

CZU: 616.24-007.271-036.12-06

<https://doi.org/10.52692/1857-0011.2021.1-69.33>

CO-MORBIDITĂȚILE ÎN BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ (REVISTA LITERATURII)

**Ecaterina STAVILA^{1,2}, Victor BOTNARU¹, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
Doina RUSU^{1,2}, dr. în șt. med., conf. univ., Alexandru CORLĂȚEANU¹, dr. hab. în șt. med., conf. univ.**

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, R. Moldova,

²IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Chișinău, R. Moldova

e-mail: ecaterina.stavila93@gmail.com

Rezumat

Bronhopneumopatia cronică obstructivă (BPOC) reprezintă o afecțiune pulmonară caracterizată prin obstrucție ireversibilă a căilor respiratorii. Implicarea sistemică la pacienții cu BPOC, precum și interacțiunile dintre BPOC și comorbiditățile sale, justifică descrierea sindromului inflamator sistemic cronic. Majoritatea pacienților cu BPOC au cel puțin o condiție comorbidă, care complică și mai mult evoluția și managementul bolii. Cele mai comune comorbidități întâlnite în asociere cu BPOC sunt bolile cardiovasculare, cancerul pulmonar, osteoporoza, cașexia, anxietatea și depresia, diabetul zaharat, sindromul metabolic, refluxul gastro-esofagian (BRGE), bronșiectazii, sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO). Diagnosticul și evaluarea severității BPOC pot fi dificile în prezența afecțiunilor comorbide, astfel că evaluarea funcției pulmonare, funcției cardiovasculare și metabolice, la fel și nivelului markerilor inflamatori circulanți (proteina C reactivă, fibrinogenul), ar putea contribui la stabilirea certă a conceptului clinic. Prezența comorbidităților nu ar trebui să modifice tratamentul BPOC, iar comorbiditățile ar trebui tratate conform standardelor obișnuite, indiferent de prezența BPOC. Când BPOC face parte dintr-un plan de îngrijire multimorbidă, trebuie să se acorde atenție pentru a asigura simplitatea tratamentului și pentru a minimiza polipragmazia. Aceasta revistă a literaturii reflectă o prezentare generală a comorbidităților BPOC, precum și a impactului acestora asupra calității vieții și prognosticului.

Cuvinte-cheie: bronhopneumopatia cronică obstructivă, BPOC, comorbidități, multi-morbidități, sindrom inflamator sistemic cronic.

Summary. Chronic obstructive disease and comorbidities (literature review)

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a pulmonary disease characterized by irreversible airway obstruction. Systemic involvement of COPD, as well as interactions between COPD and its comorbidities justify the description of chronic systemic inflammatory syndrome. Most patients with COPD have at least one comorbid condition that further complicates the development and management of the disease. The most common comorbidities encountered in association with COPD are cardiovascular diseases, lung cancer, osteoporosis, cachexia, anxiety and depression, diabetes mellitus, metabolic syndrome, gastro-esophageal reflux (GERD), bronchiectasis, obstructive sleep apnea (OSA). Diagnosis and assessment of COPD severity can be difficult in the presence of comorbid conditions, so assessment of lung, cardiovascular and metabolic function, as well as the level of inflammatory circulating markers (C-reactive protein, fibrinogen), could help to establish the clinical concept. The presence of comorbidity should not change the treatment of COPD, and comorbidity should be treated according to normal standards, regardless of the presence of COPD. When COPD is part of a multi-morbidity care plan, care should be taken to ensure simplicity of treatment and to minimize polypharmacy. This review article of literature reflects an overview of the COPD comorbidities, as well as their influence on the quality of life and prognosis.

Key-words: chronic obstructive pulmonary disease, COPD, co-morbidities, multi-morbidities, chronic systemic inflammatory syndrome.

Резюме. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания (обзор литературы)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – это легочное заболевание, характеризующееся необратимой обструкцией дыхательных путей. Системный характер ХОБЛ, а также взаимодействие между ХОБЛ и сопутствующими заболеваниями, обосновывают выделение хронического системного воспалительного синдрома. Большинство пациентов с ХОБЛ имеют по крайней мере одно коморбидное состояние, а сопутствующая патология еще больше осложняет развитие болезни и ее лечение. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями ХОБЛ являются сердечно-сосудистые заболевания, рак легких, остеопороз, кахексия, тревожность и депрессия, сахарный диабет, метаболический синдром, гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭРБ), бронхоэктатическая болезнь, синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). Диагностика и оценка тяжести ХОБЛ может быть затруднена наличием коморбидных состояний, по-этому оценка легочной, сердечно-сосудистой и метаболической функций, а также уровня

циркулирующих маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) может помочь в создании клинической концепции. Наличие сопутствующей патологии не должно приводить к изменению лечения ХОБЛ, а коморбидные состояния должны рассматриваться независимо от наличия ХОБЛ. В тех случаях, когда ХОБЛ является частью плана оказания помощи пациенту с сопутствующими заболеваниями, следует принимать меры для обеспечения простоты подходов к лечению и для сведения к минимуму полипрагмазии. Эта обзорная статья отражает литературу по коморбидным состояниям ХОБЛ, а также по их влиянию на качество жизни и прогноз.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, ХОБЛ, сопутствующие заболевания, множественные заболевания, хронический системный воспалительный синдром.

Introducere. Bronhopneumopatia cronică obstructivă este definită ca o afecțiune frecventă, care poate fi prevenită și tratată, fiind caracterizată prin simptome respiratorii persistente și prin limitarea fluxului de aer, secundar modificărilor în căile respiratorii și/sau alveole, care sunt cauzate, de obicei, de o expunere semnificativă la particule sau gaze nocive [1].

Afecțiunea, în prezent, constituie cea de a treia cauză principală de deces la nivel mondial, 90% dintre toate decesele cauzate de BPOC au loc în țările slab dezvoltate și cele în curs de dezvoltare. Din anul 2012 au fost înregistrate mai mult de 3 milioane de decese cauzate de BPOC, echivalentul a 6% din totalul deceselor [2]. De asemenea, se observă o creștere semnificativă a ratei mortalității în rândul populației de sex feminin. BPOC reprezintă o patologie subdiagnosticată la nivel global, fiind printre maladiile cu evoluție ascendentă a prevalenței în întreaga lume. Deși fumatul este cel mai bine studiat factor de risc în BPOC, studiile epidemiologice demonstrează dezvoltarea BPOC și la pacienții nefumători [3]. Expunerea pasivă la fumul de țigară contribuie de asemenea la apariția simptomelor respiratorii și bronhopneumopatiei cronice obstructive, prin supraîncărcarea plămânului cu particule și gaze inhalate. Prin urmare, fumatul prin efectele sale sistemice, vârsta pacientului, prezența altor factori necunoscuți sau coexistența acestora, substanțial pot contribui la dezvoltarea nu doar a BPOC, dar și a comorbidităților. Astfel, inflamația sistemică este calea comună potențială, care va conduce la multiple boli cronice și care poate explica prevalența înaltă a comorbidităților la același pacient [4]. Comorbiditățile cresc în număr și în severitate odată cu vârsta pacientului și au un impact major asupra calității vieții, spitalizării și nemijlocit mortalității [5].

Nu există o definiție absolută a comorbidității. Acesta poate fi pur și simplu definită ca una sau mai multe boli coexistente cu o altă boală primară de interes [6]. Bolile pot coexista la același individ din întâmplare sau prin asociere cauzală. La rândul său, asocierea cauzală poate fi explicată printr-un factor de risc comun sau prin procese patologice subiacente comparabile. Comorbiditatea ridică și alte probleme, inclusiv interacțiunile cu bolile și creșterea sarcinii simptomelor și a complexității pacienților [4].

Aceasta revistă a literaturii reflectă o prezentare generală a comorbidităților BPOC, precum și a influenței acestora asupra calității vieții și prognosticului.

Rezultate și discuții. Fumatul este cel mai cunoscut și important factor de risc în dezvoltarea BPOC [7]. Acesta induce inflamație locală la nivelul căilor respiratorii și plămânilor, cât și cea sistemică (celulară și umorală), creșterea stresului oxidativ sistemic, modificări majore la nivel endotelial, cât și a funcției vasomotorii, la fel prin elevarea concentrațiilor circulante a factorilor procoagulanți [8]. Pacienții cu BPOC, mai ales în stadiul avansat al bolii, cât și în timpul exacerbărilor, prezintă inflamație sistemică prin creșterea numărului de citokine circulante (leukotriene, interleukine-1, 6, 8 și TNF-a), chemokine și reactanții de fază acută a inflamației (fibrinogenul, proteina C reactivă) sau prin anormalități ale celulelor circulante. Sindromul inflamator persistent este asociat cu rezultate clinice mai slabe [9].

Cele mai frecvente comorbidități descrise în asociere cu BPOC sunt redate în Tabelul 1

Bolile cardiovasculare

Bolile cardiovasculare (BCV) sunt cele mai importante și frecvente comorbidități în bronhopneumopatia cronică obstructivă. BCV și BPOC au factori de risc similari precum imbatrânirea, istoricul de fumat și sedentarismul [10]. Coexistența lor se asociază cu scăderea calității vieții, dispnee progresivă și intole-

Tabelul 1

Comorbidități BPOC

<i>Boli cardiovasculare</i>
Hipertensiunea arterială, boala coronariană, insuficiența cardiacă, aritmii
<i>Boli metabolice</i>
Diabet zaharat, sindromul metabolic
Osteoporoza
Cașexia
Cancer pulmonar (cu celule mici și fără celule mici)
Disfuncții ale mușchilor scheletici
Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO)
Boala de reflux gastroesofagian (BRGE)
Depresie și anxietate

ranță la eforturi fizice, eventual un risc crescut de spitalizare cu o durată mai îndelungată și o mortalitate crescută. Cauza principală este expunerea constantă și prelungită la fumul de țigară sau la alte gaze și particule nocive, care duc la scăderea fluxului de aer și hiperinflația pulmonară din cauza diferitelor grade de obstrucție a căilor respiratorii și emfizem, precum și la inflamația sistemică, cauzând în cele din urmă disfuncție musculară scheletică, insuficiență respiratorie, și diminuarea fluxului de sânge periferic [11, 12, 13]. Nivelul crescut de inflamație sistemică în BPOC rezultă din distribuția în circulație a numeroase molecule pro-inflamatorii și, în cele din urmă, se dezvoltă sau progresează boala cardiovasculară.

Prevalența BPOC la pacienții cu insuficiență cardiacă (IC) variază între 11% și 52% în SUA și între 9% și 41% în Europa [14], în timp ce prevalența bolilor cardiace la pacienții cu BPOC variază între 14% și 33% [15]. Prevalența hipertensiunii arteriale printre pacienții cu BPOC este estimată între 28,5-64,7% [16, 17, 18], prevalența aritmiilor la pacienții cu BPOC fiind raportată la 16,6-23,3% [18, 19]. Prevalența fibrilației atriale (FA) diferă la pacienții cu limitări severe ale fluxului de aer în căile respiratorii față de cei cu obstrucție ușoară sau moderată. Pacienții cu FA și BPOC care administrează tratament îndelungat cu anticoagulante, prezintă un risc mai mare de deces față de pacienții care suferă doar de FA [20].

Diagnosticarea și tratamentul corespunzător al comorbidităților cardiace este o măsură foarte importantă în gestionarea BPOC, deoarece prognosticul în BPOC depinde de prezența BCV. Datorită fiziopatologiei și interacțiunii inflamatorii dintre BPOC și bolile cardiovasculare, prezența comorbidităților cardiace ar trebui investigată în mod activ la toți pacienții cu BPOC, atât în condiții stabile, cât și în contextul exacerbărilor.

Cancerul pulmonar

Riscul de a dezvolta cancer pulmonar este de 17,2% pentru bărbați și 11,6% pentru femei la fumători, comparativ cu 1,3% și, respectiv, 1,4% pentru nefumători [22]. Cancerul pulmonar se află pe locul doi în rândul deceselor cauzate de cancer la nivel mondial. Peste 80% dintre pacienți decedază în primul an de la diagnosticare, cu o rată de supraviețuire la 5 ani de numai 16%. Incidența este în funcție de vârstă (mai mare între 55-74 ani). Numărul deceselor cauzate de cancerul pulmonar se presupune să crească la zece milioane de decese pe an până în anul 2030 [23,24]. Printre factorii de risc în dezvoltarea cancerului pulmonar se enumeră vârsta peste 55 ani, istoricul de fumat peste 30 pachet/an, imagistic prin HRCT prezența emfizemului pulmonar, funcțional FEV1/FVC <0,7, indicele masei corporale <25 kg/m², istoric familial de cancer pulmonar [1,21]. BPOC

și cancerul pulmonar au un important și comun factor etiologic, și anume fumatul. Acțiunea carcinogenă a fumului de țigară se datorează conținutului de cancerigeni, la moment cunoscându-se mai mult de 700 de substanțe. Momentele cheie patogenetice în dezvoltarea cancerului pulmonar sunt susceptibilitatea genetică, inflamația cronică locală pulmonară, stresul oxidativ și alterarea AND-ului [23].

Osteoporoza

Osteoporoza reprezintă boala scheletului caracterizată prin compromiterea rezistenței mecanice a osului, care are ca și consecință creșterea riscului de fractură. Rezistența depinde în principal de masa osoasă și calitatea osului. Osteoporoza prezintă o problemă cu o importanță globală și a fost plasată de către OMS în lista maladiilor legate cu îmbătrânirea populației. Importanța socială a osteoporozei este apreciată prin consecințele sale – fracturile vertebrale și ale oaselor scheletului periferic condiționează creșterea îmbolnăvirii, a invalidizării și a mortalității persoanelor de vârstă înaintată și, respectiv, creșterea costurilor [25].

Osteoporoza este printre comorbiditățile sistemice majore întâlnite la pacienții cu BPOC. Deși relația cauzală și legătura moleculară dintre BPOC și osteoporoza rămân neelucidate, datele epidemiologice recente indică în mod clar că osteoporoza este foarte răspândită la pacienții cu BPOC [27]. Prevalența fracturilor vertebrale la pacienții cu BPOC a fost raportată în 24–79% [26, 28]. Valorile variază foarte mult în funcție de caracteristicile subiecților, cum ar fi vârsta, sexul și severitatea BPOC.

Factorii de risc ai osteoporozei prezenți la pacienții cu BPOC sunt redați în tabelul 2.

Excesul de corticosteroizi inhalatori (CSI) este o cauză secundară comună și stabilită a osteoporozei. Osteoporoza indusă de CSI se dezvoltă într-o manieră dependentă de dozele zilnice și apare chiar și la doze mici. Osteoporoza indusă de CSI se caracterizează în general prin formarea osoasă suprimată și riscul de fractură este parțial independent de densitatea osoasă [29]. Tratamentul osteoporozei în asociere cu BPOC va include primar schimbarea stilului de viață prin abandonarea fumatului, activitate fizică suficientă, regim alimentar sănătos [30, 31]. În ceea ce privește tratamentul farmacologic, se recomandă în primul

Tabelul 2

Factorii de risc ai osteoporozei în BPOC

Generali	Specifici
Vârsta înaintată	Sindrom inflamator sistemic
Fumatul	Disfuncție pulmonară
Indicele masei corporale (IMC) scăzut	Corticosteroizi inhalatori sau sistemici
Activitate fizică redusă	Deficit de vitamina D

rând cantități adecvate de vitamina D și aport de calciu, cu sau fără tratament antiosteoporotic [31].

Sindromul metabolic și diabetul zaharat

Sindromul metabolic definește un grup de factori de risc legați de excesul ponderal și obezitate ce sporesc riscul de apariție a afecțiunilor cardiace și altor probleme de sănătate precum diabetul zaharat și accidentul vascular cerebral [32]. Sindromul metabolic frecvent se întâlnește la persoanele cu vârsta > 60 ani. Acesta predispune persoanele afectate la inflamație sistemică și inactivitate fizică, care sunt markeri extrapulmonari relevanți ai morbidității și mortalității la pacienții cu BPOC [33]. Prevalența sindromului metabolic a fost estimată la mai mult de 30% [1]. Prevalența diabetului zaharat la pacienții cu BPOC variază între 2-37% [34]. Mecanismele diabetului zaharat în BPOC rămân încă neclare, deși o serie de căi potențiale, inclusiv inflamația, stresul oxidativ, hipoxia și hiperglicemia cronică pot oferi unele explicații [35].

Boala de reflux gastroesofagian

Prevalența bolii de reflux gastroesofagian (BRGE) în BPOC variază de la 17% la 78% [36]. Posibilele mecanisme, care pot contribui la dezvoltarea BRGE în BPOC rezultă din disfuncția gastroesofagiană, inclusiv presiunea modificată în sfincterul esofagian inferior și schimbările motilității esofagiene, implicarea respiratorie fiind din hiperinflația pulmonară severă, medicația utilizată în tratamentul BPOC. Microaspirația pulmonară din BRGE va duce la exacerbări ale BPOC [37].

Sindromul de apnee obstructivă în somn.

Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) și BPOC sunt afecțiuni respiratorii frecvent întâlnite, asociate cu morbiditate semnificativă. Aceste patologii coexistă frecvent, iar sindromul overlap este asociat cu hipoxemii și hipercapnii mai accentuate decât la pacienții cu BPOC sau SASO izolate. Sindromul de apnee obstructivă în somn (SASO) este o afecțiune, care are un impact social, medical și economic semnificativ. În majoritatea cazurilor, SASO este, deocamdată, subdiagnosticat în populația ge-

nerală. Chiar dacă SASO este o afecțiune separată, ea se poate suprapune frecvent cu BPOC. Cele două afecțiuni coexistă la aproximativ 1% din populația adultă [38]. Această suprapunere face ca afecțiunea să fie și mai complicată în ceea ce privește evaluarea, managementul și prevenirea comorbidităților și a complicațiilor ei. SASO și BPOC sunt afecțiuni cu un risc înalt pentru comorbidități cardio-metabolice cu ulterioare complicații [39]. Apneea de somn este asociată semnificativ cu vârsta înaintată, BPOC, diabetul zaharat, hipercolesterolemie, hipertensiunea arterială, infarctul miocardic, insuficiența cardiacă, angină, depresie, tulburarea de stress posttraumatic, anxietate, schizofrenia, supraponderabilitatea/obezitatea, fumatul și consumul crescut de alcool [38]. Depistarea precoce și tratamentul SASO la pacienții internați cu exacerbare de BPOC și complianți la terapia cu CPAP a fost asociată cu reducerea ratelor de reinternare în spital la 6 luni și a vizitelor în secțiile de urgență. Prin urmare, screening-ul SASO la pacienții internați cu exacerbare a BPOC trebuie încurajat, pentru a reduce probabilitatea reinternării lor în spitale [40].

Concluzii

Bronhopneumopatia cronică obstructivă reprezintă o provocare de sănătate publică continuă, cu costuri sociale și economice ridicate. Mulți pacienți decedază prematur din cauza acesteia sau a complicațiilor sale. Se presupune o creștere a incidenței în deceniile următoare din cauza expunerii continue la factori de risc ai BPOC, cat și a îmbătrânirii timpurii a populației. Fiecare pacient cu BPOC trebuie să fie evaluat pentru depistarea comorbidităților și efectelor sistemice ale BPOC, deoarece ele influențează prognosticul, dar au și impact asupra managementului maladiei. Prezența comorbidităților nu ar trebui să modifice tratamentul BPOC, iar comorbiditățile ar trebui tratate conform standardelor obișnuite, indiferent de prezența BPOC. Când BPOC face parte dintr-un plan de îngrijire multimorbidă, trebuie să se acorde atenție pentru a asigura simplitatea tratamentului și pentru a minimiza polifarmacia.

Bibliografie

1. Vogelmeier, C.F., et al., *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. 195(5): p. 557-582.
2. Lamprecht, B., et al., *COPD in never smokers: results from the population-based burden of obstructive lung disease study*.
3. Corlăteanu, A., et al., *Prevalence and burden of comorbidities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Respir Investig, 2016. 54(6): p. 387-396.
4. Cavaillès, A., et al., *Comorbidities of COPD*. Eur Respir Rev, 2013. 22(130): p. 454-75.
5. Rabe, K.F., et al., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive Summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. 176(6): p. 532-55.
6. Corlăteanu, A., et al., *From smoking to COPD--current approaches*. Pneumologia, 2016. 65(1): p. 20-3.
7. Yanbaeva, D.G., et al., *Systemic effects of smoking*. Chest, 2007. 131(5): p. 1557-66.
8. Sinden, N.J., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease: an update of treatment related to frequently associated comorbidities*. Ther Adv Chronic Dis, 2010. 1(2): p. 43-57.

9. Sin, D.D., et al., *The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature*. Chest, 2005. 127(6): p. 1952-9.
10. Laizo, A., [Chronic obstructive pulmonary disease – a review]. Rev Port Pneumol, 2009. 15(6): p. 1157-66.
11. António, C., et al., [Pulmonary obstructive chronic disease and physical exercise]. Rev Port Pneumol, 2010. 16(4): p. 649-58.
12. Pereira, A.M., et al., *Impact of combined exercise on chronic obstructive pulmonary patients' state of health*. Rev Port Pneumol, 2010. 16(5): p. 737-57.
13. Baum, C., et al., *Subclinical impairment of lung function is related to mild cardiac dysfunction and manifest heart failure in the general population*. Int J Cardiol, 2016. 218: p. 298-304.
14. Mesquita, R., et al., *What is the impact of impaired left ventricular ejection fraction in COPD after adjusting for confounders?* Int J Cardiol, 2016. 225: p. 365-370.
15. Brandsma, C.A., et al., *Induction of autoantibodies against lung matrix proteins and smoke-induced inflammation in mice*. BMC Pulm Med, 2010. 10: p. 64.
16. Freeman, C.M., et al., *Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are associated with decreased CD4+ & CD8+ T cells and increased growth & differentiation factor-15 (GDF-15) in peripheral blood*. Respir Res, 2015. 16(1): p. 94.
17. Crotty Alexander, L.E., et al., *Inflammatory Diseases of the Lung Induced by Conventional Cigarette Smoke: A Review*. Chest, 2015. 148(5): p. 1307-1322.
18. Chrysafakis, G., et al., *Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD*. Chest, 2004. 125(1): p. 71-6.
19. Barceló, B., et al., *Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking*. Eur Respir J, 2008. 31(3): p. 555-62.
20. Faner, R., et al., *Immune response in chronic obstructive pulmonary disease*. Expert Rev Clin Immunol, 2013. 9(9): p. 821-33.
21. Durham, A.L., et al., *The relationship between COPD and lung cancer*. Lung Cancer, 2015. 90(2): p. 121-7.
22. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 2011. 61(2): p. 69-90.
23. Celli, B.R., *Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: common pathogenesis, shared clinical challenges*. Proc Am Thorac Soc, 2012. 9(2): p. 74-9.
24. Dela Cruz, C.S., et al., *Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention*. Clin Chest Med, 2011. 32(4): p. 605-44.
25. *Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy*. JAMA, 2001. 285(6): p. 785-95.
26. Watanabe, R., et al., *Osteoporosis is highly prevalent in Japanese males with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function*. J Bone Miner Metab, 2015. 33(4): p. 392-400.
27. Inoue, D., et al., *COPD and osteoporosis: links, risks, and treatment challenges*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016. 11: p. 637-48.
28. Van Staa, T.P., et al., *Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy*. Arthritis Rheum, 2003. 48(11): p. 3224-9.
29. Thorin, M.H., et al., *Smoking, smoking cessation, and fracture risk in elderly women followed for 10 years*. Osteoporos Int, 2016. 27(1): p. 249-55.
30. Spruit, M.A., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. 188(8): p. e13-64.
31. Cosman, F., et al., *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*. Osteoporos Int, 2014. 25(10): p. 2359-81.
32. Alberti, K.G., et al., *Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation*. Diabet Med, 2006. 23(5): p. 469-80.
33. Watz, H., 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(4): p. 1039-1046.
34. Eckel, R.H., et al., *The metabolic syndrome*. Lancet, 2005. 365(9468): p. 1415-28.
35. Barnes, P.J., et al., *Systemic manifestations and comorbidities of COPD*. Eur Respir J, 2009. 33(5): p. 1165-85.
36. Lee, A.L., et al., *Gastroesophageal reflux disease in COPD: links and risks*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2015. 10: p. 1935-49.
37. Casanova, C., et al., *Increased gastro-oesophageal reflux disease in patients with severe COPD*. Eur Respir J, 2004. 23(6): p. 841-5.
38. Al Lawati, N.M., et al., *Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration*. Prog Cardiovasc Dis, 2009. 51(4): p. 285-93.
39. McNicholas, W.T., *Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: overlaps in pathophysiology, systemic inflammation, and cardiovascular disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. 180(8): p. 692-700.
40. Konikkara, J., et al., *Early recognition of obstructive sleep apnea in patients hospitalized with COPD exacerbation is associated with reduced readmission*. Hosp Pract (1995), 2016. 44(1): p. 41-7.