

# ХРОНИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ (МС) ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА БОЛЕСТ (ХОББ)

оригинални  
статии

Торакална Медицина  
Том IV, октомври 2012, бр.3

В. Стратев<sup>1</sup>, Й. Петев<sup>2</sup>, С. Галчева<sup>3</sup>, М. Пенева<sup>1</sup>

УМБАЛ „Св. Марина“ Варна, Клиника по Пневмология и Фтизиатрия<sup>1</sup>

ВМА-МБАЛ Варна, Клиника по Вътрешни болести<sup>2</sup>

МУ „Проф. Д-р Параскев Стоянов“ Варна, Катедра по Педиатрия<sup>3</sup>

## Резюме

**Въведение:** Хроничното възпаление е основен момент в патогенезата както на ХОББ, така и на метаболитния синдром. Двете състояния са част от така наречения хроничен възпалителен синдром.

**Цел:** Да се определи честотата на МС при пациенти с ХОББ спрямо здрави контроли и асоциацията на отделните му компоненти със спирометричните показатели и някои възпалителни маркери.

**Методи:** Проведе се трансверзално проучване тип случай-контрола с 244 участници (средна възраст  $60,5 \pm 9,5$  г.). 141 от тях бяха пациенти с ХОББ, а 103 участници без респираторни заболявания служеха като контроли. Изследвани бяха нивата на CRP и СУЕ. МС се определи по критериите на международната диабетна федерация (IDF).

**Резултати:** При пациентите с ХОББ честотата на МС възлиза на 41,8% срещу 39% в контролната група. Пациентите с ХОББ, презентиращи МС имаха сигнификантно по-високи стойности на кръвната глюкоза, систолното и диастолното артериално налягане, общия холестерол, LDL-холестерол, триглицеридите, CRP и обиколка на талията (ОТ) спрямо контролите ( $p < 0,05$  за всички).

При пациентите с МС се намери сигнификантна негативна корелация между ОТ и ФЕО1% ( $r = -0,327$ ,  $p = 0,004$ ), и положителна корелация на последния с метаболитните маркери ( $p < 0,05$ ). Възпалителните маркери СУЕ и CRP корелираха негативно с ФЕО1% ( $r = -0,424$ ,  $p < 0,0001$  за СУЕ и  $r = -0,240$ ,  $p = 0,017$  за CRP). Също така при пациентите с МС се установи силна позитивна корелация между ОТ и CRP ( $r = 0,711$ ,  $p = 0,032$ ).

**Заклучение:** Настоящото проучване показва, че МС е често срещано състояние сред пациентите с ХОББ и се асоциира с повишен възпалителен отговор. Налице е асоциация на компонентите на МС, както и на възпалителните маркери с белодробната функция.

**Ключови думи:** ХОББ, метаболитен синдром, хронично възпаление, белодробна функция

# CHRONIC INFLAMMATION AND METABOLIC SYNDROME (MS) IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

V. Stratev<sup>1</sup>, J. Petev<sup>2</sup>, S. Galcheva<sup>3</sup>, M. Peneva<sup>1</sup>

UMHAT "St. Marina" Varna, Clinic of Pneumology and Phthiisiatry<sup>1</sup>

Naval Hospital Varna – Clinic of Internal Diseases<sup>2</sup>

Medical University Varna, Department of Paediatrics<sup>3</sup>

## Abstract

**Introduction:** The chronic inflammation is a key moment in the pathogenesis of both COPD and the metabolic syndrome. The two conditions are part of the so called chronic inflammatory syndrome.

**Aim:** To assess the prevalence of MS in patients with COPD versus healthy controls and the association of its components with some spirometric and inflammatory indices.

**Methods:** We performed a cross sectional case-control study with 244 participants (mean age 60.5 ± 9.5 years). 141 were COPD patients, and 103 subjects without respiratory diseases served as a control group. We measured the activities of CRP and ESR. MS was defined using the criteria of the International Diabetic Federation (IDF).

**Results:** The prevalence of MS in COPD patients was 41.8% versus 39% percents in control group. Patients with COPD who present MS had significantly higher levels of blood glucose, systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides, CRP and waist circumference (WC) compared to the control group ( $p < 0.05$  for all).

Among the patients with MS we found a significant negative correlation between FEV1% and WC ( $r = -0.327$ ,  $p = 0.004$ ), and positive correlation of the latter with the metabolic indices ( $p < 0.05$ ). The inflammatory markers ESR and CRP correlated negatively with FEV1% ( $r = -0.424$ ,  $p < 0.0001$  for ESR and  $r = -0.240$ ,  $p = 0.017$  for CRP). In patients with the syndrome there was also a strong positive correlation between WC and CRP ( $r = 0.711$ ,  $p = 0.032$ ).

**Conclusion:** The present study suggests that MS is a common condition among COPD patients and is associated with increased inflammatory response. There is an association of the determinants of MS and the inflammatory markers with the lung function.

**Key words:** COPD, metabolic syndrome, chronic inflammation, lung function

## оригинални СТАТИИ

ХРОНИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И  
МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ (МС)  
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА  
ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА  
БОЛЕСТ (ХОББ)

Торакална Медицина  
Том IV, октомври 2012, бр.3

### Въведение

ХОББ е заболяване с нарастващо социално значение, което през последното десетилетие се нарежда на четвърто място сред основните причини за смъртност в световен мащаб (10). Основните характеристики на болестта са хроничното възпаление, резултат от експозицията на вредни частици и газове, и лимитирането на въздушния поток, което обикновено прогресира с годините.

ХОББ се асоциира с много коморбидни състояния, които допълнително допринасят за тежестта на болестта (10). Добре познати екстрапулмонални ефекти са загубата на тегло, дисфункцията на скелетните мускули и хранителните разстройства. Пациентите с ХОББ също са с повишен риск за развитие на миокарден инфаркт, ангина пекторис, метаболитен синдром (МС) и захарен диабет, остеопороза, разстройства на съня, анемия и глаукома (2). Подлежащите механизми за възникването на тези асоциирани състояния не са напълно изяснени, но съществуват доказателства, че хроничното нискостепенно възпаление при ХОББ, характеризира се с повишена секреция на редица проинфламаторни фактори (IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP и др.), играе основна роля за тяхното развитие и прогресия. Посредством ендо-, пара-, авто- и юкстакринни механизми на действие тези маркери участват в различни физиологични и патофизиологични процеси, повлиявайки апетита и енергийния баланс, имунитета, инсулиновата чувствителност, ангиогенезата, артериалното налягане, липидния метаболизъм и хемостазата (17). Реактивните видове кислород, които се отделят в повишено количество при пациенти с ХОББ също увеличават вероятността за развитие на МС, диабет, сърдечносъдови заболявания и остеопороза (7). През 2007 г. Fabbri и Rabe подчертават значението на нискостепенното възпаление, като въвеждат термина „хроничен системен възпалителен синдром“, включващ болестни единици като ХОББ, хронична сърдечна недостатъчност и МС (6).

Watz и съавт. откриват МС в почти половината от пациентите с ХОББ, независимо от стадия на болестта, като той се асоциира с повишени маркери на системно възпаление (IL-6, CRP и фибриноген) (19). В голямо епидемиологично проучване в Китай МС е идентифициран сред около 20% от пациентите с ХОББ, с най-значима корелация с налично централно затлъстяване (11). В японска популация от изследвани над 7000 участници 25,6 % са с МС като риска от развитието му е по-висок при пациенти с белодробна обструкция, съответстваща на стадии III и IV по GOLD, сравнено с тези с нормална белодробна функция (9). Проведено в България епидемиологично проучване сред 3598 болни с ХОББ показва, че МС се открива при 13,8% от пациентите, които са със значително повишени нива на CRP и по-висока кардиоваскуларна заболеваемост (1).

### Introduction

COPD is a disease with increasing social burden and in the last decade it is on the fourth place among the leading causes of death worldwide (10). The main characteristics of the disease are the chronic inflammation as a result of the exposure to noxious particles and gases, and the limitation of the air flow which usually progresses in the future.

COPD is associated with a lot of comorbidities which contribute to the disease severity (10). Well known extra pulmonary effects are weight loss, skeletal muscles dysfunction and dietary disorders. These patients are also with increased risk for developing of myocardial infarction, angina, metabolic syndrome (MS) and diabetes mellitus, osteoporosis, sleep disorders, anemia and glaucoma (2). The underlying mechanisms which lead to these associated conditions are not well established, but it is known that chronic low grade inflammation in COPD with increased secretion of number of pro-inflammatory factors (IL-6, TNF- $\alpha$ , CRP), plays a key role in their development and progression. Via endo-, para-, auto- and juxtacrine mechanisms of action these factors play role in different physiological and pathophysiological processes, influencing the appetite, energy balance, immunity, angiogenesis, arterial blood pressure, lipid metabolism and haemostasis (17). The reactive oxygen species, which are released in great amounts in COPD patients, increase the risk of developing MS, diabetes, heart diseases and osteoporosis (7). In the year of 2007 Fabbri and Rabe, emphasizing the importance of low grade inflammation, introduced the term "chronic systemic inflammatory syndrome" including morbidities like COPD, chronic heart failure and metabolic syndrome (6).

Watz et al. found MS in almost half of the patients with COPD, independently of disease stage, and it was associated with increased markers of systemic inflammation (IL-6, CRP and fibrinogen) (19). In large epidemiological study in China MS was identified in about 20% of COPD patients with greater correlation with central obesity (11). In Japanese population MS was defined in 25.6% of over 7000 participants and the risk of developing MS was greater in patients with airway obstruction corresponding to GOLD spirometry stages III and IV, compared to those with normal lung function (9). In a Bulgarian epidemiological study among 3598 subjects MS was estimated to 13.8% and patients had significantly elevated CRP levels and greater cardiovascular morbidity (1).

Липсата на достатъчно проучвания в нашата страна, търсещи взаимовръзката между МС и белодробната функция, определи целта на настоящото изследване, а именно да се установи честотата на МС при пациенти с ХОББ спрямо тази при здрави контроли, както и да се изследва асоциацията на абдоминалното затлъстяване и останалите компоненти на МС с нивата на CRP и бронхиалната обструкция.

#### Участници и методи

В периода октомври 2008 г. – ноември 2012 г. в базата на ВМА-МБАЛ гр. Варна се проведе трансверзално проучване тип „случай-контрол“, след разрешение от местната Комисия по Етика (протокол № 4/10.10.2008 г.) и подписано информирано съгласие от всички участници. Те бяха разпределени в две групи – група на пациенти с ХОББ (141 пациенти на средна възраст  $66,0 \pm 7,5$  г.) и контролна група (103 участници на средна възраст  $53,0 \pm 6,3$  г.).

Включващи критерии за групата на пациенти с ХОББ бяха: възраст между 49 и 79 г.; наличие на ХОББ по стандартите на GOLD/ATS; липса на тежки придружаващи заболявания, като тежка сърдечна, бъбречна или чернодробна недостатъчност, захарен диабет (ЗД) II тип, скорошни хирургични интервенции и неоплазми. За контролната група включващи критерии бяха: възраст между 35 и 65 г.; липса на придружаваща белодробна патология както и липса на други тежки придружаващи заболявания.

Наличието на МС сред участниците се определи според дефиницията на международната диабетна федерация (IDF) (18): централно (абдоминално) затлъстяване с обиколка на талията  $\geq 94$  cm за мъже и  $\geq 80$  cm за жени плюс поне 2 от следващите фактори: 1) повишени триглицериди ( $\geq 1,7$  mmol/l); 2) намален HDL-холестерол ( $< 1,03$  mmol/l за мъже и  $< 1,29$  mmol/l за жени); 3) повишено артериално налягане (сistolно  $\geq 130$  mmHg или диastолно  $\geq 85$  mmHg); 4) повишена кръвна глюкоза на гладно ( $\geq 5,6$  mmol/l) или предишно диагностициран ЗД II тип (18).

Всички участници попълниха анкета за определяне давността на ХОББ при пациентите от първа група, броя на пакетогодините и изпушените цигари дневно, приемани медикаменти и коморбидност. Пакетогодините бяха изчислени по формулата (брой изпушени цигари на ден) x (брой години тютюнопушене)/20.

Извършени бяха стандартизирани антропометрични измервания за определяне на височината, теглото и обиколката на талията (ОТ). Индексът на телесна маса (ИТМ) се изчисли по формулата телесна маса kg/ръст<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). Артериалното кръвно налягане бе измерено в седнало положение след поне 5-минутна почивка. Кръвните проби бяха събрани на гладно във вакутейнери с натриев цитрат. Изследва се пълна кръвна картина и скорост на утаяване на еритроцитите (СУЕ) по автоматична методика. Серумът бе сепариран чрез центрофугиране на пробите до 1 час. Измерени бяха кръвна глюкоза (хексокина-

The lack of studies in our country, looking for the relationship between MS and lung function defined the aim of the present study: to assess the prevalence of MS among COPD patients versus healthy subjects, as well as to investigate the association of abdominal obesity and the rest of MS components and CRP levels with airway obstruction.

#### Design and methods

We performed a cross sectional study between October 2008 – December 2012 at the Naval Hospital Varna after achieving permission from local ethical committee (protocol № 4/10.10.2008) and signed informed consent by all participants. The patients were recruited into 2 groups – COPD patients group (141 participants with mean age  $66.0 \pm 7.5$  years) and control group (103 subjects with mean age  $53.0 \pm 6.3$  years).

Inclusion criteria of the COPD patients group were: age between 49 and 79 years; presence of COPD which was defined using GOLD/ATS standards; lack of severe comorbidities like heart failure, renal or hepatic failure, type II diabetes mellitus, recent surgery or neoplasm. The inclusion criteria for the control group were: age between 35 and 65 years; lack of accompanying lung diseases, as well as other severe comorbidities.

The presence of MS was identified according to the definition of International Diabetic Federation (IDF): abdominal obesity, defined as waist circumference  $\geq 94$  cm for males and  $\geq 80$  cm for females plus at least 2 of the following determinants: 1) increased levels of triglycerides ( $\geq 1.7$  mmol/l); 2) decreased levels of HDL-cholesterol ( $< 1.03$  mmol/l for males and  $< 1.29$  mmol/l for females); 3) raised arterial blood pressure (systolic  $\geq 130$  mmHg or diastolic  $\geq 85$  mmHg); 4) increased levels of fasting blood glucose ( $\geq 5.6$  mmol/l) or previously diagnosed type II diabetes mellitus (18).

The participants filled a questionnaire for establishing the duration of COPD for the first group of patients, the number of pack years and cigarettes smoked per day, medication and comorbidities. The pack years were calculated by the equation (number of cigarettes smoked per day) x (number of smoking years)/20.

We performed standard anthropometric measurements of height, weight and waist circumference (WC). BMI was calculated by the formula weight (kg)/height<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). The arterial blood pressure was measured in sitting position after 5 min rest. The blood samples were collected on an empty stomach in vacutainers with sodium citrate. We measured full blood count and erythrocyte sedimentation rate by automated methods. The serum was separated by centrifuging the samples within one hour. We measured the levels of fasting blood glucose (hexokinase method), triglycerides (GPO-PAP method), total cholesterol (CHOD-PAP meth-

## original articles

CHRONIC INFLAMMATION AND METABOLIC SYNDROME (MS) IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

Thoracic Medicine  
Volume IV, October 2012, Issue 3

# оригинални СТАТИИ

ХРОНИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И  
МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ (МС)  
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА  
ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА  
БОЛЕСТ (ХОББ)

Торакална Медицина  
Том IV, октомври 2012, бр.3

вен метод), триглицериди (GPO-PAP метод), общ холестерол (CHOD-PAP метод), HDL-холестерол (CHOD-PAP метод) и LDL-холестерол, изчислен по формулата на Friedewald. CRP бе определен с имунотурбодиметричен метод с референтни стойности <5 mg/l.

Данните са обработени с помощта на специализиран статистически пакет за персонален компютър – SPSS for Windows, версия 19.0 (IBM, SPSS statistics inc.). При всички сравнения  $p < 0,05$  се приема за статистически сигнификантно.

## Резултати

Основните характеристики на участниците от групата на пациенти с ХОББ и контролната група са представени на Табл. 1. Установи се, че болните с ХОББ са със значимо по-високи антропометрични показатели на общо и абдоминално затлъстяване и имат по-високи нива на кръвна глюкоза и възпалителни маркери ( $p < 0,05$ ).

Честотата на МС сред пациентите с ХОББ е 41,8% спрямо 39% за контролната група. При съпоставяне на двете групи се доказва, че участниците с ХОББ и МС са със сигнификантно по-високи стойности на СУЕ, CRP, кръвна глюкоза, общ холестерол, LDL-холестерол, триглицериди и систолно артериално налягане спрямо контролите с МС ( $p < 0,05$  за всички). Не се откриха достоверни разлики в концентрацията на HDL-холестерола между изследваните групи. Антропометричните показатели за общо и абдоминално затлъстяване (ИТМ и ОТ) също са сигнификантно по-високи при пациентите с ХОББ, презентиращи МС, спрямо съответните контроли ( $p < 0,05$ ) (Табл. 2).

od), HDL-cholesterol (CHOD-PAP method) and LDL-cholesterol, calculated by Friedewald formula. CRP was measured by immunoturbidimetric method with reference levels <5 mg/l.

The data were processed by specialized statistics package for personal computer – SPSS for Windows, version 19.0 (IBM, SPSS statistics Inc.).  $p < 0.05$  was accepted for statistically significant in all comparisons.

## Results

The main characteristics of the participants in COPD group and the control group are presented at table 1. We found that the COPD patients had significantly higher indices of overall and abdominal obesity and increased levels of fasting blood glucose and inflammatory markers ( $p < 0.05$ ).

The prevalence of MS among COPD patients was 41.8% versus 39% in the control group. Comparing both groups we found that patients with COPD and MS had significantly higher levels of ESR, CRP, blood glucose, total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and systolic arterial blood pressure than the control group ( $p < 0.05$ ) for all. There were no significant differences in the levels of HDL-cholesterol between the groups. The anthropometric indices of overall and abdominal obesity (BMI and WC) were also substantially higher in COPD patients presenting MS, compared to the matched controls ( $p < 0.05$ ) (Table. 2).

Табл. 1. Основни харакетристики на участниците по групи.

Показател	Пациенти с ХОББ	Контроли
Брой (N)	141	103
Възраст (год.)	66,01±7,5	52,97±6,3
Пол (% м/ж)	69,5/30,5	92,2/7,8
Пушачи (%)	41,7	83,5
Пакетогодини*	38,32 ± 26,4	28,87±23,5
ИТМ (kg/m <sup>2</sup> )*	28,55±6,13	26,83±4,12
ОТ (cm)*	102,6±17,7	97,7±12,4
Систолно артериално налягане (mmHg)	133,35±19,45	131,3±16,7
Диастолно артериално налягане (mmHg)	82,2±11,4	84,4±9,4
Общ холестерол (mmol/l)*	5,3±1,05	6,2±1,23
LDL-холестерол (mmol/l)*	3,2±1,02	3,7±1,08
HDL-холестерол (mmol/l)	1,43±0,62	1,57±0,43
Триглицериди (mmol/l)*	1,45±0,63	1,87±1,08
Кръвна глюкоза (mmol/l)*	6,18±1,7	5,54±1,1
СУЕ (mmHg)*	22,4±21,5	5,9±4,5
CRP (mg/l)*	11,16±17,8	5,39±4,58

Стойностите са представени като брой (N), проценти или средна стойност ± SD.  
\* $p < 0,05$  при сравнение между групите

Табл. 2. Характеристики на участниците с МС в групата с ХОББ и контролната група.

Показател	Пациенти с ХОББ и МС	Контроли с МС	p-стойност
ОТ (cm)	110,1±17,8	103,1±12,4	$p=0,032$
ИТМ (kg/m <sup>2</sup> )	31,2±6,7	28,7±4,6	$p=0,042$
Кръвна глюкоза (mmol/l)	6,8±1,9	5,9±1,5	$p=0,016$
Общ холестерол (mmol/l)	6,3±1,4	5,2±0,99	$p < 0,0001$
LDL-холестерол (mmol/l)	3,9±1,3	3,1±1,03	$p=0,001$
HDL-холестерол (mmol/l)	1,3±0,3	1,4±0,3	NS
Триглицериди (mmol/l)	2,3±0,4	1,7±0,3	$p=0,021$
Систолно артериално налягане (mm/Hg)	141,7±15	134,7±13,6	$p=0,030$
Диастолно арт. налягане (mm/Hg)	85,5±10,1	86,6±7,65	NS
СУЕ (mm/h)	10,8±14,8	7,06±5,9	$p=0,045$
CRP (mg/l)	19,9±18,2	6,9±6,02	$p < 0,0001$

Данните са представени като средна стойност ±SD. Използван метод за сравнение One-way ANOVA.

Table. 1. Main characteristics of the participants by groups.

Index	COPD patients	Controls
Number (N)	141	103
Age (years)	66,01±7,5	52,97±6,3
Sex (% m/f)	69,5/30,5	92,2/7,8
Smokers (%)	41,7	83,5
Pack years*	38,32 ± 26,4	28,87±23,5
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	28,55±6,13	26,83±4,12
WC (cm)*	102,6±17,7	97,7±12,4
Systolic arterial pressure (mmHg)	133,35±19,45	131,3±16,7
Diastolic arterial pressure (mmHg)	82,2±11,4	84,4±9,4
Total cholesterol (mmol/l)*	5,3±1,05	6,2±1,23
LDL-cholesterol (mmol/l)*	3,2±1,02	3,7±1,08
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,43±0,62	1,57±0,43
Triglycerides (mmol/l)*	1,45±0,63	1,87±1,08
Blood glucose (mmol/l)*	6,18±1,7	5,54±1,1
ESR (mmHg)*	22,4±21,5	5,9±4,5
CRP (mg/l)*	11,16±17,8	5,39±4,58

Values are presented as number (N), percents or mean ± SD.  
\*significance between groups ( $p < 0.05$ ).

Table. 2. Characteristics of the participants with MS in COPD group and in the control group.

Index	Patients with COPD and MS	Controls with MS	p-value
WC (cm)	110,1±17,8	103,1±12,4	$p=0,032$
BMI (kg/cm <sup>2</sup> )	31,2±6,7	28,7±4,6	$p=0,042$
Blood glucose (mmol/l)	6,8±1,9	5,9±1,5	$p=0,016$
Total cholesterol (mmol/l)	6,3±1,4	5,2±0,99	$p < 0,0001$
LDL-cholesterol (mmol/l)	3,9±1,3	3,1±1,03	$p=0,001$
HDL-cholesterol (mmol/l)	1,3±0,3	1,4±0,3	NS
Triglycerides (mmol/l)	2,3±0,4	1,7±0,3	$p=0,021$
Systolic arterial pressure (mm/Hg)	141,7±15	134,7±13,6	$p=0,030$
Diastolic arterial pressure (mm/Hg)	85,5±10,1	86,6±7,65	NS
ESR (mm/h)	10,8±14,8	7,06±5,9	$p=0,045$
CRP (mg/l)	19,9±18,2	6,9±6,02	$p < 0,0001$

Data are presented as mean ±SD. Method of comparison: One-way ANOVA.

Прилагайки корелационен анализ, контролиран по пол и възраст, се установи, че отделните компоненти на МС сред групата на пациентите с ХОББ показват сигнификатна зависимост с ФЕО1%, измерен като процент от предвиденото. Обиколката на талията и ИТМ корелират обратнопропорционално с ФЕО1% ( $r_{OT} = -0,254$ ,  $p_{OT} = 0,017$  и  $r_{ITM} = -0,327$ ,  $p_{ITM} = 0,004$ ), докато показателите на липидната обмяна показват правопрпорционална зависимост с ФЕО1% (съответно общ холестерол:  $r = 0,423$ ,  $p < 0,0001$ , HDL-холестерол:  $r = 0,227$ ,  $p = 0,025$ , LDL-холестерол:  $r = 0,275$ ,  $p = 0,006$ , триглицериди:  $r = 0,373$ ,  $p < 0,0001$ ).

Възпалителните маркери (СУЕ и CRP) при пациентите с ХОББ и МС показват достоверна обратна зависимост с ФЕО1% ( $r = -0,465$ ,  $p < 0,0001$  за СУЕ и  $r = -0,240$ ,  $p = 0,017$  за CRP). Паралелно с това концентрацията на острофазовия протеин корелира силно с абдоминалното затлъстяване, определено чрез измерената ОТ ( $r = 0,711$ ,  $p = 0,032$ ) и броя пакетогодини.

Използвайки линеен многофакторен регресионен анализ за определяне влиянието на множество променливи величини върху дадена зависима се установи, че основният предиктор на МС при изследваната група пациенти е увеличената обиколка на талията ( $\beta = 0,263$ ,  $p = 0,022$ ). Установи се и сигнификантна отрицателна линейна зависимост между ОТ и ФЕО1% ( $\beta = -0,278$ ,  $p = 0,035$ ) (Фиг. 1).

### Обсъждане

Настоящото изследване е едно от малкото в България, което разглежда честотата на МС сред пациенти с ХОББ и връзката между отделните компоненти на синдрома и някои възпалителни маркери с белодробната функция. При почти половината от обхванатите от нас пациенти се наблюдават 3 или повече от компонентите на МС, което е в съответствие с резултатите от предишни проучвания. В германско епидемиологично изследване Моebus и съвт. намират честота на МС от 55% сред 60-65 годишни мъже (14). Аналогични са резултатите на Watz и съвт., които сред 170 пациенти с ХОББ и 30 пациенти

Using correlation analysis controlling for age and sex we found that the determinants of MS among the COPD patients showed significant correlations with FEV1 percent predicted. The waist circumference and BMI correlated inversely with FEV1% ( $r_{WC} = -0.254$ ,  $p_{WC} = 0.017$  and  $r_{BMI} = -0.327$ ,  $p_{BMI} = 0.004$ ), while the indices of lipid metabolism showed proportional correlation with FEV1% (respectively total cholesterol:  $r = 0.423$ ,  $p < 0.0001$ , HDL-cholesterol:  $r = 0.227$ ,  $p = 0.025$ , LDL-cholesterol:  $r = 0.275$ ,  $p = 0.006$ , triglycerides:  $r = 0.373$ ,  $p < 0.0001$ ).

The inflammatory markers (ESR and CRP) in patients with COPD and MS showed marked inverse correlation with FEV1% ( $r = -0.465$ ,  $p < 0.0001$  for ESR and  $r = -0.240$ ,  $p = 0.017$  for CRP). Alongside the levels of acute phase protein had strong positive correlation with the abdominal obesity, measured with WC ( $r = 0.711$ ,  $p = 0.032$ ) and the number of pack years.

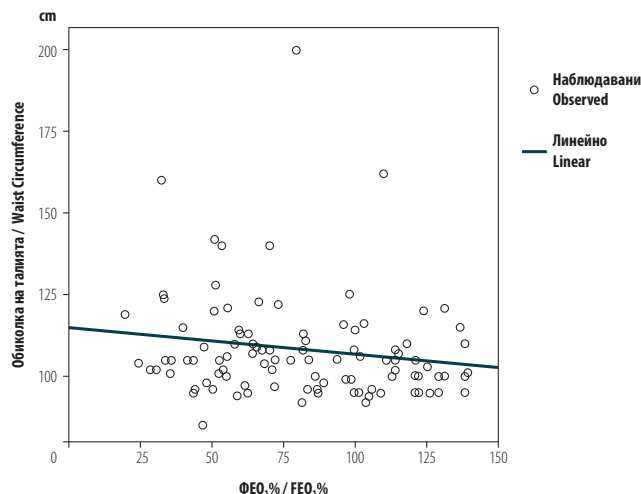
Using multifactor regression analysis for establishing the influence of multiple variables on given dependent factor we found that the main predictor of MS in the investigated group of patients was the increased waist circumference ( $\beta = 0.263$ ,  $p = 0.022$ ). We established significant inverse linear dependence between WC and FEV1% ( $\beta = -0.278$ ,  $p = 0.035$ ) (Fig. 1).

### Discussion

The present study is one of the few in Bulgaria which deals with the prevalence of MS among COPD patients and the association between the components of the syndrome, some inflammatory markers and the lung function. Almost half of the studied patients presented 3 or more features of the MS, which corresponds to the results of previous studies. For example in German epidemiological survey Moebus et al. estimated MS to be 55% among 60-65 years old men (14). Watz et al. analogically found among 170 COPD patients and 30 patients with chronic bronchitis prevalence of MS to amount of 47.5% (19).

Фиг. 1. Зависимост между обиколката на талията и ФЕО, %.

Figure. 1. Dependence between waist circumference and FEV<sub>1</sub> %.



## оригинални статии

ХРОНИЧНО ВЪЗПАЛЕНИЕ И  
МЕТАБОЛИТЕН СИНДРОМ (МС)  
ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА  
ОБСТРУКТИВНА БЕЛОДРОБНА  
БОЛЕСТ (ХОББ)

Торакална Медицина  
Том IV, октомври 2012, бр.3

с хроничен бронхит откриват честота на МС от 47,5% (19).

При болните с ХОББ и МС се доказаха по-високи антропометрични показатели на генерализирано и абдоминално затлъстяване (ИТМ и ОТ), както и сигнификантно по-значими отклонения в кардиометаболитните показатели в сравнение с участниците без бронхиална обструкция. Това е в съответствие с резултатите на други изследвания. Т. напр. в голямо популационно проучване сред над 7300 индивида на възраст  $\geq 50$  години, Lam и съавт. откриват, че риска от развитие на МС е по-голям при пациентите с бронхиална обструкция, а от 5-те компонента на синдрома единствено абдоминалното затлъстяване се асоциира с влошена белодробна функция (11).

Подобно на Marquis и съавт. (13), които показват, че пациентите с ХОББ и МС са с повишено абдоминално затлъстяване, триглицериди и АН, и понижени нива на HDL-холестерола спрямо контролите, в нашето проучване съчетанието на хронична бронхиална обструкция и МС се асоциира с повишен кардиометаболитен риск и по-изразено абдоминално затлъстяване.

Няколко големи популационни проучвания, търсещи асоциация между компонентите на МС и белодробната обструкция, установяват, че честотата на МС нараства при пациентите с по-изразена бронхиална обструкция (9, 11). Те показват, че от всички компоненти на МС, абдоминалното затлъстяване и АН най-силно корелират със степента на бронхиалната обструкция, измерена чрез ФЕО1. Тези данни са в унисон с резултатите от нашето изследване, доказващо значимата асоциация на ОТ, основен предиктор на МС, и повишеното систолно АН с бронхиалната обструкция при пациентите с ХОББ и МС.

Тютюнопушенето е основен фактор, обуславящ развитието както на МС така и на ХОББ. То е важен модифициращ рисков фактор и за развитието на редица сърдечно-съдови заболявания посредством ефекта му върху липидната обмяна, коронарната вазомоторна реактивност, тромбоцитната агрегация и редица проинфламаторни фактори. В настоящото проучване се установи, че дългогодишните пушачи с ХОББ и МС са с достоверно по-високи концентрации на CRP, което е в съответствие с резултатите на други големи популационно-базирани изследвания (3).

Макар механизмите, обуславящи връзката между наличието на ХОББ и развитието на МС да не са напълно изяснени, все повече нараства броя на доказателствата и за ролята на абдоминалното затлъстяване. То се асоциира силно както с обструктивния, така и с рестриктивния модел на увреждане на белодробната вентилация (12), като оказва механичен ефект върху гръдната стена, намалява нейния кълмпаянс и води до остслабване на дихателните мускули и редуция на белодробните обеми в долните лобове (16).

От друга страна натрупаната мастна тъкан при централно затлъстяване е метаболитно активен орган, като нейната маса корелира положител-

In COPD patients we proved increased anthropometric indices of overall and abdominal obesity (BMI and WC), as well as significant changes in the cardiometabolic parameters, compared to subjects without bronchial obstruction. These results are in accordance with other studies. In a big population study among over 7300 subjects aged  $\geq 50$  years, Lam et al. found that the risk of developing MS is greater in patients with bronchial obstruction, and from the five components of MS only the abdominal obesity is significantly associated with worse lung function (11).

Like Marquis et al. (13) who showed that patients with COPD and MS have increased levels of abdominal obesity, triglyceride and blood pressure, and lower levels of HDL-cholesterol compared to the control group in, our study the combination of chronic bronchial obstruction and MS is associated with increased cardiometabolic risk and more pronounced abdominal obesity.

A number of big population surveys, looking for the association between the determinants of MS and lung function found that the prevalence of MS is increasing in patients with more pronounced bronchial obstruction (9, 11). They showed that from all 5 components of MS the abdominal obesity and arterial blood pressure have the strongest correlation with lung function, measured with FEV1% predicted. These data are in unison with the results from our study, which proves significant association of WC, main predictor of MS, and increased arterial blood pressure with the bronchial obstruction in COPD patients with MS.

Smoking is a major factor which determines the development of both COPD and MS. Smoking is also a risk factor for developing a variety of cardiovascular diseases via its effects on the lipid metabolism, coronary vasomotor reactivity, platelet aggregation and a number of pro-inflammatory factors. In the present study we established that long-standing smokers with COPD and MS have substantially higher levels of CRP which is in accordance with the results of other population based studies (3).

Even though the mechanisms determining the relationships between COPD and MS are still not well established, there are now increasing amount of evidence about the role of abdominal obesity in this process. It is strongly associated with both obstructive and restrictive model of lung ventilation impair (12), mainly via its mechanical effects on the chest wall, by reducing the compliance and leading to chest muscle weakness and reduction of the lung volumes in the lower lobes (16).

But on the other hand the cumulated abdominal fat is metabolically active organ and its mass correlates positively with the levels of circulating

но с нивата на циркулиращите про-инфламаторни адипоцитокени - интерлевкин-6 (IL-6), TNF $\alpha$  и др. (15). Адипоцитите на абдоминалната висцерална мастна тъкан са идентифицирани като основен източник на тези фактори, които от своя страна индуцират производството на CRP от хепатоцитите (8). В настоящото проучване се установиха повишени нива на CRP при пациентите с ХОББ и МС, които корелират значимо с ОТ – резултат, потвърден и от други съобщения (19). Все още не е напълно изяснена асоциацията между повишените нива на този острофазов протеин и белодробната функция при индивиди с ХОББ. Съществуват изследвания, които показват наличието на несъществена зависимост между активностите на CRP и белодробната функция (4). Едновременно с това в литературата се откриват проучвания, доказващи значимата корелация на CRP с белодробната функция, измерена чрез ФЕО1, като серумните му нива имат силна пердиктивна стойност относно развитието на ХОББ при индивиди с бронхиална обструкция (5). Нашите данни също показват значителна асоциация на CRP с бронхиалната обструкция при индивиди с ХОББ и МС.

В последните няколко години беше предложен терминът „хроничен системен възпалителен синдром“ (6, 7), който може да бъде добавен към диагнозата ХОББ. Той се състои от следните компоненти: възраст > 40 г, тютюнопушене > 10 пакетогодини, симптоми и абнормна белодробна функция, съответстващи на ХОББ, хронична сърдечна недостатъчност, метаболически синдром и повишени нива на CRP. Настоящото проучване е в подкрепа на употребата на този термин, тъй като показва, че МС е състояние, което се среща често при пациенти с ХОББ и се асоциира с абнормен кардиометаболически и възпалителен профил.

### Заклучение

Настоящото проучване показва, че МС е често срещано състояние при пациенти с ХОББ, което се асоциира с повишен възпалителен отговор спрямо индивиди с МС без бронхиална обструкция. Отделните компоненти на МС и най-вече увеличеното абдоминално затлъстяване се асоциират с влошена белодробна функция.

### Книгопис:

### References:

1. Павлов П, Иванов Я., Глоговска П. и съавт. Метаболически синдром при болни с ХОББ. Трети конгрес на БДББ. 3-6 юни Пловдив 2010. Сборник с абстракти абстр. N 44. стр.78.
2. ABC of COPD. Second Edition, edited by Graeme P. Currie. Blackwell Publishing Ltd. 2011.
3. Bazzano LA, He J, Muntner P et al. Relationship between cigarette smoking and novel risk factor for cardiovascular disease in USA. *Ann Intern Med* 2003;138:891-7.
4. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61:17–22.
5. Dahl M, Vestbo J, Lange P et al. C-reactive Protein As a Predictor of Prognosis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, Feb 2007; 175: 250 – 255.
6. Fabbri LM, Rabe KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007; 370: 797-799.
7. Fabbri LM, Luppi F, Beghe B and Rabe K. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008; 31: 204–212.
8. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911–919.
9. Funakoshi Y, Hisamitsu O, Shuichi M et al. Association between Airflow Obstruction and the Metabolic Syndrome or Its Components in Japanese Men. *Inter Med* 2010; 49: 2093-2099.
10. [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_Revised\\_2011.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_Revised_2011.pdf).
11. Lam KB, Jordan RE, Jiang CQ, Thomas GN, Miller MR, et al. Airflow obstruction and the metabolic syndrome: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Eur Respir J* 2010; 35: 317–323.
12. 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: 509-516.
13. Marquis K, Maltais F, Duguay V et al. The Metabolic Syndrome in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 2005; 25:226-232.
14. Moebus S, Hanisch JU, Aidelburger P, et al. Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the metabolic syndrome in primary healthcare: the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project (GEMCAS). *Cardio-vasc Diabetol* 2007; 6:22.
15. 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.
16. Poulain M, Doucet M, Major GC, et al. The effect of obesity on chronic respiratory disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *CMAJ* 2006; 179: 1293-1299.
17. Rocha T. COPD: a disease with systemic inflammation. *Rev Mal Respir.* 2012; 29(4): 537-44.
18. The IDF consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome. © International Diabetes Federation, 2006.
19. 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: 1039–1046.

## original articles

CHRONIC INFLAMMATION AND METABOLIC SYNDROME (MS) IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

Thoracic Medicine  
Volume IV, October 2012, Issue 3

pro-inflammatory adipocytokines – IL-6, TNF $\alpha$  and others (15). Adipocytes from abdominal mass tissue are identified as a major source of these factors, which induce the secretion of CRP from hepatocytes (8). In the present study we found elevated levels of CRP in COPD patients, presenting MS and significant correlation with WC, which is confirmed by other surveys (19). The association between the increased levels of this acute phase protein and lung function in COPD patients is still not well elucidated. There are studies which showed inconsistent relationship between activities of CRP and the lung function (4). At the same time there are researches which proved significant correlation between CRP and the lung function, measured by FEV1 and it was shown that serum CRP levels have a strong predictive value for the risk of developing COPD in subjects with bronchial obstruction (5). Our data also showed significant association of CRP with bronchial obstruction in COPD patients with MS.

In the past few years was introduced the term “chronic systemic inflammatory syndrome” (6, 7), which can be added to COPD diagnose. It consists of the following components: age > 40 years, smoking > 10 pack years, symptoms and abnormal lung function corresponding to COPD, chronic heart failure, metabolic syndrome and raised levels of CRP. The present study is supporting the use of this term, because it showed that MS is a common condition in COPD patients and is associated with impaired cardiometabolic and inflammatory profile.

### Conclusion

The present study suggests that metabolic syndrome is a common coexisting condition in COPD patients, and is associated with increased inflammatory response compared to individuals with MS and without bronchial obstruction. The components of the syndrome, mainly increased abdominal obesity are associated with worse lung function.

### Кореспонденция:

Д-р Велин Колев Стратев  
УМБАЛ „Св. Марина“ ЕАД  
Клиника по Пневмология  
и Фтизиатрия  
Варна 9000, ул “Хр. Смирненски” 1

### Correspondence:

D-r Velin Kolev Stratev  
UMHAT “St. Marina”  
Clinic of Pneumology and Phthisiatry  
Varna 9000, 1 “Hr. Smirnenki” str.

e-mail: velin\_stratev@mail.bg