

Zmniejszy ciężar przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (cz. II)

Reducing the burden of chronic obstructive pulmonary disease (part II)

Halina Batura-Gabryel

Katedra i Klinika Pulmonologii, Alergologii i Onkologii Pulmonologicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Zmiany ogólnoustrojowe u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc

Systemic features in chronic obstructive pulmonary disease

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 180–185

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) jest chorobą o dużym znaczeniu epidemiologicznym, zdrowotnym i społecznym. Schorzenie ma charakter przewlekłe postępujący, rozwija się stopniowo, dając nierzadko pierwsze objawy już w piątej dekadzie życia. W miarę starzenia się chorego i progresji choroby dochodzi do stopniowego pogarszania jakości życia i skracania czasu przeżycia. Ponieważ POChP jest ściśle związana z nałogiem palenia papierosów i dotyczy raczej osób starszych, często towarzyszą jej mniej lub bardziej liczne choroby innych narządów. Choroba przybiera różne postaci kliniczne i ma różnorodny przebieg naturalny [1–4].

POChP — przewlekłe zapalenie lokalne i ogólnoustrojowe, wywołujące następstwa płucne i pozapłucne

Dotychczas POChP traktowano głównie jako skutek patologicznych zmian w obrębie układu oddechowego, prowadzących do postępującej, słabo odwracalnej obturacji. Aktualna definicja choroby zwraca uwagę na fakt, że patogeniza POChP jest

związana z charakterystycznym nieprawidłowym, przewlekłym procesem zapalnym. Zapalenie wywołuje skutki lokalne w obrębie układu oddechowego oraz skutki systemowe (zmiany pozapłucne). Trzecia składowa wpływająca na obraz kliniczny i stan ogólny chorego na POChP to częstsze występowanie chorób współistniejących [1, 2, 4]. Przewlekły proces zapalny w POChP rozpoczyna się i jest podtrzymywany w miąższu płuc, a w czasie stałej progresji choroby obejmuje także inne narządy. Charakterystyczne zapalenie neutrofilowe to odpowiedź na składniki dymu tytoniowego i inne szkodliwe gazy lub pyły. Obejmuje takie procesy, jak: aktywacja i zwiększenie liczby neutrofilów, makrofagów, limfocytów T (z przewagą CD 8+), komórek dendrytycznych, wzrost stężenia cytokin prozapalnych (między innymi LB4, TNF- α , IL-8, IL-6), pojawienie się wykładników stresu oksydacyjnego. Cytokiny prozapalne są siłą napędzającą i podtrzymującą zapalenie [1, 2, 4, 5].

Zmiany pozapłucne obserwuje się już w umiarkowanym stadium choroby. Pogłębiają się wraz z obniżaniem się FEV₁ i rozwojem inwalidztwa oddechowego. W trakcie badań klinicznych

Adres do korespondencji: prof. UM dr hab. med. Halina Batura-Gabryel, ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań, tel./faks: (061) 841 70 61, e-mail: halinagabryel@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 21.01.2009 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

wykazano między innymi, że stężenie białka CRP i TNF- α we krwi jest znacząco wyższe u chorych na POChP w porównaniu z grupą osób zdrowych. Stężenie to wzrasta wraz z rozwojem choroby i jest istotnie wyższe w ciężkim i bardzo ciężkim stadium POChP w porównaniu ze stadium łagodnym i umiarkowanym. Trwa dyskusja dotycząca patogenetycznych czynników wpływających na współwystępowanie wielu chorób przewlekłych z POChP. Uznaje się przede wszystkim rolę wieku chorych, palenia tytoniu, przewlekłego procesu zapalnego i wieloczynnikowej interakcji prowadzącej do zmian ogólnoustrojowych i niektórych chorób współistniejących z POChP. Wśród innych czynników wpływających na relację POChP — choroby współistniejące wymienia się także polipragmatyzm i interakcje lekowe, zaniedbania w rozpoznawaniu, monitorowaniu i leczeniu chorób współwystępujących [6, 7].

W badaniach klinicznych stwierdzono wzrost stężenia CRP we krwi chorych na POChP i ujemną korelację między CRP a wynikami testu 6-minutowego chodu [8]. Wzrost stężenia mediatorów zapalenia, w tym na przykład cytokin TNF- α , IL-6 i wolnych rodników tlenowych, może pośredniczyć w powstawaniu zmian skutków ogólnoustrojowych. Systemowy stres oksydacyjny i cytokiny prozapalne mają znaczący wpływ na pojawianie się objawów pozapłucnych oraz powstawanie i przebieg naturalny chorób współistniejących z POChP. W patogeniezie niektórych zmian ogólnoustrojowych mają udział TNF- α , IL-6, wolne rodniki tlenowe i CRP [2, 9–11]. Przypuszcza się, że ważnym elementem zapalenia systemowego jest polimorfizm receptora TNF- α , prawdopodobnie związany z nasileniem się ciężkości POChP. Stężenie CRP ma wzrastać na skutek bezpośredniego oddziaływania TNF- α i innych cytokin. Wzrost stężenia CRP i fibrynogenu ma mieć zasadnicze znaczenie w patogeniezie chorób sercowo-naczyniowych. Uwalniane w trakcie procesu zapalnego reaktywne rodniki tlenowe mogą zwiększać prawdopodobieństwo wystąpienia zarówno chorób sercowo-naczyniowych, jak i zespołu metabolicznego, cukrzycy czy osteoporozy [6, 11–13].

Na patogeniezie zmian płucnych i systemowych w POChP ma również wpływ hipoksja tkankowa. Wzrost stężenia TNF- α i jego receptorów w POChP ma korelować z nasileniem hipoksemii. Niektórzy sugerują, że hipoksemia tętnicza jest związana z aktywacją układu TNF- α *in vivo* [9]. Wyniki pewnych badań wskazują na prawdopodobieństwo istnienia antyelastynowej reakcji autoimmunologicznej u palących z rozedmą płuc. Wykazano obecność przeciwciał antyelastynowych i aktywację odpo-

wiedzi immunologicznej Th-1, które korelowały z ciężkością rozedmy płuc. Ogólnoustrojowy proces autoimmunologiczny ma obejmować także naczynia wieńcowe i skórę [5, 14, 15].

U chorych na POChP wzrasta ryzyko chorób sercowo-naczyniowych, które koreluje ze wzrostem stężenia białka CRP. Zapalenie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, osteoporozy, złamań kostnych, infekcji oddechowych, lęku/depresji, cukrzycy, zaburzeń snu, anemii i innych chorób. Niektóre elementy patogenetyki tych procesów oraz ich interakcji nadal pozostają niewyjaśnione [10, 12, 16].

Zmiany pozapłucne i choroby współistniejące u chorych na POChP

W ostatnim czasie coraz więcej uwagi poświęca się zmianom ogólnoustrojowym występującym u chorych na POChP. Następstwa układowe pozapłucne i choroby współistniejące wpływają na stan ogólny chorego i na przebieg naturalny POChP. Istnieją również relacje odwrotne — POChP wpływa na występowanie i przebieg innych chorób istniejących u chorego. Znajomość zmian ogólnoustrojowych jest istotna w praktyce klinicznej i powinna zmienić podejście praktyczne do tej choroby na bardziej holistyczne niż dotychczas [3–5, 12]. W tabeli 1 umieszczono najczęściej spotykane pozapłucne manifestacje POChP.

Pod pojęciem chorób współistniejących z POChP rozumiemy inne przewlekłe stany medyczne występujące u chorych z tym rozpoznaniem [17]. Ich częstość jest znaczna w populacji POChP, między innymi ze względu na profil wiekowy chorych, wśród których dominują osoby starsze. Według van Weel i wsp. w grupie osób powyżej 65. roku życia

Tabela 1. Najważniejsze pozapłucne manifestacje POChP

Table 1. The most important extrapulmonary manifestations of chronic obstructive pulmonary disease

- zaburzenia stanu odżywienia
- zmniejszenie masy i osłabienie mięśni szkieletowych
- zaburzenia ze strony układu nerwowego (zaburzenia ze strony autonomicznego układu nerwowego u chorych z utratą dobowego rytmu wydzielania leptyny, metabolizmu mózgowego spowodowane hipoksją, zaburzenia snu, stany lękowe i depresyjne — w ich patogeniezie mogą odgrywać rolę cytokiny prozapalne)
- zmiany w układzie krążenia (np. wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych związany z f-CRP)
- osteoporoza
- zaburzenia endokrynologiczne (np. niskie stężenie testosteronu, hormonu wzrostu, leptyny, insulinooporność)
- przewlekła anemia normobarwliwa i normocytarna

u 25% badanych rozpoznawano dwie choroby (wśród najczęstszych była POChP), a 17% miało trzy i więcej chorób jednocześnie. U osób powyżej 75. roku życia odsetki te wynosiły odpowiednio 45 i 25% [18]. Na podstawie badań van Manen i wsp. na grupie ponad 1100 chorych powyżej 40. roku życia z obturacją potwierdzoną spirometrycznie stwierdzono, że u ponad 2/3 chorych występowały dwie (lub więcej) choroby współistniejące. Odsetek chorych z większą liczbą chorób współistniejących wzrastał wraz ze zmniejszaniem się FEV₁. W badanej grupie najczęściej występowały: choroby narządu ruchu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia snu, choroby serca, zapalenie zatok przynosowych, migrena, depresja, zawroty głowy, choroba wrzodowa, rak, miażdżyca, choroby tarczycy, cukrzyca oraz choroby pęcherza moczowego [19]. Tabela 2 przedstawia najczęściej spotykane choroby współistniejące z POChP [5, 12, 16–21].

Zaburzenia stanu odżywienia

Kacheksja i zaburzenia funkcji mięśni szkieletowych należą do najczęściej występujących zmian pozapłucnych obserwowanych u chorych na POChP. W tej grupie chorych dochodzi do specyficznych zaburzeń stanu odżywienia (kacheksji), charakteryzujących się utratą beztłuszczowej masy ciała (FFM, *fat free mass*), przy względnym zatrzymaniu masy tłuszczowej (FM, *fat mass*) [22, 23].

Częstość występowania zaburzeń stanu odżywienia zależy od stopnia zaawansowania choroby i wzrasta wraz z jej progresją od 10–15% chorych we wcześniejszych stadiach choroby do nawet 80% u chorych z przewlekłym sercem płucnym i niewydolnością oddechową. Patogeneza specyficznej utraty masy ciała u chorych na POChP nie została dotychczas wyjaśniona. Wśród przyczyn tego zjawiska wymienia się zaburzenia równowagi energetycznej, metabolizmu białek, lipidów, przemian mięśniowych. Rokowanie u chorych z kachekcją jest znacznie gorsze niż u chorych z dobrym stanem odżywienia [4, 5, 10, 17, 22–26].

Dysfunkcja mięśniowo-szkieletowa

U chorych na POChP dochodzi do zmniejszenia masy mięśniowej i osłabienia mięśni szkieletowych. Patomechanizm zaburzeń obejmuje zmiany anatomiczne mięśni (zaburzony skład włókien mięśniowych, atrofia) oraz ich zaburzenia funkcjonalne (zaburzenia aktywności enzymów). Ocena materiału biopsyjnego pobranego z mięśni szkieletowych wykazała zmniejszoną liczbę mitochondriów u chorych na POChP [27]. Dysfunkcja mitochondrialna występuje szczególnie często u chorych na POChP z niskim wskaźnikiem masy ciała (BMI, *body mass index*) [28]. We wczesnym okresie POChP najważniejszym czynnikiem katabolicznym jest redukcja aktywności mięśni wtórna do dusz-

Tabela 2. Choroby współistniejące z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [5, 12, 17–22]

Table 2. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease

Przykłady najczęściej spotykanych chorób współistniejących z POChP (% chorych na POChP wg dostępnych danych)

Grupa chorób	Poszczególne choroby
Choroby sercowo-naczyniowe (13–65%)	Choroba wieńcowa, nadciśnienie (18–52%), migotanie przedsionków i tachykardia przedsionkowa, inne arytmie, zawał serca, nagła śmierć sercowa, udar mózgu, obwodowa miażdżyca naczyń
Choroby układu oddechowego	Niewydolność oddechowa, astma, alergia, zapalenie płuc, zatorowość płucna, choroby naczyniowe płuc, infekcje oddechowe, nieżyt nosa, zapalenie zatok przynosowych
Nowotwory złośliwe	Rak płuca (6–18%), inne nowotwory klatki piersiowej
Zaburzenia metaboliczne	Zespół metaboliczny, cukrzyca (2–15%), hiperlipidemia, otyłość
Zaburzenia psychiczne	Depresja (do 60%), lęk (8–67%)
Choroby przewodu pokarmowego (15–62%)	Choroba wrzodowa, GERD (57%), drożdżakowe zapalenie przełyku (u osób starszych)
Choroby kostno-stawowe	Złamania kostne (24–28%), zapalenie stawów (22–70%), osteoporoza (32–68%), osteopenia
Kacheksja	10–80% chorych zależnie od stadium POChP
Dysfunkcja mięśniowo-szkieletowa	
Choroby oczu	Zaćma, jaskra
Inne	Pogorszenie jakości życia, anemia (8–13%), migreny, inne

ności. W późnych stadiach choroby przyczyną osłabienia mięśni jest redukcja syntezy białek i prawdopodobnie wzmożona proteoliza na skutek bardzo istotnie zmniejszonej aktywności ruchowej chorego, ujemnego bilansu energetycznego, przewlekłego procesu zapalnego, hipoksemii, obniżenia stężenia hormonów anabolicznych i prawdopodobnie insulinooporności. Opisuje się między innymi znaczenie apoptozy mięśni szkieletowych oraz nasilony rozpad protein mięśniowych [29]. Konsekwencją zachodzących procesów patofizjologicznych jest osłabienie mięśni, zmniejszenie tolerancji wysiłku oraz pogorszenie jakości życia [4–5, 10, 17, 23].

Choroby sercowo-naczyniowe u chorych na POChP

U chorych na POChP w krążeniu płucnym obserwuje się zaburzenia funkcji śródbłonna naczyń związane przyczynowo z przewlekłym procesem zapalnym, podobne do tych, które stwierdza się w innych naczyniach (wieńcowych, nerkowych) w przebiegu chorób sercowo-naczyniowych, prowadzące w końcowych okresach POChP do serca płucnego i niewydolności prawokomorowej [29, 30]. POChP zwiększa dwu-, trzykrotnie ryzyko zachorowania na choroby sercowo-naczyniowe (związane z zapaleniem ogólnoustrojowym odzwierciedlanym przez czynniki prozapalne, np. f-CRP). Zaobserwowano też większą częstość hospitalizacji oraz zgonów u osób chorujących jednocześnie na choroby sercowo-naczyniowe i POChP (POChP jest czynnikiem predykcyjnym). Stwierdzono, że u osób z POChP powyżej 65. roku życia zgon następuje najczęściej z powodów sercowo-naczyniowych [5, 10, 19, 30–31]. Przypuszcza się, że jedną z niezależnych przyczyn częstego występowania tych chorób w POChP ma być sztywność naczyń, której obecność potwierdzono zarówno u chorych z chorobami sercowo-naczyniowymi, jak i w rozedmie płuc (istnieje zależność między sztywnością naczyń a zaawansowaniem rozedmy w POChP) [31–32].

Rak płuca

Rak płuca jest przyczyną zgonu 7–38% chorych na POChP [5, 33]. Ryzyko wystąpienia raka płuca wiąże się głównie ze skutkami palenia tytoniu. POChP jest niezależnym czynnikiem ryzyka raka płuca. Istnieje odwrotna korelacja między postępowaniem zaburzeń obturacyjnych oskrzeli a ryzykiem raka płuca. Jest ono 1,4–2,7 razy większe w stadium I POChP, 2,8 razy większe w stadium II i 4,4 razy większe w stadium III i IV [5, 17, 33]. Zaobserwowano też, że ryzyko zgonu chorych na raka

płuca jest 3,9–4,4 razy większe u chorych z najniższymi parametrami funkcji płuc, niezależnie od palenia tytoniu [34]. Nadal do wyjaśnienia pozostaje pytanie o patomechanizm zwiększonego ryzyka zachorowania na raka płuca u chorych na POChP (oprócz skutków palenia tytoniu) [17].

Osteoporoza

Najważniejszymi czynnikami ryzyka wystąpienia osteoporozy u chorych na POChP są palenie tytoniu, przewlekły ogólnoustrojowy proces zapalny, czynniki genetyczne, niskie BMI i zmiany w składzie masy ciała (redukcja masy mięśniowej), zaburzenia metabolizmu mięśni, prawdopodobnie insulinooporność, hipogonadyzm, zmniejszona aktywność ruchowa chorego, na przykład wskutek nasilającej się duszności, oraz leczenie za pomocą glikokortykosteroidów [35].

Zaburzenia psychiczne

Choć nadal trwa dyskusja na temat częstości występowania lęku/depresji, już wiadomo, że zaburzenia te spotykamy bardzo często u chorych na POChP (depresja — do 60% chorych, lęk — 8–67%). U palących chorych z astmą oskrzelową lub z POChP ryzyko wystąpienia depresji jest 3,52 razy większe (95% CI 2,04–6,07) w porównaniu z niepalącymi [36]. Współistnienie zaburzeń lękowych z chorobą układu oddechowego subiektywnie nasila jej objawy, przede wszystkim duszność czy kaszel [36, 37]. Lęk i depresja są związane z gorszą prognozą czasu przeżycia w POChP. Wśród przyczyn somatycznych najważniejsze to stale nasilająca się duszność ze stopniowym narastającym ograniczeniem aktywności fizycznej, nadmierna przewlekła aktywacja cytokin pozapalnych, niedotlenienie związane z niewydolnością oddechową, chorobami sercowo-naczyniowymi i niedokrwistością. Z innych przyczyn istotne są predyspozycja genetyczna oraz działania niepożądane leków, na przykład steroidów systemowych. Najważniejsze przyczyny psychologiczno-społeczne to duszność prowadząca do izolacji społecznej, stałe, stopniowe pogarszanie się jakości życia, niezdolność do pełnienia ról społecznych, brak nadziei na poprawę, zła sytuacja materialna chorego i jego rodziny [36, 38].

Zespół metaboliczny i cukrzyca typu 2

Zapalenie systemowe może odpowiadać za zwiększone ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 u chorych na POChP. U pacjentów z cukrzycą typu 2 obserwowano wzrost stężenia TNF- α , IL-6 i CRP

we krwi, które są także czynnikami ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych u mężczyzn i kobiet [5, 17, 39]. U palących tytoń (25 papierosów/dzień) występuje 1,9 razy większe ryzyko zachorowania na cukrzycę. Cukrzyca może być traktowana jako niezależny czynnik ryzyka pogarszania się funkcji płuc, szczególnie u chorych z otyłością i insulinoopornością. U otyłego palacza obserwuje się wysokie ryzyko zgonu. W tej grupie chorych z POChP obserwujemy zwykle jedną lub więcej cech zespołu metabolicznego [17].

Przewlekła anemia

Anemia w chorobie przewlekłej (ACD, *anemia of chronic disease*) z przewlekłym niskim stężeniem krążącej hemoglobiny jest związana z zaburzeniami immunologicznymi w przebiegu przewlekłego procesu zapalnego w wielu chorobach o podłożu zapalnym, także w POChP i w przewlekłej niewydolności serca. Przyczynami są nieleczona hipoksemia oraz oddziaływanie POChP na hematopoezę. Czynniki wpływające na występowanie tych zaburzeń w POChP to: palenie tytoniu, inne choroby tytoniowozależne, niedożywienie i ogólnoustrojowy proces zapalny. Objawami anemii jest zmęczenie (u połowy chorych na POChP) i duszność. W grupie chorych z POChP i z anemią znacznie częściej obserwowano także inne choroby współistniejące, takie jak cukrzyca, choroby nerek czy marskość wątroby [4, 5, 17, 40–43].

Podsumowanie

Aktualny pogląd na POChP charakteryzuje się holistycznym podejściem do diagnostyki i leczenia tej choroby. Obecnie uważa się, że:

- POChP to choroba stale postępująca, przebiegająca z okresowymi zaostrzeniami, przyspieszającymi jej progresję;
- obserwuje się zmienność i różnorodność przebiegu naturalnego choroby między poszczególnymi pacjentami oraz w czasie u tego samego chorego;
- indywidualny przebieg kliniczny POChP zależy od nasilenia objawów ze strony układu oddechowego, zmian pozapłucnych i chorób współistniejących oraz od wzajemnych relacji między tym elementami, a nie wyłącznie od zaburzeń drożności drzewa oskrzelowego;
- POChP może przyspieszać progresję chorób współistniejących;
- diagnoza, ocena ciężkości POChP oraz charakterystyka stanu klinicznego chorego powinny obejmować, oprócz pomiaru funkcji płuc, tak-

że nieinwazyjną ocenę funkcji sercowo-naczyniowych, metabolicznych, ocenę psychologiczną oraz badanie krążących markerów zapalenia, na przykład CRP;

- optymalne leczenie POChP powinno z jednej strony przeciwdziałać następstwom płucnym, z drugiej — dążyć do przerywania łańcucha pozapłucnych skutków tej choroby, należy również starannie diagnozować i leczyć choroby współistniejące;
- konieczne jest opracowanie standardów postępowania u chorych z POChP i z innymi chorobami przewlekłymi przez interdyscyplinarny zespół ekspertów;
- POChP jako choroba ogólnoustrojowa stanowi wyzwanie dla systemu opieki zdrowotnej, nieprzystosowanego do leczenia opisywanych chorób.

Piśmiennictwo

1. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A. i wsp. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD Executive Summary. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 532–555.
2. Agusti A.G.N. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir. Med.* 2005; 99: 670–682.
3. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano J.B., Agusti A.G. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 1245–1257.
4. Batura-Gabryel H., Kamińska-Kuźnar B. Nowe spojrzenie na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) — problem chorób współistniejących. *Przew. Lek.* 2007; 3: 98–101.
5. Fabbri L.M., Luppi F., Beghe B., Rabe K.F. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 204–212.
6. Sevenoaks M.J., Stockley R.A. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity — a common inflammatory phenotype? *Respir. Res.* 2006; 7: 70.
7. Redelmeier D.A., Tan S.H., Booth G.L. The treatment of unrelated disorders in patients with chronic medical diseases. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1516–1520.
8. Pinto-Plata V.M., Müllerova H., Toso J.F. i wsp. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. *Thorax* 2006; 61: 23–28.
9. Takabatake N., Nakamura H., Abe S. i wsp. The relationship between chronic hypoxemia and activation of the Tumor Necrosis Factor- α System in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 1179–1184.
10. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
11. Fabbri L.M., Rabe K.F. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797–799.
12. Batura-Gabryel H. Wpływ POChP na choroby współistniejące. *Terapia* 2008; 9: 72–75.
13. Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–580.
14. Lee S.H., Goswami S., Grudo A. i wsp. Anti-elastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. *Nat. Med.* 2007; 13: 567–569.
15. Agusti A., MacNee W., Donaldson K., Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? *Thorax* 2003; 58: 832–834.
16. Similowski T., Agusti A.G., MacNee W., Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 390–396.
17. Chatila W.M., Thomashow B.M., Minai O.A., Criner G.J., Make B.J. Comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc. Am. Thorac Soc.* 2008; 5: 549–555.

18. van Weel C. Chronic diseases in general practice: the longitudinal dimension. *Eur. J. Gen. Pract.* 1996; 2: 17–21.
19. van Manen J.G., Bindels P.J., Ijzermans C.J. i wsp. Prevalence of comorbidity in patients with chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J. Clin. Epidemiol.* 2001; 54: 287–293.
20. Viegi G., Pistelli F., Sherrill D.L., Maio S., Baldacci S., Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 993–1013.
21. Antonelli Incalzi R., Fuso L., De Rosa M. i wsp. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1997; 10: 2794–2800.
22. Soler J.J., Sanchez L., Roman P. i wsp. Prevalence of malnutrition in outpatients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Arch. Bronchopneumonol.* 2004; 40: 250–258.
23. Kuźnar-Kamińska B., Batura-Gabryel H., Brajer B., Kamiński J. Ocena zaburzeń stanu odżywienia chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2008; 5: 327–333.
24. Schols A.M., Buurman W.A., Staal van den Brekel A.J., Dentener M.A., Wouters E.F. Evidence for a relation between metabolic derangements and increased levels of inflammatory mediators in a subgroup of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 819–824.
25. Creutzberg E.C., Wouters E.F., Vanderhoven-Augustin I.M., Dentener M.A., Schols A.M. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162: 1239–1245.
26. Wouters E.F. Nutritional abnormalities and supplementation in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin. Chest Med.* 2000; 21: 753–762.
27. Gosker H.R., Hesselink M.K., Duimel H., Ward K.A., Schols A.M. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 73–79.
28. Rabinovich R.A., Bastos R., Ardite E. i wsp. Mitochondrial dysfunction in COPD patients with low body mass index. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 643–650.
29. Sidney S., Sorel M., Quesenberry C.P., DeLuise C., Lanes S., Eisner M.D. COPD and Incident Cardiovascular Disease Hospitalizations and Mortality: Kaiser Permanent Care Program. *Chest* 2005; 128: 2068–2075.
30. Anthonisen N.R., Connett J.E., Enright P.L., Manfreda J. Lung Health Study Research Group: Hospitalization and mortality in the Lung Health Study. *Am. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166: 333–339.
31. Maclay J.D., McAllister D.A., MacNee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12: 634–641.
32. McAllister D.A., Maclay J.D., Mills N.L. i wsp. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 176: 1208–1214.
33. Mannino D.M., Aguayo S.M., Petty T.L., Redd S.C. Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 1475–1480.
34. Lange P., Nyboe J., Appleyard M., Jansen G., Schnohr P. Ventilatory function and chronic mucous hypersecretion as predictors of death from lung cancer. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141: 613–617.
35. Ionescu A.A., Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 64–75.
36. Hill K., Geist R., Goldstein R.S., Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 667–677.
37. Mikkelsen R.J., Middelboe T., Pisinger C., Stage K.B. Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *A Rev. Nordic J. of Psychiatry*, 2004; 58: 65–70.
38. Jaracz J. Depresja i lęk w przewlekłych chorobach płuc. *Przewodnik Lekarza* 2007 supl. 1: 139–141.
39. Baker E.H., Janaway C.H., Philips B.J. i wsp. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 284–289.
40. Cote C., Zilberberg M.D., Mody S.H. i wsp. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 923–929.
41. John M., Hoernig S., Doehner W., Okonko D.D., Witt C., Anker S.D. Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 2005; 127: 825–829.
42. Mannino D.M., Shorr A.F., Doyle J.J. i wsp. Prevalence of anemia in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac Soc.* 2006; 3: A615.
43. Similowski T., Agusti A.G., MacNee W., Schonhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 27: 390–399.