk Factor for concompliance With Medical Treatment. Arch Intern Med 2000;160(14):2101-7.
78. Divo M, Cote C, Torres J, et al. Comorbidities and Risk of Mortality in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;186(2):155-61.
79. Dodd JW, Getov SV, Jones PW. Cognitive function in COPD. Eur Respir J 2010;35:913–22.

80. Donaldson G, Wedzicha J. COPD exacerbations 1: Epidemiology. Thorax 2006;61(2):164–8.
81. Egede LE. Effect of comorbid chronic diseases on prevalence and odds of depression in adults with diabetes. Psychosom Med 2005;67:46–51.
82. El-Azeem A, Hamdyb G, Aminc M, Rashadd A. Pulmonary function changes in diabetic lung. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis 2013;62(3):513–7.
83. El-Gamal H, Khayat A, Shikora S, Unterborn JN. Relationship of dyspnoea to respiratory drive and pulmonary function tests in obese patients before and after weight loss. Chest 2005;128:3870–4.
84. Emerging Risk Factors Collaboration, Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med 2011;364:829–41.
85. Engstrom G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Janzon L. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. J Intern Med 2003;253:574–81.
86. Engstrom G, Janzon L. Risk of developing diabetes is inversely related to lung function: a population-based cohort study. Diabet Med 2002;19:167-70.
87. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. Circulation 2002;106:2555-60.
88. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, et al. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. Thorax 2010;65:956–62.
89. Ferreira GB, van Etten E, Verstuyf A, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 alters murine dendritic cell behaviour in vitro and in vivo. Diabetes Metab Res Rev 2011;27:933–41.
90. Fierro B, Bennici S, Raimondo DM. Phrenic nerve conduction in diabetic patients. A preliminary study. Acta Neurol (Napoli) 1982;4:357–61.
91. Fimognari FL, Pasqualetti P, Moro L, et al. The association between metabolic syndrome and restrictive ventilatory dysfunction in older persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;62:760–5.
92. Ford E, Li C. Metabolic Syndrome and Health-Related Quality of Life among U.S. Adults. Annals of epidemiology 2008;18(3):165-71
93. Ford ES, Mannino DM. National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. Prospective association between lung function and the incidence of diabetes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study. Diabetes Care 2004;27:2966-70.
94. Forli L, Halse J, Haug E, et al. Vitamin D deficiency, bone mineral density and weight in patients with advanced pulmonary disease. J Intern Med 2004;256:56–62.
95. Forman JP, Giovannucci E, Holmes MD,et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension. Hypertension 2007;49:1063–9.
96. Franco CB, Paz-Filho G, Gomes PE, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D. Osteoporos Int 2009;20:1881–7.
97. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub AB. Lung function and risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. N Engl J Med 1976;294:1071-5.
98. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Available from: http://www.goldcopd.org/.
99. Funakoshi Y, Omori H, Mihara S, et al. Association between airflow obstruction and the metabolic syndrome or its components in Japanese men. Intern Med 2010;49:2093–9.
100. Fuso L, Pitocco D, Longobardi A, et al. Reduced respiratory muscle strength and endurance in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab Res Rev 2012;28:370–5.
101. Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic Syndrome and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis. The American Journal of Medicine 2006;119(10):812-9.
102. Gallagher EJ, LeRoith D. Insulin, insulin resistance, obesity, and cancer. Curr Diab Rep 2010;10:93–100.
103. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and upper respiratory tract infection in the Third National Health and Nutrition ExaminationSurvey. Arch Intern Med 2009;169(4):384-90.
104. Ginsberg HN, Stalenhoef AF. The metabolic syndrome: targeting dyslipidaemia to reduce coronary risk. J Cardiovasc Risk. 2003;10:121-128.
105. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. J Natl Cancer Inst 2006;98:451–9.
106. Graat-Verboom L, Wouters EF, Smeenk FW, van den Borne BE, Lunde R, Spruit MA. Current status of research on osteoporosis in COPD: a systematic review. Eur Respir J 2009;341:209-18.

107. Green HJ, Burnett ME, D'Arsigny CL, O'Donnell DE, Ouyang J, Webb KA. Altered metabolic and transporter characteristics of vastus lateralis in chronic obstructive pulmonary disease. J Appl Physiol 2008;105:879–86.
108. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlosser NJ, Wouters EF. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. Chest 2008;133:350–7.
109. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. Respir Res 2006;7:109-16.
110. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. Eur J Cancer 2005;41:2887–95.
111. Heianza Y, Arase Y, Tsuji H, et al. Low Lung Function and Risk of Type 2 Diabetes in Japanese Men: The Toranomon Hospital Health Management Center Study 9 (TOPICS 9). Mayo Clin Proc 2012;87:853–61.
112. Heimer D, Brami J, Lieberman D, Bark H. Respiratory muscle performance in patients with type 1 diabetes. Diabet Med 1990;7(5):434-7.
113. Heulens N, Decramer M, Janssens W. Severe vitamin D deficiency: a biomarker of exacerbation risk? Am J Respir Crit Care Med 2013;187:214–5.
114. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. Nat Rev Endocrinol 2011;7:337–45.
115. Hole DJ, Watt GCM, Davey-Smith G, et al. Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study. BMJ 1996;313:711-5.
116. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1911–30.
117. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med 2007;357:266–81.
118. Holmgaard DB, Mygind LH, Titlestad IL, et al. Serum vitamin D in patients with chronic obstructive lung disease does not correlate with mortality—results from a 10-year prospective cohort study. PLoS One 2013;8:e53670.
119. Hopkinson NS, Li KW, Kehoe A, et al. Vitamin D receptor genotypes influence quadriceps strength in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr 2008;87:385–90.
120. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. Respir Res 2007;8:25–32.
121. Houghton AM, Quintero PA, Perkins DL, et al. Elastin fragments drive disease progression in a murine model of emphysema. J Clin Invest 2006;116:753–9.
122. Hsiao FC, Wu CZ, Su SC, et al. Baseline forced expiratory volume in the first second as an independent predictor of development of the metabolic syndrome. Metabolism 2010;59:848–53.
123. Hsu IR, Kim S, Kabir M, Bergman R. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and cancer. Am J Clin Nutr 2007;86(3):867S-871S.
124. Hung WW, Wisnivesky JP, Siu AL, et al. Cognitive decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:134-7.
125. Iikuni N, Nakajima A, Inoue E, et al. What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. Rheumatology (Oxford) 2007;46:846–8.
126. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. Arch Intern Med 2006;166(17):1871-7.
127. Institute of Medicine. 2011. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington DC: The National Academies Press.
128. Ishii H, Suzuki H, Baba T, Nakamura K, Watanabe T. Seasonal Variation of Glycemic Control in Type 2 Diabetic Patients. Diabetes 2001;24(8):1503.
129. Jackson A, Shrikrishna D, Kelly J et al. Vitamin D and skeletal muscle strength and endurance in COPD. Eur Respir J 2013;41:309-16.
130. Jakobsson P, Jorfeldt L, Henriksson J. Metabolic enzyme activity in the quadriceps femoris muscle in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995;151:374–7.
131. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of Type 1 and Type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. Am J Epidemiol 2007;166(5):495–505.
132. Janssens W, Bouillon R, Claes B et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene. Thorax 2010;65:215-20.
133. Janssens W, Lehouck A, Carremans C, et al. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:630–6.
134. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. JAMA 2005;293(2):194-202.

135. Johnson JA, Bowker SL. Intensive glycaemic control and cancer risk in type 2 diabetes: a meta-analysis of major trials. Diabetologia 2011;54:25–31.
136. Johnson JA, Carstensen B, Witte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG, Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer (1): evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. Diabetologia 2012;55:1607–18.
137. Joo H, Park J, Lee SD, et al. Comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease in Koreans: a populationbased study. J Korean Med Sci 2012;27:901–6.
138. Jorde R, Sneve M, Figenschau Y, Svartberg J, Waterloo K. Effects of vitamin D supplementation on symptoms of depression in overweight and obese subjects: randomized double blind trial. J Intern Med 2008;264:599-609.
139. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. Respir Med 2007;101:177–85.
140. Joshi S, Pantalena LC, Liu XK, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 ameliorates Th17 autoimmunity via transcriptional modulation of interleukin-17A. Mol Cell Biol 2011;31:3653–69.
141. Jove O, Gonzalez E, Rey S et al. Evaluation of association between COPD and metabolic syndrome, and insulin resistance. Eur Respir J 2012;40(Suppl. 56):80s.
142. Ju S, Jeong H, Kim H. Blood vitamin D status and metabolic syndrome in the general adult population: a dose-response meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2014;99(3):1053-63.
143. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and metaanalysis. J Am Geriatr Soc 2010;58:1299–310.
144. Karoor V, Le M, Merrick D, Fagan K, Dempsey E, Miller Y. Alveolar Hypoxia Promotes Murine Lung Tumor Growth through a VEGFR-2/EGFR-Dependent Mechanism. Cancer Prev Res 2012;5: 1061
145. Katon W, von Korff M, Ciechanowski P, et al. Behavioral and Clinical Factors Associated With Depression Among Individuals With Diabetes. Diabetes Care 2004;27(4):914-20.
146. Klein B, Moss S, Klein R, Cruickshanks K. Peak expiratory flow rate: relationship to risk variables and mortality: the Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. Diabetes Care 2001;24:1967–71.
147. Kobylianskii VI, Babadzhanova GI, Suntsov II. Association between chronic obstructive pulmonary diseases and diabetes mellitus, type I and II. Ter Arkh 2010,82:13–8.
148. Koponen H, Jokelainen J, Keinanen-Kiukaanniemi S, Kumpusalo E, Vanhala M. Metabolic syndrome predisposes to depressive symptoms: a population-based 7-year follow-up study. The Journal of Clinical Psychiatry 2008;69(2):178-82.
149. Kress JP, Pohlman AS, Alverdy J, Hall JB. The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing at rest. Am J Resp Crit Care Med 1999;160:883–6.
150. Kung T, Springer J, Doehner W, Anker SD, von Haehling S. Novel treatment approaches to cachexia and sarcopenia: highlights from the 5th Cachexia Conference. Expert Opin Investig Drugs 2010;19(4):579-85.
151. Kunisaki K, Niewoehner D, Connett J et al. Vitamin D levels and risk of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2012;185(3):286-90.
152. Kunisaki KM, Niewoehner DE, Singh RJ, Connett JE. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the Lung Health Study. Eur Respir J 2011;37:238-43.
153. Kupeli E, Ulubay G, Ulasli SS, et al. Metabolic syndrome is associated with increased risk of acute exacerbation of COPD: a preliminary study. Endocrine 2010;38:76–82.
154. Kwon CH, Rhee EJ, Song JU, Kim JT, Sung KC. Reduced lung function is independently associated with increased risk of type 2 diabetes in Korean men. Cardiovasc Diabetol 2012;11(1):38.
155. Laan RFJM, van Riel PLCM, van de Putte LBA, van Erning LJTO, van't Hof MA, Lemmens JAM. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, controlled study. Ann Intern Med 1993;119:963-8.
156. Laghi F, Tobin MJ. Disorders of the respiratory muscles. Am J Respir Crit Care Med 2008;168:10–48.
157. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, et al. Airflow obstruction and metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Eur Respir J 2010;35:317–23.
158. Lange NE, Sparrow D, Vokonas P, Litonjua AA. Vitamin D deficiency, smoking, and lung function in the normative aging study. Am J Respir Crit Care Med 2012;186:616–21.
159. Lange P, Groth S, Kastrup J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross sectional population. Eur Respir J 1989;2:14-9.
160. Lange P, Marott JL, Vestbo J, et al. Prediction of the clinical course of chronic obstructive pulmonary disease, using the new GOLD classification: a study of the general population. Am J Respir Crit Care Med 2012;186(10):975-81.

161. Lange P, Parner J, Schnohr P, Jensen G: Copenhagen City Heart Study: longitudinal analysis of ventilatory capacity in diabetic and nondiabetic adults. Eur Respir J 2002;20:1406–12.
162. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, Recker RR, Heaney RP. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. Am J Clin Nutr 2007;85:1586–91.
163. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Womens Heart and Health Study. Diabetologia 2004;47:195-203.
164. Lazarus R, Sparrow D, Weiss ST. Baseline ventilatory function predicts the development of higher levels of fasting insulin and fasting insulin resistance index: the Normative Aging Study. Eur Respir J 1998;12:641–5.
165. Lee CT, Mao IC, Lin CH, Lin SH, Hsieh MC. Chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for type 2 diabetes: a nationwide population-based study. Eur J Clin Invest. 2013 Aug 8.
166. Lee SH, Goswami S, Grudo A, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. Nat Med 2007;13:567–9.
167. Leech JA, Dulberg C, Kellie S, Pattee L, Gay J. Relationship of lung function to severity of osteoporosis in women. Am Rev Respir Dis 1990;141:68–71.
168. Lehouck A, et al. High doses of vitamin D to reduce exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. Ann Intern Med 2012;156(2):105–14.
169. Lemire JM, Adams JS, Kermani-Arab V, Bakke AC, Sakai R, Jordan SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 suppresses human T helper/inducer lymphocyte activity in vitro. J Immunol 1985;134:3032-5.
170. Leone N, Courbon D, Thomas F, et al. Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:509–16.
171. Lessard A, Almeras N, Turcotte H, et al. Adiposity and pulmonary function: relationship with body fat distribution and systemic inflammation. Clin Invest Med 2011;34:E64–E70.
172. Leung CC, Lam TH, Yew WW, Chan WM, Law WS, Tam CM. Lower lung cancer mortality in obesity. Int J Epidemiol 2011;40:174–82.
173. Liesker JJW, Postma DS, Beukema RJ, et al. Cognitive performance in patients with COPD. Respir Med 2004;98:351-6.
174. Lim SY, Rhee EJ, Sung KC. Metabolic syndrome, insulin resistance and systemic inflammation as risk factors for reduced lung function in Korean nonsmoking males. J Korean Med Sci 2010;25:1480–6.
175. Lin WY, Yao CA, Wang HC, Huang KC. Impaired lung function is associated with obesity and metabolic syndrome in adults. Obesity (Silver Spring) 2006;14:1654–61.
176. Linden A, Adachi M. Neutrophilic airway inflammation and IL-17. Allergy 2002;57:769–75.
177. Lips P. Vitamin D physiology. Prog Biophys Mol Biol 2006;92:4–8.
178. Litonjua AA, Lazarus R, Sparrow D, et al. Lung function in type 2 diabetes: the Normative Aging Study. Respir Med 2005;99:1583-90.
179. Lopez-Encuentra A, Astudillo J, Cerezal J, Gonzalez-Aragoneses F, Novoa N, Sanchez-Palencia A. Prognostic value of chronic obstructive pulmonary disease in 2994 cases of lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2005;27:8–13.
180. Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. Respiration 1996;63:170–3.
181. Mancini M, Filippelli M, Seghieri G, et al. Respiratory muscle function and hypoxic ventilatory control in patients with type I diabetes. Chest 1999;115:1553–62.
182. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008;32:962–9.
183. Mapel DW, Dutro MP, Marton JP, et al. Identifying and characterizing COPD patients in US managed care. A retrospective, cross-sectional analysis of administrative claims data. BMC Health Serv Res 2011;11:43.
184. Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB. Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease. A case-control study in a health maintenance organization. Arch Intern Med 2000;160(17):2653-8.
185. Marquis K, Debigare R, Lacasse Y, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:809–13.
186. Marquis K, Maltais F, Duguay V, et al. The metabolic syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Cardiopulm Rehabil 2005;25:226-32.
187. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:704-9.

188. McEvoy LK, Laughlin GA, Barrett-Connor E, et al. Metabolic syndrome and 16-year cognitive decline in community-dwelling older adults. Ann Epidemiol 2012;22:310–7.
189. McFarlane SI. Bone metabolism and the cardiometabolic syndrome: pathophysiologic insights. J Cardiometab Syndr 2006;1:53–7.
190. McKeever TM, Weston PJ, Hubbard R, Fogarty A: Lung function and glucose metabolism: an analysis of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol 2005;161:546–56.
191. Melamed ML, Mihos ED, Post W, Astor B. 25-hydroxyvitamin D level and the risk of mortality in the general population. Arch Intern Med 2006;168:1629–37.
192. Milaneschi Y, Shardell M, Corsi AM, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and depressive symptoms in older women and men. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:3225-33.
193. Miller M.R, Hankinson J, Brusasco V. et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005; 26: 319–338.
194. Minas M, Kostikas K, Papaioannou AI, et al. The association of metabolic syndrome with adipose tissue hormones and insulin resistance in patients with COPD without co-morbidities. COPD 2011;8:414–20.
195. Miravitlles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sanchez-Agudo L, Nicolau F, Segu J. Factors Associated with Increased Risk of Exacerbation and Hospital Admission in a Cohort of Ambulatory COPD Patients: A Multiple Logistic Regression Analysis. Respiration 2000;67:495–501.
196. Mishra G, Dhamgaye T, Tayade B, Amol B, Amit S, Jasmin D. Study of pulmonary function tests in diabetics with COPD or asthma. Applied Cardiopulmonary Pathophysiology 2012;16:299-308.
197. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. Eur J Clin Nutr 2011;65:1005-15.
198. Mori H, Okubo M, Okamura M, et al. Abnormalities of pulmonary function in patients with non-insulindependent diabetes mellitus. Intern Med 1992;31:189-93.
199. Mostert R, Goris A, Weling-Scheepers C, et al. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med 2000;94:859–67.
200. Muhlen D, Safii S, Jassal S, Svartberg J, Barret-Connor E. Associations between the Metabolic Syndrome and Bone Health in Older Men and Women: The Rancho Bernardo Study. Osteoporosis International 2007;18(10):1337-44.
201. Mahlin C, von Sydow H, Osmancevic A. Vitamin D status and dietary intake in a Swedish COPD population. Clin Respir J 2014;8:24-32.
202. Nakajima K, Kubouchi Y, Muneyuki T, Ebata M, Eguchi S, Munakata H. A possible association between suspected restrictive pattern as assessed by ordinary pulmonary function test and the metabolic syndrome. Chest 2008;134:712–8.
203. Nayci S, Ozgur E, Ozge C, Duman Y, Tastekin E, Ilvan A. The impact of comorbidities on the short-term serious health outcomes in hospitalized COPD patients due to exacerbation. Eur Respir J 2013;42(Suppl. 57):754s.
204. Niranjan V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Med 1997;103:504–13.
205. Nunez B, Jaume Sauleda J, Anto JM, et al. Anti-tissue antibodies are related to lung function in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:1025–31.
206. Nuti R, Siviero P, Maggi S, et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study. Osteoporos 2009, 20:989-98
207. O'Byrne PM, Rennard S, Gerstein H et al. Risk of new onset diabetes mellitus in patients with asthma or COPD taking inhaled corticosteroids. Respir Med. 2012;106(11):1487-93.
208. Ochs-Balcom HM, Grant BJ, Muti P, et al. Pulmonary function and abdominal adiposity in the general population. Chest. 2006;129:853–62.
209. Oda E, Kawai R. A cross-sectional relationship between vital capacity and metabolic syndrome and between vital capacity and diabetes in a sample Japanese population. Environ Health Prev Med 2009;14:284–91.
210. Osman LM, Godden DJ, Friend JAR, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997;52:67–71.
211. Ottenheijm CA, Heunks LM, Dekhuijzen RP. Diaphragm adaptations in patients with COPD. Respir Res 2008;9:12.
212. Ozgen Alpaydin A, Konyar Arslan I, Serter S, et al. Metabolic syndrome and carotid intima-media thickness in chronic obstructive pulmonary disease. Multidiscip Respir Med 2013 Sep 17;8(1):61 [Epub ahead of print]

213. Ozmen B, Celik P, Yorgancioglu A, Ozmen D, Cok G. Pulmonary function parameters in patients with diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract 2002;57:209–11.
214. Paek YJ, Jung KS, Hwang YI, Lee KS, Lee DR, Lee JU. Association between low pulmonary function and metabolic risk factors in Korean adults: the Korean National Health and Nutrition Survey. Metabolism 2010;59:1300–6.
215. Pan A, Keum N, Okereke OI, et al. Bidirectional association between depression and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. Diabetes Care 2012;35:1171–80.
216. Pan HY, Lu XZ, Wang DX, Zeng Y, Zhong HB. The investigation of the relationship between Leptin-insulin resistance and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary disease with acute exacerbation. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue 2007;19:519–21.
217. Parappil A, Depczynski B, Collett P, et al. Effect of comorbid diabetes on length of stay and risk of death in patients admitted with acute exacerbations of COPD. Respirology 2010;15:918–22.
218. Park BH, Park MS, Chang J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and metabolic syndrome: a nationwide survey in Korea. Int J Tuberc Lung Dis 2012;16:694–700.
219. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the Health, Aging, and Body Composition study. Diabetes Care 2007;30:1507–12.
220. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon M, Heymsfield S. 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(4):427436.
221. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. Int J Cancer 2006;119:236–8.
222. Patil SP, Krishnan JA, Lechtzin N, Diette GB. In-hospital mortality following acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2003;163:1180-6.
223. Patten SB. Long-term medical conditions and major depression in a Canadian population study at waves 1 and 2. J Affect Disord 2001;63:35–41.
224. Persson LJ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin d. PLoS One 2012;7(6):e38934.
225. Philips BJ, Redman J, Brennan A, et al. Glucose in bronchial aspirates increases the risk of respiratory MRSA in intubated patients. Thorax 2005;60:761–4.
226. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al.; Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 1: blood pressure measurement in humans. Hypertension 2005;45:142–61.
227. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Li T, et al. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2006;29:650–6.
228. Polotsky VY, Wilson JA, Haines AS, et al. The impact of insulin-dependent diabetes on ventilatory control in the mouse. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:624–32.
229. Pothiwala P, Jain SK, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer. Metab Syndr Relat Disord 2009;7:279–88.
230. Poulain M, Doucet M, Drapeau V, et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. Chron Respir Dis 2008;5:35–41.
231. Puhan MA, Siebeling L, Frei A, Zoller M, Bischoff-Ferrari H, Ter Riet G. No association of 25-hydroxyvitamin D with exacerbations in primary care patients with COPD. Chest 2014;145(1):37-43.
232. Quint JK, Donaldson GC, Wassef N, Hurst JR, Thomas M, Wedzicha JA. 25-hydroxyvitamin D deficiency, exacerbation frequency and human rhinovirus exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. BMC Pulm Med 2012;12:28.
233. Ramamurthy B, Hook P, Jones AD, Larsson L. Changes in myosin structure and function in response to glycation. FASEB J 2001;15:2415–22.
234. Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, et al. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. Am J Med 1991;91:371–6.
235. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. Diabetes Care 2004;27:2478–84.
236. Raviv S, Hawkins K, DeCamp M Jr, Kalhan R. Lung Cancer in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Respir Crit Care Med 2011;183(9):1138-46.
237. Razzaque MS, Sitara D, Taguchi T, St-Arnaud R, Lanske B. Premature aging-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin D-mediated process. FASEB J 2006;20:720–2.

238. Reijmer YD, van den Berg E, Dekker JM, et al. The metabolic syndrome, atherosclerosis and cognitive functioning in a non-demented population: the Hoorn Study. Atherosclerosis 2011;219:839–45.
239. Remels A, Schrauwen P, Broekhuizen R et al. Peroxisome proliferator-activated receptor expression is reduced in skeletal muscle in COPD. Eur Respir J 2007;30(2):245-52.
240. Richardson RS, Leek BT, Gavin TP, et al. Reduced mechanical efficiency in chronic obstructive pulmonary disease but normal peak V'O2 with small muscle mass exercise. Am J Respir Crit Care Med 2004;169:89–96.
241. Rodriguez-Roisin R, Llufriu S. White and Gray Matter Impairment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Whats the Matter? Am J Respir Crit Care Med 2012;186:207-8.
242. Rodrıguez-Roisin R, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease. Proc Am Thorac Soc 2008;5:842–7.
243. Romme EA, Rutten EP, Smeenk FW, et al. Vitamin D status is associated with bone mineral density and functional exercise capacity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Med 2013;45(1):91-6.
244. Rubin M, Schwartz A, Kanis J, Leslie W. Osteoporosis Risk in Type 2 Diabetes Patients. Expert Rev Endocrinol Metab 2013;8(5):423-5.
245. Rubinsztajn R, Chazan R. [Mortality and comorbidity in hospitalized chronic obstructive pulmonary disease patients.] Pneumonol Alergol Pol 2011;79:343–6.
246. Saler T, Cakmak G, Saglam ZA, Ataoglu E, Yesim Erdem T, Yenigun M. The assessment of pulmonary diffusing capacity in diabetes mellitus with regard to microalbuminuria. Intern Med 2009;48:1939–43.
247. Scano G, Seghieri G, Mancini M, et al. Dyspnoea, peripheral airway involvement and respiratory muscle effort in patients with type I diabetes mellitus under good metabolic control. Clin Sci (Lond) 1999;96:499–506.
248. Scaramuzza AE, Morelli M, Rizzi M, et al. Impaired diffusing capacity for carbon monoxide in children with type 1 diabetes: is this the first sign of longterm complications? Acta Diabetol 2012;49:159–64.
249. Schelini K, Tanni S, Zamuner A et al. The influence of metabolic syndrome in mortality rate of COPD patients: A five years follow up study. ERJ 2012;40(Suppl 56):81s.
250. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. Osteoporos Int 1998;8:261–7.
251. Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'Assié A, Haber P, Schernthaner G. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic longterm control and to incipient diabetic nephropathy. Nephron 1996;74:395–400.
252. Schnell K, Weiss CO, Lee T, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999–2008. BMC Pulm Med 2012;12:26.
253. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. Am Rev Respir Dis 1993;147:1151–6.
254. Schou L, Ostergaard B, Rasmussen LS, et al. Cognitive dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease—a systematic review. Respir Med 2012;106:1071-81.
255. Schrauder MG, Fasching PA, Haberle L, et al. Diabetes and prognosis in a breast cancer cohort. J Cancer Res Clin Oncol 2011;137:975–83.
256. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, diabetes, and ethnicity in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes Care 2004;27:2813–8.
257. Sekine Y, Yamada Y, Chiyo M et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and tumor recurrence in patients with stage IA lung cancer after complete resection. Ann Thorac Surg 2007;84(3):946-50.
258. Seymour JM, Spruit MA, Hopkinson NS, et al. The prevalence of quadriceps weakness in COPD and the relationship with disease severity. Eur Respir J 2010;36:81–8.
259. Shaheen SO, Jameson KA, Robinson SM et al. Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. Thorax 2011;66(8):692-8.
260. Shim TS, Lee JH, Kim SY et al. Cerebral Metabolic Abnormalities in COPD Patients Detected by Localized Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. Chest 2001;120(5):1506-13.
261. Shrikrishna D, Patel M, Tanner RJ, et al. Quadriceps wasting and physical inactivity in patients with COPD. Eur Respir J 2012;40:1115–22.
262. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, et al. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. Chest 2005;128:2068–75.
263. Sin DD, Man JP, Man SF. The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. Am J Med 2003;114:10–4.

264. Singh B, Mielke M, Parsaik A et al. A Prospective Study of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Risk of Mild Cognitive Impairment. JAMA Neurol 2014;71(5):581–8.
265. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM et al. Chronic obstructive pulmonary disease and association with mild cognitive impairment: the Mayo Clinic Study of Aging. Mayo Clin Proc 2013;88(11):1222-30.
266. Song Y, Klevak A, Manson JE, et al. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and type 2 diabetes in the Women's Health Study. Diabetes Res Clin Pract 2010;90:365–71.
267. Song Y, Qi H, Wu C. Effect of 1,25-(OH)2D3 (a vitamin D analogue) on passively sensitized human airway smooth muscle cells. Respirology 2007;12:486–94.
268. Stanciu S, Marinescu R, Iordache M, Dumitrescu S, Mureşan M, Bogdan MA. Are systemic inflammatory profiles different in patients with COPD and metabolic syndrome as compared to those with COPD alone? Rom J Intern Med 2009;47(4):381-6.
269. Stein KB, Snyder CF, Barone BB, et al. Colorectal cancer outcomes, recurrence, and complications in persons with and without diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Dig Dis Sci 2010;55:1839–51.
270. Stewart R, Hirani V. Relationship between vitamin D levels and depressive symptoms in older residents from a national survey population. Psychosom Med 2010;72:608-12.
271. Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. Diabet Med 1999;16:93–112.
272. Stroder J, Kasal P. Evaluation of phagocytosis in rickets. Acta Paediatr Scand 1970;59:288-92.
273. Swallow EB, Reyes D, Hopkinson NS, et al. Quadriceps strength predicts mortality in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2007;62:115–20.
274. Tanni S, Zamuner A, Schelini K. Triglycerides are associated with five-year mortality in COPD patients. Eur Respir J 2012;40(Suppl. 56):76s.
275. Taylor AE, Finney-Hayward TK, Quint JK, et al. Defective macrophage phagocytosis of bacteria in COPD. Eur Respir J 2010;35:1039–47.
276. Terzano C, Conti V, Di Stefano F, et al. Comorbidity, hospitalization, and mortality in COPD: results from a longitudinal study. Lung 2010;188:321–9.
277. Thompson CH, Davies RJ, Kemp GJ, Taylor DJ, Radda GK, Rajagopalan B. Skeletal muscle metabolism during exercise and recovery in patients with respiratory failure. Thorax 1993;48:486–90.
278. Tiengo A, Fadini GP, Avogaro A. The metabolitic syndrome, diabetes and lung function. Diabetes metab 2008;34:447-54.
279. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014 [accessed 2015 March 3].
280. Uitterlinden AG, Fang Y, Van Meurs JB, Pols HA, Van Leeuwen JP. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms. Gene 2004;338:143–56.
281. US Centers for Disease Control and Prevention (2010). Health behaviors of adults: United States, 2005-2007. Vital and Health Statistics, Series 10, Number 245, Appendix II, p. 80.
282. van den Berg E, Reijmer Y, Bresser J et al. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 2010;53(1):58–65.
283. van den Oever IA, Raterman HG, Nurmohamed MT, Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. Mediators Inflamm 2010;2010:792393.
284. van Ede L, Yzermans CJ, Brouwer HJ. Prevalence of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. Thorax 1999;54:688–92.
285. van Manen JG, Bindels PJ, IJzermans CJ, et al. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. J Clin Epidemiol 2001;54:287–93.
286. van Manen JG, Bindels PJE, Dekker FW, et al. Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. Thorax 2002;57:412–6.
287. Varlotto J, Medford-Davis LN, Recht A, et al. Confirmation of the role of diabetes in the local recurrence of surgically resected non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2012;75:381–90.
288. Verboom L, van den Borne EEM, Spruit MA, et al. Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in COPD outpatients. Eur Respir J Suppl 2008:P3374.
289. 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.
290. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with Type 1 and Type 2 diabetes – a meta-analysis. Osteoporos Int 2007;18(4):427–44.

291. Viscogliosi G, Andreozzi P, Chiriac IM, et al. Depressive symptoms in older people with metabolic syndrome: is there a relationship with inflammation? Int J Geriatr Psychiatry 2013;28(3):242-7.
292. Viscogliosi G, Andreozzi P, Chiriac IM, et al. Screening cognition in the elderly with metabolic syndrome. Metab Syndr Relat Disord 2012;10:358–62.
293. Visser M, Deeg DJ, Lips P, Longitudinal Aging Study Amsterdam. Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the longitudinal aging study amsterdam. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(12):5766–72.
294. Walsh JW, Thomashow BW. COPD and co-morbidities: results of COPD Foundation national survey. Paper presented at: COPD and comorbidities: treating the whole patient. ATS 2006 San Diego International Conference; 2006 May 19-26; San Diego, CA.
295. Walter RE, Beiser A, Givelber RJ, et al. Association between glycemic state and lung function: the Framingham Heart Study. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:911-6.
296. Wandell P. Quality of life of patients with diabetes mellitus. Scandinavian Journal of Primary Health Care 2005;23:68-74
297. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. Circulation 2008;117:503–11.
298. Wanke T, Formanek D, Auinger M, Popp W, Zwick H, Irsigler K. Inspiratory muscle performance and pulmonary function changes in insulindependent diabetes mellitus. Am Rev Respir Dis 1991;143:97–100.
299. Wannamethee SG, Shaper AG, Rumley A, et al. Lung function and risk of type 2 diabetes and fatal and nonfatal major coronary heart disease events: possible associations with inflammation. Diabetes Care 2010;33:1990-6.
300. 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;136:1039–46.
301. Weynand B, Jonckheere A, Frans A, et al. Diabetes mellitus induces a thickening of the pulmonary basal lamina. Respiration 1999;66:12–3.
302. White JE, Bullock RE, Hudgson P, Home PD, Gibson GJ. Phrenic neuropathy in association with diabetes. Diabet Med 1992;9:954–6.
303. WHO. WHO STEPwise approach to surveillance (STEPS). Geneva, World Health Organization (WHO), 2008b.
304. World Health Organisation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation. 2006 www.who.int/diabetes/publications/Definition%20and%20diagnosis%20of%20diabetes_new.pdf Date last updated: 2006. Date last accessed: Sep 29, 2013.
305. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. Am J Clin Nutr 2000;72:690-3.
306. Wright RJ. Make no bones about it: increasing epidemiologic evidence links vitamin D to pulmonary function and COPD. Chest 2005;128:3781–3.
307. Yamamoto Y, Oya J, Nakagami T, Uchigata Y. Association Between Lung Function and Metabolic Syndrome Independent of Insulin in Japanese Men and Women. Jpn Clin Med.2014; 5:1–8.
308. Yang Y, Dong J, Sun K, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. Int J Cancer 2013;132:1162-9.
309. Yeh F, Dixon AE, Marion S, et al. Obesity in adults is associated with reduced lung function in metabolic syndrome and diabetes: the Strong Heart Study. Diabetes Care 2011;34:2306–13.
310. Yeh HC, Punjabi NM, Wang NY, Pankow JS, Duncan BB, Brancati FL. Vital capacity as a predictor of incident type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. Diabetes Care 2005;28:1472–9.
311. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, et al. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. Eur Respir J 2009;34:380–6.
312. Zasloff M. Fighting infections with vitamin D. Nat Med 2006;12:388–90.
313. Zhou J, Blackburn G, Walker W. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer. Am J Clin Nutr 2007;86(3):817S-819S.
314. Zhou J, Zhang Q, Yuan X, et al. Association between metabolic syndrome and osteoporosis: a meta-analysis. Bone 2013;57(1):30-5.
315. Zhou W, Heist RS, Liu G, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage non–small-cell lung cancer patients. J Clin Oncol 2007;25:479–85.