

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ GLP-1 ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ»**

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΠΡΩΤΟΓΕΡΟΥ

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ,
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ,
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ Α΄
ΠΡΟΠ.ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΚΠΑ,ΓΝΑ «ΛΑΙΚΟ»**

ΑΘΗΝΑ 2024

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**



**Α΄ ΠΡΟΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΗ ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΛΑΪΚΟ**

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: Π.Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΚΑΙ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ GLP-1 ΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ»**

ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ ΠΡΩΤΟΓΕΡΟΥ

**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΤΕΝΤΟΛΟΥΡΗΣ,
ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ, ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΕΚΠΑ,
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΕΝΤΡΟΥ Α΄
ΠΡΟΠ.ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΕΚΠΑ,ΓΝΑ «ΛΑΙΚΟ»**

ΑΘΗΝΑ 2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Τεντολούρης Νικόλαος**, Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ, Διευθυντής Διαβητολογικού Κέντρου Α Προπ.Παθολογικής κλινικής ΕΚΠΑ,ΓΝΑ «ΛΑΙΚΟ»
- 2. Λυμπερόπουλος Ευάγγελος**, Καθηγητής Παθολογίας – Μεταβολικών Νοσημάτων, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ.
- 3. Ελεθεριάδου Ιωάννα**,PhD, Επιμελήτρια Β Παθολογικής κλινικής, ΓΝΑ «ΛΑΙΚΟ».

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 12/3/2024

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η εργασία αυτή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος της ιατρικής σχολής

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα Καθηγητή Παθολογίας της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ και υπεύθυνο του Διαβητολογικού Κέντρου του ΓΝΑ Λαϊκό, κ. Νικόλαο Τεντολούρη, για την πολύτιμη βοήθεια στην εκπόνηση αυτής της εργασίας και που μου έδωσε την ευκαιρία να συμμετέχω στο παρόν πρόγραμμα μεταπτυχιακών σπουδών, αλλά και να εκπαιδευτώ για τρεις μήνες στο Διαβητολογικό Κέντρο αποκομίζοντας σπουδαία θεωρητική γνώση αλλά και κλινική εμπειρία στην ολιστική διαχείριση του Σακχαρώση Διαβήτη.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω στους καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών και στα μέλη της επιτροπής κ. Ευάγγελο Λυμπερόπουλο, Καθηγητή-Παθολογίας-Μεταβολικών Νοσημάτων της Ιατρικής Σχολής του ΕΚΠΑ και κα. Ελεθεριάδου Ιωάννα, PhD, Επιμελήτρια Β Παθολογικής κλινικής, ΓΝΑ «ΛΑΙΚΟ».

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και την κα. Αγαθή Κοντογιαννάτου για τη βοήθεια που μας παρείχε καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	7
ABSTRACT	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	11
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	13
1.1. Λειτουργία	13
1.2. Ανατομία	13
1.3. Φυσιολογία	17
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ	21
2.1. Ιστορική Αναδρομή	21
2.2. Ορισμός της νόσου	22
2.3. Επιπολασμός.....	22
2.4. Παράγοντες κινδύνου.....	24
2.5. Παθοφυσιολογία.....	26
2.6. Κλινικές εκδηλώσεις.....	27
2.7. Διάγνωση.....	27
2.7.1. Ταξινόμηση κατά GOLD	31
2.7.2. Φαινότυποι στη ΧΑΠ.....	32
2.8. Θεραπευτική αντιμετώπιση	33
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΤΟ ΓΛΥΚΑΓΟΝΟΜΟΡΦΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ 1	35
3.1. Ο ρόλος του φαινομένου της ινκρετίνης στη γλυκαιμική ρύθμιση.....	36
3.2. Ο Υποδοχέας του Γλυκαγονόμορφου Πεπτιδίου 1 (GLP-1R)	36
3.3. Ο Μηχανισμός Δράσης του Γλυκαγονόμορφου Πεπτιδίου 1	37
3.4. Κατηγορίες GLP-1 αγωνιστών.....	38
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	40
ΣΚΟΠΟΣ	40
ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ:	40
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	42
ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	60
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	62
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	64

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μία πολυπαραγοντική νόσος. Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) αποτελεί τη 3^η αιτία θανάτου παγκοσμίως. Επίσης, η ΧΑΠ φαίνεται συχνά να συνυπάρχει με την παχυσαρκία και το Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (ΣΔτ2).

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση των υποδοχέων αγωνιστών του γλακαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1 αγωνιστές) που προσδένονται στους αντίστοιχους υποδοχείς του πνεύμονα με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

Υλικό & Μέθοδος: Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιείται μια συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σε διεθνείς βάσεις επιστημονικών δεδομένων (Pubmed, Scopus, ClinicalTrials.gov, Google Scholar). Επιπρόσθετα, κριτήρια εισαγωγής στην ανασκόπηση είναι η ελληνική και η αγγλική γλώσσα καθώς και η ημερομηνία δημοσίευσης των μελετών, που περιορίστηκε εντός της τελευταίας δεκαετίας (2013-2023).

Αποτελέσματα: Τα ευρήματα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, για τη δράση των GLP-1 αγωνιστών στη ΧΑΠ είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Βρέθηκαν μονάχα δέκα σχετικές μελέτες, εκ των οποίων οι τρεις είναι σε προκλινικό επίπεδο. Από τις προκλινικές μελέτες εντοπίστηκε αυξημένη έκφραση των γονιδίων του υποδοχέα GLP-1 στους πνεύμονες, ενώ η ενδογενής GLP-1 φαίνεται να μην προστατεύει τα ποντίκια με ΧΑΠ. Η χορήγηση GLP-1 αγωνιστών σε ποντίκια με ΧΑΠ, είχε αντιφλεγμονώδη και αντιαποπτωτική δράση. Καταλήγοντας, οι ερευνητές ανέφεραν βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργία και μείωση μετρίων/σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ και κατά επέκταση της θνησιμότητας μετά την χορήγηση των GLP-1 αγωνιστών.

Από τις λοιπές μελέτες, οι GLP-1 αγωνιστές συγκριτικά με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, φαίνεται να μείωσαν τη φλεγμονή, την υπερευαισθησία και την αντίσταση των αεραγωγών. Τέλος, βελτίωσαν την αναπνευστική λειτουργία και μείωσαν τον κίνδυνο σοβαρών και μετρίων παροξύνσεων 30% και 37%, αντίστοιχα.

Συμπεράσμα: Από την παρούσα μελέτη φαίνεται ότι η χορήγηση των GLP-1 αγωνιστών μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προστατευτική αγωγή σε ασθενείς με ΧΑΠ, για τη βελτίωση των συμπτωμάτων και τη μείωση των παροξύνσεων ΧΑΠ ανά έτος. Είναι σημαντικό να γίνουν πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα, καθώς ο αριθμός των μελετών ήταν περιορισμένος και τα αποτελέσματα στηρίζονται και σε προκλινικές μελέτες, με στόχο την καλύτερη πρόγνωση και ποιότητας ζωής των ασθενών.

Λέξεις - κλειδιά: ΧΑΠ , Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 (ΣΔτ2), ανάλογα των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1.

ABSTRACT

Introduction: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a multifactorial condition. According to global epidemiological data from the World Health Organization (WHO), it stands as the third most prevalent cause of death worldwide. Additionally, COPD often appears to coexist with obesity and Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM).

Purpose: The aim of this systematic review was to investigate the potential impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) on the corresponding receptor in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).

Materials & Methods: In this study, a systematic review of existing literature was conducted, searching international scientific databases including PubMed, Scopus, ClinicalTrials.gov, and Google Scholar. Inclusion criteria for the review mainly involved studies published in Greek or English, or studies with translations available in these languages, and publication dates restricted to the last decade (2013-2023).

Results: The findings of the existing literature on the action of GLP-1 agonists in COPD are extremely limited. Only ten relevant studies were identified, of which three are at the preclinical level. From the preclinical studies, increased expression of GLP-1 receptor genes in the lungs was identified, while endogenous GLP-1 appears not to protect mice with COPD. Administration of GLP-1 agonists in mice with COPD had anti-inflammatory and anti-apoptotic effects. Researchers reported improved respiratory function and reduced moderate/severe COPD exacerbations and, consequently, mortality after GLP-1 agonist administration.

From the other studies, GLP-1 agonists compared to other anti-hyperglycemic drugs seemed to reduce inflammation, hyperresponsiveness, and airway resistance. Finally, they improved respiratory function and reduced the risk of severe and moderate exacerbations by 30% and 37%, respectively.

Conclusions: From the present study, it appears that the administration of GLP-1 agonists could be used as protective therapy in patients with COPD to improve symptoms and reduce COPD exacerbations per year. It is important to conduct collaborative studies with larger samples since the number of studies was limited, and the results are supported by preclinical studies, aiming to improve the prognosis and quality of life of patients.

Keywords: Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD), Diabetes Mellitus Type 2 (DM2), Glucagon-like peptide-1 agonists (GLP-1RAs).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σύγχρονος τρόπος ζωής, έχει οδηγήσει τους ανθρώπους στην έλλειψη ελεύθερου χρόνου, στην υπερκόπωση και στο στρες. Σε συνδυασμό με τις ανθυγιεινές συνήθειες όπως είναι το κάπνισμα, η κακή διατροφή, η κατάχρηση αλκοόλ, αλλά και η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, ευθύνονται για τη ραγδαία επιδημιολογική άνοδο διαφόρων νοσημάτων. Κάποια από αυτά τα νοσήματα είναι η ΧΑΠ, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, ο ΣΔτ2 και τα καρδιαγγειακά συμβατά [1].

Η ΧΑΠ είναι μια χρόνια αναπνευστική νόσος με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σύμφωνα με τον ΠΟΥ είναι η τρίτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως [3]. Αρκετά συχνά συνυπάρχει με διάφορες συννοσηρότητες, όπως ο ΣΔτ2 και η παχυσαρκία. Οι μηχανισμοί που συνδέουν τη ΧΑΠ με τον ΣΔτ2 είναι πολύπλοκοι και πολυπαραγοντικοί, και δεν έχουν πλήρως διαλευκανθεί ακόμα [7]. Μία προοπτική μελέτη κοορτής έδειξε πως ο επιπολασμός του ΣΔτ2 σε ασθενείς με ΧΑΠ φτάνει το 25.5%, ενώ μία άλλη μελέτη παρατήρησε ότι το ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ που εμφανίζουν παχυσαρκία κυμαίνεται από 18-54% [82,2].

Συχνά, τα τελευταία χρόνια, ποικίλα φάρμακα κατά των πρωτογενών παθολογικών καταστάσεων, οι οποίες πυροδοτούν τη συστηματική φλεγμονή, μελετώνται και συνίστανται και για δευτερογενείς παθογένειες, όπως, λόγου χάριν, ορισμένα φάρμακα για το ΣΔτ2 ή την παχυσαρκία που διερευνώνται και σε καρδιαγγειακά, πνευμονολογικά ή ακόμη και νευρολογικά νοσήματα [4, 5, 6].

Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του ΣΔτ2 περιλαμβάνει αρκετές θεραπευτικές κατηγορίες, οι οποίες επιτρέπουν την εξατομίκευση της θεραπείας για την αντιμετώπιση της γλυκόζης νηστείας ή τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία, καθώς και την απώλεια βάρους, ανάλογα με τις ανάγκες του εκάστοτε ασθενούς. Τμήμα αυτής της προσέγγισης είναι και οι GLP-1 αγωνιστές, οι οποίοι είναι μιμητικά φάρμακα ινκρετινικών πεπτιδίων, τα οποία παράγονται στα L – κύτταρα του λεπτού εντέρου κατά τη λήψη της τροφής. Είναι γνωστό ότι ο GLP-1 υποδοχέας εμφανίζει ευρεία κατανομή στους ιστούς. Συγκεκριμένα, ένας από αυτούς τους ιστούς που εκφράζεται

ο υποδοχέας GLP-1 είναι και ο πνεύμονας και οι τμηματικοί βρόγχοι αλλά όχι τα βρογχιόλια [72].

Εκτιμάται πως ίσως οι GLP-1 υποδοχείς μπορούν να ωφελήσουν τους ασθενείς με ΧΑΠ, μέσω της άμεσης δράσης τους στον πνεύμονα, μέσα από μηχανισμούς όπως η μείωση της φλεγμονώδους απόκρισης, η βελτίωση του οξειδωτικού στρες, η ρύθμιση της ανισορροπίας πρωτεάσης/αντι-πρωτεάσης, η βελτίωση της ομοιόστασης της βλέννας των αεραγωγών και η μείωση της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών.

Ο GLP-1 υποδοχέας έχει ανιχνευτεί να υπάρχει σε μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα και λεμφοκύτταρα ποντικού και ανθρώπου, και τόσο το πεπτίδιο όσο τα ανάλογά του μπορούν να μεσολαβήσουν στον έλεγχο αντιφλεγμονωδών αποτελεσμάτων. Τα ανάλογα αυτά μπορούν να ελαττώσουν τις συγκεντρώσεις των φλεγμονωδών κυττάρων και της πρωτεάσης στο πνευμονικό παρέγχυμα [7, 75].

Στην παρούσα διπλωματική εργασία βιβλιογραφικής ανασκόπησης, διερευνώνται τα βιβλιογραφικά δεδομένα όσον αφορά την επίδραση των GLP-1 αγωνιστών σε ασθενείς με ΧΑΠ, παρατίθενται και αναλύονται τα αποτελέσματα των μελετών και οι επιδράσεις τους επάνω στη συγκεκριμένη πάθηση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

1.1. Λειτουργία

Πρωταρχική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος είναι η πρόσληψη οξυγόνου από τον ατμοσφαιρικό αέρα και η αποβολή διοξειδίου του άνθρακα. Ταυτόχρονα, όμως, οι πνεύμονες επιτελούν και άλλες λειτουργίες όπως είναι ο μεταβολισμός διαφόρων συστατικών και η απομάκρυνση τοξικών ουσιών από την κυκλοφορία, ενώ παράλληλα χρησιμοποιούνται και ως αποθήκες αίματος. Κυριότερη όμως λειτουργία είναι η ανταλλαγή των αερίων. Ακόμη, το αναπνευστικό σύστημα είναι υπεύθυνο για την προστασία των πνευμόνων, την παραγωγή φώνησης για την ανθρώπινη ομιλία, καθώς επίσης και για την όσφρηση, η οποία επιτελείται μέσω του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος [8, 9,83].

1.2. Ανατομία

Από ανατομική άποψη, το αναπνευστικό σύστημα περικλείεται μέσα στο θωρακικό τοίχωμα, που αποτελείται από μύες και οστά. Στο αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνονται επίσης:

- η υπεζωκοτική κοιλότητα (τοιχωματικός και περισπλάχνιος υπεζωκότας)
- το μεσοθωράκιο (αγγεία, νεύρα και ο οισοφάγος)
- το σύστημα των αεραγωγών, το οποίο αποτελείται -από πάνω προς τα κάτω- από τη ρινική και τη στοματική κοιλότητα, το φάρυγγα, το λάρυγγα, την τραχεία, τους κύριους και τους τμηματικούς βρόγχους,
- τους δυο πνεύμονες και
- μία εκτεταμένη βρογχική και πνευμονική αγγείωση, η λεμφική κυκλοφορία και η νεύρωση των πνευμόνων [8].

Το αναπνευστικό σύστημα, λειτουργικά, μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ζώνες:

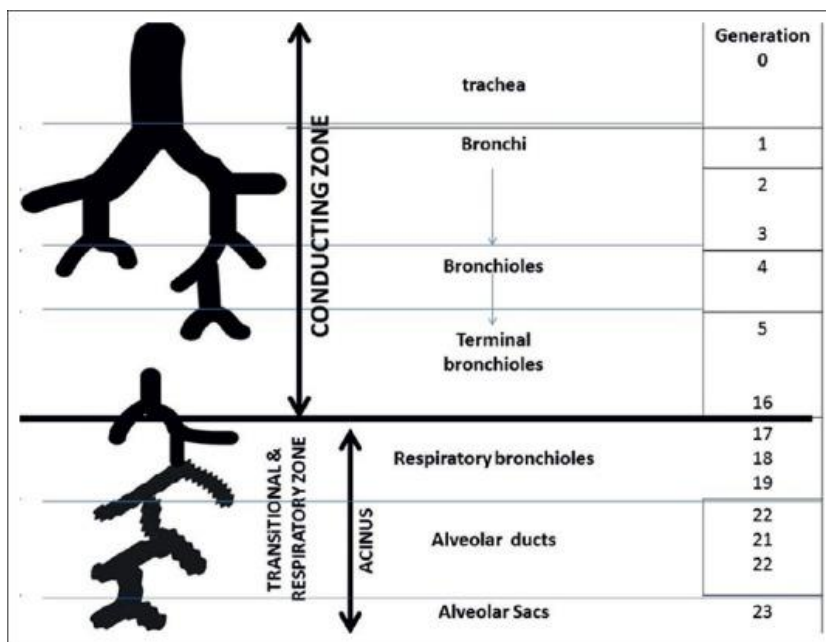
1. Ζώνη αεραγωγών (από τη μύτη έως και τα τελικά βρογχιόλια, για τη μεταφορά του εισπνεόμενου αέρα)
2. Αναπνευστική Ζώνη (από τα αναπνευστικά βρογχιόλια έως και τις κυψελίδες,

για την ανταλλαγή των αερίων)

Ανατομικά, η αεροφόρα οδός μπορεί να διακριθεί :

1. Ανώτερο αναπνευστικό σύστημα (έξω και έσω ρις, ρινική κοιλότητα, φάρυγγας, λάρυγγας)
2. Κατώτερο αναπνευστικό σύστημα (τραχεία, βρόγχοι, βρογχιόλια, κυψελιδικοί πόροι , κυψελιδικοί σάκοι και κυψελίδες) [8].

Αναφέρθηκε προηγουμένως πως την κατώτερη αναπνευστική οδό αποτελούν η τραχεία, οι βρόγχοι, τα βρογχιόλια και οι πνεύμονες. Η τραχεία, με τη σειρά της, διακλαδίζεται στον αριστερό και στο δεξιό κύριο βρόγχο. Στη συνέχεια, οι κύριοι βρόγχοι διακλαδίζονται στους τμηματικούς βρόγχους, που με τη σειρά τους διαιρούνται μέχρι το σχηματισμό των τελικών βρογχιολίων που αποτελούν τους μικρότερους αεραγωγούς πριν από τις κυψελίδες. Το σύνολο αυτών των αναπνευστικών βρόγχων σχηματίζει τις αεροφόρους οδούς. Τα τελικά βρογχιόλια με την εμφάνιση των τοιχωματικών κυψελίδων μετατρέπονται σε αναπνευστικά βρογχιόλια, τα οποία στη συνέχεια μεταπίπτουν στους κυψελιδικούς πόρους και τους κυψελιδικούς σάκους που αποτελούνται πλήρως από κυψελίδες. Στο βρογχικό δέντρο υπάρχουν περισσότερες από είκοσι κατά σειρά φθίνουσες διακλαδώσεις, που δημιουργούν πολυπληθέστερους αεραγωγούς [8].



Εικόνα 1. Σχηματική παράσταση των αεροφόρων οδών και της αναπνευστικής ζώνης [10].

Οι δύο πνεύμονες που βρίσκονται στα αντίστοιχα ημιθωράκια, είναι η βασική φυσιολογική δομή του αναπνευστικού συστήματος. Κάθε πνεύμονας χωρίζεται σε μικρότερα τμήματα, τους λοβούς. Ο δεξιός πνεύμονας χωρίζεται σε τρεις λοβούς (άνω, μέσο, κάτω) , ενώ ο αριστερός σε δύο (άνω και κάτω) λοβούς. Στους λοβούς γίνονται επί μέρους διαιρέσεις φτάνοντας στα βρογχοπνευμονικά τμήματα. Στο δεξιό πνεύμονα υπάρχουν δύο μεσολόβιες σχισμές: η πλάγια, που χωρίζει τον κάτω λοβό από τον άνω και μέσο, και μία μικρότερη, που χωρίζει τον άνω λοβό από το μέσο. Στον αριστερό πνεύμονα υπάρχει η πλάγια μεσολόβιος, που χωρίζει τον άνω από τον κάτω λοβό. Η αριστερή και δεξιά πνευμονικές πύλες ανευρίσκονται στη μεσότητα περίπου των πνευμόνων και έρχονται σε επαφή με την καρδιά και την τραχεία. Τα ανατομικά στοιχεία τα οποία εισέρχονται ή απάγονται σε κάθε πύλη είναι τα εξής: οι κύριοι βρόγχοι, οι πνευμονικές αρτηρίες, οι πνευμονικές φλέβες, το αυτόνομο νευρικό δίκτυο, τα λεμφαγγεία και ο χαλαρός συνδετικός ιστός [8,86].

Τα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων είναι ένα δίκτυο διακλαδιζόμενων αγωγών που αρχίζει από την πνευμονική αρτηρία, φτάνει μέχρι τα τριχοειδή, και καταλήγει στις πνευμονικές φλέβες, όπου περιέχουν αρτηριακό αίμα. Αρχικά, οι αρτηρίες, οι φλέβες και οι βρόγχοι πορεύονται μαζί, αλλά στην πορεία τους προς την περιφέρεια οι φλέβες απομακρύνονται και διέρχονται μεταξύ των λοβιδίων, ενώ οι αρτηρίες και οι βρόγχοι πορεύονται μαζί μέσα στο κέντρο των λοβιδίων, στο τμήμα του πνευμονικού παρεγχύματος που βρίσκεται γύρω από ένα τελικό βρογχιόλιο. Τα τριχοειδή σχηματίζουν ένα πυκνό δίκτυο στο τοίχωμα των κυψελίδων. Ο ενδοκυψελιδικός αέρας και το αίμα εντός των κυψελίδων οριοθετούν έναν φραγμό $2\mu\text{m}$ και έκτασης 140m^2 , που είναι απαραίτητος για την επαρκή ανταλλαγή των αερίων [12,13,88].

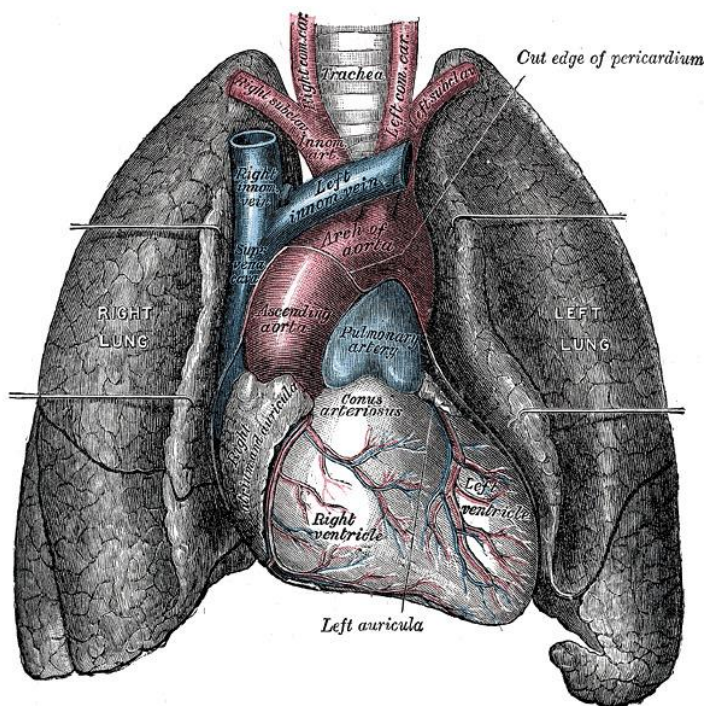
Η πνευμονική αρτηρία εκφύεται από τον αριστερό κώνο της δεξιάς κοιλίας και κάτω από το αορτικό τόξο αποσχίζεται σε δύο κλάδους, ένα κλάδο για κάθε πνεύμονα. Οι πνευμονικές αρτηρίες, οι οποίες μεταφέρουν το φλεβικό αίμα από τη δεξιά κοιλία της καρδιάς στους πνεύμονες, ακολουθούν τις διαιρέσεις του βρογχικού δέντρου και διαιρούμενες συνεχώς καταλήγουν στα κυψελιδικά τριχοειδή, έχοντας στόχο την ανταλλαγή οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα, καθώς επίσης και την απελευθέρωση θρεπτικών συστατικών για τα κύτταρα του πνευμονικού παρεγχύματος, και, τελικά, οι πνευμονικές φλέβες άγουν το οξυγονωμένο αίμα πίσω στην καρδιά. Η συνολική, αυτή, διαδικασία καλείται ως πνευμονική κυκλοφορία του

αίματος. Ο συνολικός όγκος εξώθησης της δεξιάς κοιλίας της καρδιάς προωθείται προς την πνευμονική αρτηρία όπου οι αντιστάσεις της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι εκπληκτικά μικρές.

Οι πνεύμονες διαθέτουν επιπρόσθετη αιμάτωση, τη βρογχική κυκλοφορία, που αιματώνει τα τοιχώματα των αεροφόρων οδών μέχρι τα τελικά βρογχιόλια. Η δεξιά βρογχική αρτηρία εκφύεται από την τρίτη ή τέταρτη μεσοπλεύρια αρτηρία, ενώ η αριστερή από την αορτή [14, 15, 17].

Οι μύες του αναπνευστικού συστήματος διακρίνονται σε εισπνευστικούς και εκπνευστικούς μύες:

- ❖ Εισπνευστικοί μύες: διάφραγμα, έξω μεσοπλεύριοι και επικουρικοί εισπνευστικοί μύες (σκαληνοί και στερνοκλειδομαστοειδείς μύες)
- ❖ Εκπνευστικοί μύες: κοιλιακοί και έσω μεσοπλεύριοι μύες [84].



Εικόνα 2: Δομή της καρδιάς και των πνευμόνων [87].

Οι πνεύμονες καλύπτονται από μία πολύ λεπτή σαρκοειδή μεμβράνη, τον υπεζωκότα. Η εσωτερική επιφάνεια της σαρκοειδούς μεμβράνης έρχεται σε άμεση επαφή με τους πνεύμονες και ονομάζεται περισπλάχνιος υπεζωκότας. Η εξωτερική επιφάνεια έρχεται σε επαφή με το θωρακικό τοίχωμα και ονομάζεται τοιχωματικός

υπεζωκότας. Μεταξύ τους τα δύο αυτά πέταλα του υπεζωκοτικού σάκου σχηματίζουν την υπεζωκοτική κοιλότητα, στην οποία φυσιολογικά ανιχνεύεται ελάχιστη ποσότητα υγρού (<1mL). Οι δυο μεμβράνες αποτελούνται από μεσοθηλιακά επιθηλιακά εκκριτικά κύτταρα, τα οποία είναι επιφορτισμένα με τη διατήρηση του όγκου, και τη σύνθεση του υπεζωκοτικού υγρού, για την αποφυγή της τριβής και τη διευκόλυνση της πνευμονικής παθητικής κίνησης κατά την αναπνοή του ατόμου [8, 15].

1.3. Φυσιολογία

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το αναπνευστικό σύστημα είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση των επιπέδων του οξυγόνου, του διοξειδίου του άνθρακα και της οξύτητας του αρτηριακού αίματος στη συστηματική κυκλοφορία. Οι πιέσεις των προαναφερθέντων αερίων μέσα στο αίμα καθορίζουν τις συγκεντρώσεις τους στα ερυθροκύτταρα και στο πλάσμα, και ελέγχονται από την ανταλλαγή τους, μέσω του κυψελιδικού αέρα και της πνευμονικής κυκλοφορίας. Οι μεταβολές του ρυθμού του πνευμονικού αερισμού διαμορφώνουν, τελικώς, τα επίπεδα των αερίων αυτών στις πνευμονικές κυψελίδες. Για την κυτταρική αναπνοή αξιοποιείται το οξυγόνο από την οξείδωση των τροφικών βιομορίων, για να παραχθεί ενέργεια μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας στα μιτοχόνδρια, προς την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα [12, 14].

Οι τέσσερις κύριες λειτουργίες του αναπνευστικού συστήματος είναι οι ακόλουθες:

1. ο αερισμός
2. η διάχυση του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα διαμέσου της διαχωριστικής μεμβράνης που παρεμβάλλεται μεταξύ κυψελιδικού χώρου και του αίματος
3. η μεταφορά των αερίων
4. η ρύθμιση του αερισμού

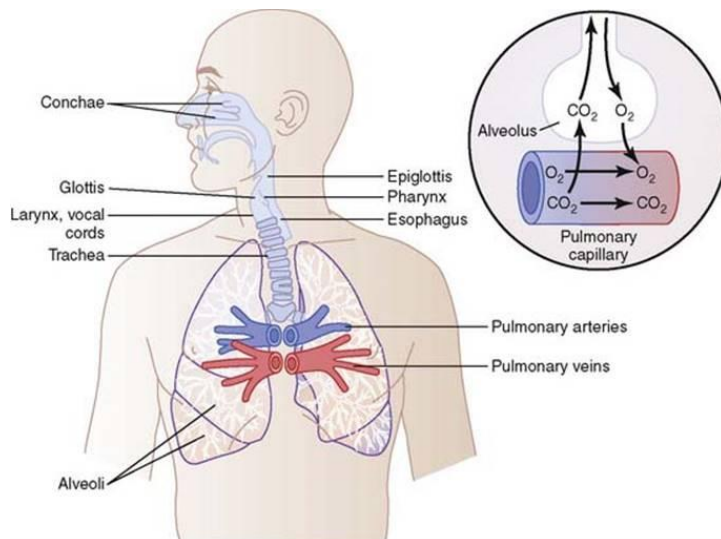
Οι αεραγωγοί συμμετέχουν στη μεταφορά του αέρα της ατμόσφαιρας εντός των κυψελίδων και εξαρτάται από την κυψελιδική και ατμοσφαιρική πίεση, καθώς και από την αντίσταση των αεραγωγών. Η αντίσταση των αεραγωγών είναι η επίδραση της τριβής μεταξύ των μορίων του αέρα και μεταξύ των μορίων του αέρα και των τοιχωμάτων των αεραγωγών. Η αντίσταση στη ροή του αέρα εξαρτάται από το πνευμονικό ιστό (μήκος και διάμετρος αεραγωγού όπου μεταβάλλεται), την πυκνότητα και γλοιότητα του αερίου και τη μέση ταχύτητα. Επιπροσθέτως, οι

αεραγωγοί προστατεύουν τους πνεύμονες από τοξικές ουσίες και παθογόνους μικροοργανισμούς του εισπνεόμενου αέρα, μέσω των κροσσών του αναπνευστικού επιθηλίου, που αναγκάζουν τη βλέννη να κινηθεί προς το λάρυγγα και το φάρυγγα, όπου είτε θα καταποθεί είτε θα αποχρεμθεί μέσω των πτυέλων [16,83].

Η κίνηση του διαφράγματος ή η κίνηση των πλευρών βοηθούν στην έκπτυξη και στη σύμπτυξη των πνευμόνων. Η αναπνευστική αντλία αποτελείται από το θωρακικό κλωβό, τον πνεύμονα και τους αεραγωγούς και κινητοποιείται λόγω της δύναμης των αναπνευστικών μυών. Το διάφραγμα και οι έξω μεσοπλεύριοι μύες, αποτελούν τους εισπνευστικούς μύες που εκτείνονται ανάμεσα στις πλευρές προς τα εμπρός και κάθετα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αυξάνεται η κάθετος, η εγκάρσια και η προσθιοπίσθια διάμετρος του θώρακα. Κατά την ήρεμη αναπνοή η εκπνοή συμβαίνει παθητικά, όπου οι πνεύμονες και το θωρακικό τοίχωμα λόγω της ελαστικότητας τους τείνουν να επανέλθουν στη θέση ισορροπίας, ενώ κατά την άσκηση συμβαίνει ενεργητικά μέσω της σύσπασης των έσω μεσοπλεύριων μυών, που οδηγούν τις πλευρές κόντρα στους πρώτους εισπνευστικούς μύες. Η συνολική παραγόμενη ενέργεια των μυών αυτών καταναλώνεται για την εξάλειψη των αντιστάσεων. Οι μύες αυτοί ευθύνονται για τον αερισμό των πνευμόνων και συμπύσσονται αυξομειώνοντας την κυψελιδική πίεση. Κατά την εισπνοή, η κυψελιδική πίεση γίνεται αρνητική συγκριτικά με την ατμοσφαιρική πίεση, εξαναγκάζοντας έτσι τον αέρα να εισέλθει από τους αεραγωγούς. Κατά την εκπνοή, η κυψελιδική πίεση αυξάνεται, με αποτέλεσμα την έξοδο του αέρα [8,12,14,83].

Η επιφάνεια των κυψελιδικών κυττάρων είναι υγρή, οπότε οι κυψελίδες μπορούν να παρομοιαστούν με σάκους γεμάτους αέρα, τα τοιχώματα των οποίων επικαλύπτονται από νερό. Στην επιφάνεια επαφής ύδατος-αέρα, οι δυνάμεις έλξης μεταξύ μορίων ύδατος, που είναι γνωστές ως επιφανειακή τάση, κάνουν το στρώμα ύδατος να μοιάζει με ένα διατεταμένο μπαλόνι, το οποίο τείνει συνεχώς να συρρικνωθεί και αντιστέκεται στην περαιτέρω διάταση. Στους πνεύμονες η επιφανειακή τάση είναι πολύ μεγάλη και θα χρειαζόταν τεράστια μυϊκή προσπάθεια για να μην συμπυκνωθούν. Για την αποφυγή αυτού τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II εκκρίνουν μία ουσία που καλείται επιφανειοδραστικός παράγοντας (surfactant) ο οποίος ελαττώνει σημαντικά την επιφανειακή τάση των κυψελίδων. Η ενδοτικότητα είναι η ικανότητα έκπτυξης των πνευμόνων και του θώρακα ανάλογη της διαπνευμονικής πίεσης (διαφορά πίεσης κυψελίδων με πίεση υπεζωκότα) και εκδηλώνεται δια της αύξησης

του όγκου των πνευμόνων (όσο μεγαλύτερη είναι η ενδοτικότητα, τόσο ευκολότερα είναι να εκπνυχθούν οι πνεύμονες σε μία δεδομένη διαπνευμονική πίεση). Έτσι φαίνεται ο κρίσιμος ρόλος του επιφανειοδραστικού παράγοντα και της ενδοτικότητας στη μειωμένη επίδραση της επιφανειακής τάσης κατά την πνευμονική σύμπτυξη [13,83].



Εικόνα 3: Αναπνευστική οδός [83].

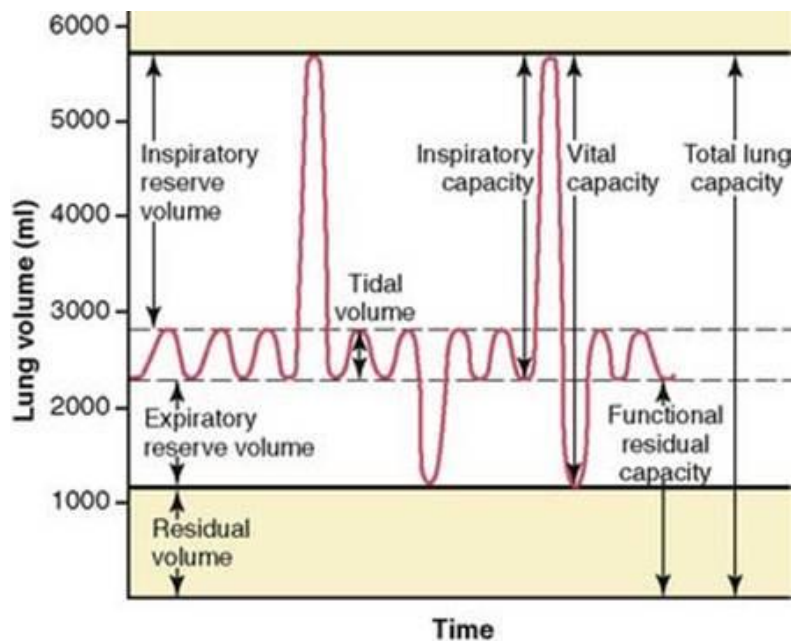
Οι πνευμονικοί όγκοι αναφέρονται στα διάφορα μεγέθη του αέρα που υπάρχουν στον πνεύμονα κατά τις διάφορες φάσεις του αναπνευστικού κύκλου και υπολογίζεται με τη μέθοδο της σπιρομέτρησης.

- Αναπνεόμενος όγκος (Tidal Volume - TV): Ο όγκος του αέρα που εισπνέεται ή εκπνέεται κατά τη διάρκεια της φυσιολογικής αναπνοής (περίπου 500 mL).
- Ζωτική χωρητικότητα (Vital Capacity – VC): Η μέγιστη ποσότητα αέρα που μπορεί να εκπνεύσει κάποιος μετά από μια μέγιστη εισπνοή,(περίπου 4500-5000 mL)
$$VC = TV + IRV + ERV.$$
- Υπολειπόμενος όγκος (Residual Volume – RV): ο όγκος που παραμένει μέσα στους πνεύμονες μετά από τη μέγιστη εκπνοή (περίπου 1200 mL)
- Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (Functional Residual Capacity-FRC): ο όγκος που παραμένει στους πνεύμονες μετά από μια ήρεμη εκπνοή
- Ανατομικός νεκρός χώρος (Anatomic Dead Space-ADS) είναι ο όγκος που καταλαμβάνουν οι αεροφόροι οδοί (περίπου 150 mL)

- Εισπνευστικός εφεδρικός όγκος (Inspiratory Reserve Volume - IRV): Ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εισπνευστεί μετά από μια φυσιολογική εκπνοή (περίπου 3000-3300 mL).
- Εκπνευστικός εφεδρικός όγκος (Expiratory Reserve Volume - ERV): Ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορεί να εκπνευστεί μετά από μια φυσιολογική εισπνοή (περίπου 1000-1200 mL)
- Ολική πνευμονική χωρητικότητα (Total Lung Capacity - TLC): Ο μέγιστος όγκος αέρα που μπορούν να περιέχουν οι πνεύμονες (περίπου 5700-6200 mL).

$$TLC = VC + RV.$$

Οι πνευμονικοί όγκοι που δεν μπορούν να υπολογιστούν μέσω σπιρομέτρησης είναι η ολική πνευμονική χωρητικότητα, η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα και ο υπολειπόμενος όγκος. Η μέτρηση αυτών των όγκων γίνεται με την τεχνική της διάλυσης του ηλίου ή με την πληθυσμογραφία. [83].



Εικόνα 4 : Οι χωρητικότητες των πνευμόνων , [83].

Ο ολικός πνευμονικός αερισμός είναι ο όγκος του αέρα που εκπνέεται στη μονάδα του χρόνου. Εάν υποθέσουμε ότι ένα άτομο έχει αναπνευστική συχνότητα 12

αναπνοές/min και αναπνεύσιμο όγκο 500 mL , ο ολικός πνευμονικός αερισμός είναι 6L/min. [83].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. Η ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

2.1. Ιστορική Αναδρομή

Στην αρχαιότητα, ο Ιπποκράτης είχε περιγράψει την ασθένεια «*τρίτη φθίση*», η οποία φαίνεται να αντιστοιχεί στη σημερινή ΧΑΠ. Η συγκεκριμένη πάθηση αντιμετωπιζόταν κυρίως με το περπάτημα, αυξάνοντας σταδιακά τον αριθμό των βημάτων [18].

Στο παρελθόν, οι γιατροί χρησιμοποίησαν διάφορους όρους, όπως "ογκώδεις πνεύμονες" και "θολοί πνεύμονες," για να περιγράψουν καταστάσεις που σχετίζονταν με τη ΧΑΠ. Ο Βρετανός γιατρός Charles Badham, το 1821 αναγνώρισε τη χρόνια βρογχίτιδα ως μια κατάσταση αναπηρίας της υγείας και μέρος της ΧΑΠ, και ήταν ο πρώτος άνθρωπος που χρησιμοποίησε τον όρο «καταρροή» για το χαρακτηρισμό του συνεχιζόμενου βήχα και της υπερβολικής βλέννας εξαιτίας της ΧΑΠ. [19].

Το 1821, ο εφευρέτης του στηθοσκοπίου, ο γιατρός René Laënnec, αναγνώρισε το εμφύσημα ως ένα άλλο μέρος της ΧΑΠ, και δεδομένου ότι το κάπνισμα δεν ήταν διαδεδομένο τότε, ο Laënnec εντόπισε περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες ως τα κύρια αίτια ανάπτυξης της ΧΑΠ. Το 1846, ο John Hutchinson εφηύρε το σπιρόμετρο, μια συσκευή που μετρά τη ζωτική χωρητικότητα των πνευμόνων [20].

Στο παρελθόν, η ΧΑΠ αναφερόταν ως «χρόνια απόφραξη ροής αέρα» και «χρόνια αποφρακτική ασθένεια του πνεύμονα». Εικάζεται πως τον Ιούνιο του 1965, ο Δρ William Briscoe ήταν το πρώτο άτομο που μίλησε για «χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια», στο 9^ο Συνέδριο για το εμφύσημα του Άσπεν [20].

Οι Burrows και Earle περιέγραψαν την πορεία και την πρόγνωση 200 ασθενών με ΧΑΠ στην κλασική μελέτη τους, στο Σικάγο. Το 1976, ο Charles Fletcher συνέδεσε το κάπνισμα με την ασθένεια στο ομώνυμο βιβλίο του, και ανακάλυψε ότι η διακοπή του καπνίσματος ίσως βοηθούσε στην επιβράδυνση της προόδου της ΧΑΠ, ενώ η συνέχιση του καπνίσματος θα επιτάχυνε την εξέλιξή της [20].

Η μελέτη ορόσημο των Hogg et al (1968) ουσιαστικά εγκαινίασε την εποχή της νόσου των μικρών αεραγωγών, και έκτοτε ακολούθησαν πολλές άλλες μελέτες, που έθεσαν τις βάσεις για τη σημερινή γνώση της ΧΑΠ [21].

Πολυάριθμες βασικές μελέτες που ξεκίνησαν από την ομάδα του Μόντρεαλ έδειξαν ότι οι μειωμένες φατνιακές προσκολλήσεις, η ελαστική ανάκρουση και οι κυψελιδικοί σάκοι συνδέονται μεταξύ τους και με το κάπνισμα, ενώ η ελαττωμένη ελαστική ανάκρουση επηρεάζει σημαντικά την ανάπτυξη περιορισμού της ροής αέρα. Οι μελέτες του Denver εντόπισαν επίσης την αλλοίωση ενός ξετυλίγματος των κυψελιδικών αγωγών λόγω απώλειας ελαστικής ανάκρουσης, σε μη συμπτωματικά ηλικιωμένα άτομα [20, 22].

Η φυσική ιστορία της ΧΑΠ ξεκινά με πολύπλοκα βιοχημικά και κυτταρικά συμβάντα στους μικρούς αεραγωγούς και τις γύρω κυψελίδες. Εκτιμήθηκε πως σε αρχικό στάδιο, η βλάβη στη δομή οδηγεί σε απώλεια ελαστικής ανάκρουσης. Όταν υπάρχουν κλινικά σημεία, η ΧΑΠ εκτιμήθηκε να είναι σε μέτριο έως προχωρημένο στάδιο [20].

2.2. Ορισμός της νόσου

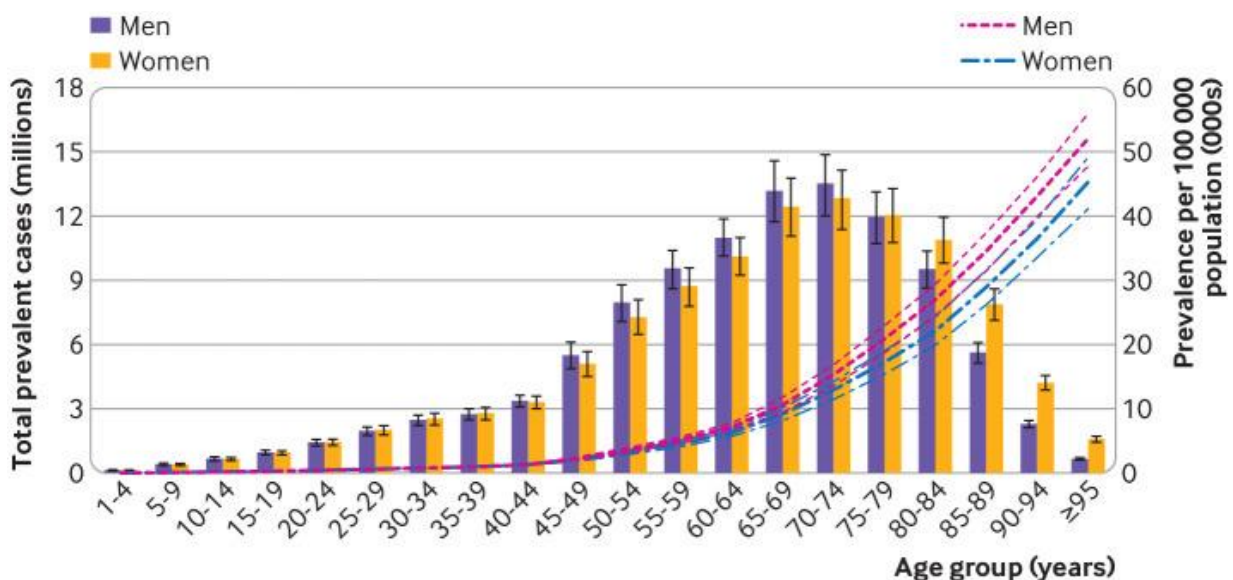
Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια - ΧΑΠ είναι μια διαδεδομένη χρόνια νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονα αναπνευστικά συμπτώματα και περιορισμό της ροής του αέρα εξαιτίας της παθολογίας των αεραγωγών και/ή των κυψελίδων, που οφείλεται συνήθως σε σημαντική έκθεση σε τοξικά σωματίδια ή αέρια. Ο χρόνιος περιορισμός της ροής αέρα που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ οφείλεται στο συνδυασμό της νόσου των αεραγωγών (χρόνια βρογχίτιδα) και της καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα), η συνύπαρξη των οποίων ποικίλει από άτομο σε άτομο. Πρόκειται για μια νόσο που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευτεί.

2.3. Επιπολασμός

Σύμφωνα με τα επιδημιολογικά δεδομένα του ΠΟΥ, η ΧΑΠ είναι η τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, και μάλιστα, προκάλεσε το θάνατο 3.23 εκατομμυρίων ανθρώπων το 2019, ενώ, εκτιμάται να είναι η 7^η αιτία αναπηρίας σε παγκόσμιο επίπεδο [3].

Η παγκόσμια πρωτοβουλία αποτίμησης του φορτίου της νόσου γνωστή με το ακρωνύμιο BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) έκανε μία συστηματική

ανασκόπηση και μελέτη παγκόσμιας επιβάρυνσης νόσων το 2019, για την επιβάρυνση της ΧΑΠ και των αποδιδόμενων παραγόντων κινδύνου της σε 204 χώρες μεταξύ των ετών 1990-2019. Τα αποτελέσματα της ανασκόπησης έδειξαν πως αναφέρθηκαν παγκοσμίως 212,3 εκατομμύρια επικρατούσες περιπτώσεις ΧΑΠ που οδήγησαν σε 3,3 εκατ. θανάτους και 74,4 εκατομμύρια ασθενείς με αναπηρία. Το 2019, υψηλότερος επιπολασμός υπήρξε στη Δανία, στη Μιανμάρ και στο Βέλγιο, ενώ η Αίγυπτος, η Γεωργία και η Νικαράγουα παρουσίασαν τα μεγαλύτερα ποσοστά καθ' όλη την περίοδο της μελέτης, με οριακά περισσότερους από τους μισούς κατοίκους αυτών των χωρών να πάσχουν από ΧΑΠ. Το 2019, το Νεπάλ και η Ιαπωνία είχαν τα υψηλότερα και τα χαμηλότερα ποσοστά θανάτου, αντίστοιχα. Στους άνδρες, το παγκόσμιο ποσοστό αναπηρίας της ΧΑΠ αυξήθηκε μέχρι τα 85-89 έτη, και στη συνέχεια μειώθηκε προοδευτικά με την ηλικία, ενώ για τις γυναίκες το ποσοστό αναπηρίας ήταν συνεχώς αυξανόμενο και ανάλογο της ηλικίας [26]. Επίσης, τα συνολικά προσαρμοσμένα ποσοστά θνησιμότητας λόγω ΧΑΠ μεταξύ των γυναικών δεν άλλαξαν σημαντικά, ενώ τα ποσοστά στους άνδρες μειώθηκαν σημαντικά. Ωστόσο, οι τάσεις στα ανάλογα με το φύλο ποσοστά θνησιμότητας από ΧΑΠ διέφεραν ανά περιοχή και αστική-αγροτική κατάσταση. [29].



Εικόνα 5 : Αριθμός περιστατικών με ΧΑΠ παγκοσμίως και ο επιπολασμός ανα 100 000 πληθυσμό, με βάση την ηλικία και το φύλο το 2019. Οι γραμμές υποδηλώνουν τον αριθμό των καταληκτικών περιστατικών με 95% διαστήματα αβεβαιότητας για άνδρες και γυναίκες [26].

Χαρακτηριστικά, ο επιπολασμός του εμφυσήματος στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ) είναι περίπου 14 εκατ., όπου το 14% είναι λευκοί άνδρες καπνιστές και το 3% είναι λευκοί άνδρες μη καπνιστές, και ο επιπολασμός αυτός είναι ελαφρώς μικρότερος για τις λευκές καπνίστριες και τις Αφροαμερικανίδες. Αυτές οι ομάδες ασθενών τείνουν να αναπτύσσουν εμφύσημα συντομότερα από άλλους πληθυσμούς ασθενών μετά από έκθεση σε παράγοντα κινδύνου [27]. Η χρόνια βρογχίτιδα επηρεάζει περίπου 10 εκατομμύρια ανθρώπους στις ΗΠΑ, και ο επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία, είναι υψηλότερος στις γυναίκες παρά στους άνδρες (56,8 έναντι 29,6 περιπτώσεων/1000 άτομα) και είναι υψηλότερος στους μη Ισπανόφωνους μαύρους και λευκούς σε σύγκριση με τους Ισπανόφωνους (48,6, 47,3 και 28,8/1000 άτομα). Σε έρευνες συμπτωματολογίας χρόνιας βρογχίτιδας, περίπου το 60% είχε ΧΑΠ (δηλαδή, είχε επίσης απόφραξη ροής αέρα στη σπιρομέτρηση), το 10% είχε περιορισμό και το 30% είχε φυσιολογική σπιρομέτρηση [28].

Στην Ελλάδα έχουν διεξαχθεί δύο μελέτες σε εθνικό δείγμα για τον υπολογισμό του επιπολασμού της ΧΑΠ. Η πρώτη μέθοδος απαιτούσε ιστορικό, κλινική εξέταση και σπιρομέτρηση. Ο συνολικός επιπολασμός της ΧΑΠ για άτομα άνω των 35 ετών με ιστορικό καπνίσματος (>100 τσιγάρα ανά χρόνο) ήταν 8,4%, ενώ ο επιπολασμός με βάση το φύλο ήταν 11,6% για τους άνδρες και 4,8% για τις γυναίκες. Ο επιπολασμός της ΧΑΠ ανά κοινότητα ήταν 6% στην Αθήνα, 10,1% σε άλλες αστικές περιοχές, 8,5% σε ημιαστικές περιοχές, και 9,1% σε αγροτικές περιοχές. Το ενδιαφέρον εύρημα από αυτήν τη μελέτη ήταν ότι 81,4% των διαγνωσθέντων δεν γνώριζαν τη νόσο τους [30]. Στη δεύτερη και πιο πρόσφατη μελέτη (2015) η μεθοδολογία βασίστηκε σε τηλεφωνικό ερωτηματολόγιο υποκειμενικής γνώσης της νόσου στους ερωτηθέντες. Η έρευνα αυτή φανέρωσε πως ο συνολικός επιπολασμός της ΧΑΠ βρέθηκε να είναι 10,6% (5,5% σε αγροτικές και 13,6% σε αστικές περιοχές), ενώ μεταξύ των 351 συμμετεχόντων με ΧΑΠ, το 54,1% ήταν άνδρες και το 41,3% ήταν ηλικίας >70 ετών, και οι περισσότεροι ήταν πρώην καπνιστές. Το 6% δεν ανέφερε συννοσηρότητες, ενώ το άσθμα ήταν η συχνότερη συννοσηρότητα (76,6%), ακολουθούμενο από την υπέρταση (51,6%) και το ΣΔ (20,2%) [31].

2.4. Παράγοντες κινδύνου

Κατά τον ΠΟΥ, πάνω από το 70% των περιπτώσεων ΧΑΠ σε χώρες με υψηλό κατά κεφαλήν εισοδήμα είναι καπνιστές, ενώ στις χώρες με χαμηλό κατά κεφαλήν

εισόδημα υπολογίζονται στο 30-40%. Επίσης, η οικιακή ρύπανση του αέρα είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση της πάθησης [3].

Σε σύγκριση με τους καπνιστές, οι μη καπνιστές με ΧΑΠ έχουν σχετικά ήπια αλλά χρόνια συμπτωματολογία, ήπιο ή καθόλου εμφύσημα, ηπιότερη αντίσταση της ροής αέρα και λιγότερες συννοσηρότητες, ωστόσο οι παροξύνσεις μπορεί να είναι επίσης συχνές [32].

Η ΧΑΠ αποτελεί μία πολυπαραγοντική νόσο. Στην αναπτυξή της συμμετέχουν εκτός από το κάπνισμα που είναι η κύρια αιτία και άλλοι σημαντικοί παράγοντες:

- Ηλικία και φύλο
- γενετικοί παράγοντες (πχ. ανεπάρκεια α-1 αντιθρυψίνης)
- εξωτερική και εσωτερική ατμοσφαιρική ρύπανση
- επαγγελματική έκθεση (σκόνη, χημικές ουσίες, ατμούς ή άλλους αέριους ρύπους)
- κλιματική αλλαγή (αύξηση της θερμοκρασίας)
- περιβαλλοντικοί παράγοντες
- ανεπαρκώς ελεγχόμενο άσθμα
- μολυσματικές ασθένειες
- χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση
- ανεπαρκή ανάπτυξη των πνευμόνων κατά την παιδική ηλικία (έκθεση σε βλαβερές ουσίες στην πρώιμη ζωή, λοιμώξεις και παιδικό άσθμα)

[34,35,36,37,38,39].

Αναφορικά με τις λοιμώξεις, ένα σοβαρό ρίσκο για την υγεία των πνευμόνων αποτέλεσε την τελευταία τετραετία η ασθένεια του κορονοϊού (Coronavirus Disease 2019; COVID-19), όπου πράγματι, το ιστορικό μόλυνσης από κορονοϊό αποτελεί ένα σημαντικό ρίσκο για τη μελλοντική εκδήλωση της ΧΑΠ, ενώ και οι δυο παθογένειες μοιράζονται κοινά στοιχεία [40].

Τέλος, σε πρόσφατη μονογραφία έχει προταθεί πως η διατροφή μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες, χαρακτηριστικό της συστημικής φλεγμονής, που με τη σειρά της οδηγεί σε πρωτογενείς παθογένειες (ΣΔ, Μεταβολικό συνδρομο) και κατ'επέκταση σε δευτερογενείς παθογένειες (καρδιαγγειακά νοσήματα και άλλα νοσήματα όπως η ΧΑΠ) μέσω του άξονα της εντερικής μικροχλωρίδας. [33].

2.5. Παθοφυσιολογία

Η έκθεση σε επιβλαβείς ουσίες (πχ. καπνός τσιγάρου), προκαλεί χρόνια εκσεσημασμένη φλεγμονή στον πνεύμονα. Τα βασικά κύτταρα που συμμετέχουν στην εξέλιξη της φλεγμονώδους αντίδρασης είναι τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα και τα T-λεμφοκύτταρα. Η ανάπτυξη οξειδωτικού στρες σε συνδυασμό με την ανισορροπία πρωτεασών και αντιπρωτεασών συμβάλουν στην περαιτέρω τροποποίηση της φλεγμονώδους αντίδρασης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή του συνδετικού ιστού του πνεύμονα και την εμφάνιση του εμφυσήματος. Μία χαρακτηριστική αλλά σπάνια αιτία είναι η ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης που περιλαμβάνει έλλειψη αντιπρωτεασών και η ανισορροπία αυτή εκθέτει το πνευμονικό παρέγχυμα σε κίνδυνο λόγω των πρωτεασών. Η συγκεκριμένη ανεπάρκεια οφείλεται σε κακή αναδίπλωση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης που μπορεί να συσσωρευτεί στο ήπαρ, γι' αυτό θα πρέπει να υπάρχει υποψία σε ασθενείς με ηπατική βλάβη [41,42].

Παρατηρείται αυξημένος αριθμός φλεγμονωδών κυττάρων (ουδετερόφιλα , μακροφάγα, λεμφοκύτταρα) στους περιφερικούς αεραγωγούς, στο πνευμονικό παρέγχυμα και στην πνευμονική κυκλοφορία. Σε κάποιους ασθενείς που πάσχουν από βρογχικό ασθμα είναι δυνατόν να ανιχνεύεται αυξημένος αριθμός ηωσινόφιλων. Τα φλεγμονώδη κύτταρα αλληλεπιδρούν με τα επιθηλιακά και άλλα δομικά κύτταρα του πνεύμονα και απελευθερώνουν στην κυκλοφορία ποικίλους μεσολαβητές της φλεγμονής (λευκοτριένια, TNF-α, IL-6, IL-8 κα.). Η αδιάκοπη βλάβη του τοιχώματος των αεραγωγών έχει ως τελικό αποτέλεσμα την εμφάνιση δομικών βλαβών στους κεντρικούς αεραγωγούς, βρογχιόλια, πνευμονικό παρέγχυμα και στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο.

Η φλεγμονώδης διεργασία οδηγεί στην ελάττωση της δύναμης της ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων καθώς και στην αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών περιορίζοντας τη ροή του αέρα. Η απόφραξη των αεραγωγών έχει ως αποτέλεσμα την παγίδευση του αέρα κατά τη φάση της εκπνοής και οδηγεί στην υπερδιάταση του πνεύμονα. Επίσης, η ελάττωση του αερισμού ή η αύξηση του φυσιολογικού νεκρού χώρου αυξάνει τα επίπεδα του διοξειδίου του άνθρακα και προοδευτικά παρατηρείται διαταραχή της ανταλλαγής των αερίων. Τέλος, η

πνευμονική υπέρταση, οφείλεται κυρίως στην αγγειοσύσπαση πνευμονικών αρτηριών λόγω υποξυγοναιμίας [41, 42].

2.6. Κλινικές εκδηλώσεις

Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα των ασθενών που πάσχουν από ΧΑΠ είναι:

- ❖ χρόνια επιδεινούμενη δύσπνοια
- ❖ χρόνιας βήχας
- ❖ συριγμός και
- ❖ απόχρεμψη

Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζουν διακυμάνσεις κατά το πέρασμα του χρόνου, εξαρτώνται από τα ατομικά χαρακτηριστικά του ασθενούς και επιφέρουν μία πολύ σημαντική και επιζήμια επίδραση στη συνολική κατάσταση της υγείας, την ποιότητα ζωής και στις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενούς. Επίσης, συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων άγχους και κατάθλιψης, στην αύξηση του κινδύνου και της συχνότητας των παροξύνσεων, αλλά και σε μια γενικότερη χειρότερη πρόγνωση της ΧΑΠ [43].

Ασθενείς αναφέρουν ότι τις πρωινές ώρες η εκδήλωση της τυπικής συμπτωματολογίας της ΧΑΠ είναι συχνότερη, με το βήχα και την παραγωγή πτυέλων να είναι ίσως τα πιο ενοχλητικά συμπτώματα. Τα νυχτερινά συμπτώματα και η διαταραχή του ύπνου είναι αρκετά διαδεδομένα, αλλά όχι τόσο αναγνωρισμένα σε αρκετούς ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ επίσης υπάρχει λιγοστή κλινική έρευνα για τα νυχτερινά συμπτώματα της ΧΑΠ. [45].

2.7. Διάγνωση

Η αρχική διαγνωστική προσπέλαση της νόσου περιλαμβάνει τη λεπτομερή λήψη του ιατρικού ιστορικού, την ενδελεχή κλινική εξέταση του ασθενούς, τις δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας, τη διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων, καθώς και απεικονιστικών εξετάσεων.

Αρχικά, κατά τη λήψη του ιατρικού ιστορικού είναι σημαντικό να διερευνάται η έκθεση του ασθενούς σε παράγοντες κινδύνου και την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού ΧΑΠ. Σήμερα, η βαρύτητα της δύσπνοιας εκτιμάται με τη χρήση του ερωτηματολογίου mMRC (modified Medical Research Council questionnaire). Για την εκτίμηση των συμπτωμάτων του ασθενούς είναι χρήσιμο το τεστ CAT (COPD Assessment Test). Επίσης, κατά την κλινική εξέταση μπορεί να αποκαλύψει ανωμαλίες του θωρακικού σκελετού, όπως η κυφοσκολίωση, ενώ η επίκρουση αλλά και η ακρόαση μπορεί να δώσουν ενδείξεις αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας ή υπεζωκοτικής συλλογής. [44].

Τροποποιημένη κλίμακα βαθμολόγησης Δύσπνοιας – Medical Research Council (mMRC) [44] :

Σταδιο 0: Έχω δύσπνοια μόνο στην έντονη άσκηση

Στάδιο 1: Έχω δύσπνοια κατά την επιτάχυνση σε επίπεδο έδαφος ή κατά τη βάρδιση σε ανηφόρα

Στάδιο 2: Βαδίζω πιο αργά από συνομηλίκους μου ή αναγκάζομαι να σταματάω κατά τη βάρδιση με το δικό μου ρυθμό σε επίπεδο έδαφος

Στάδιο 3: Σταματάω κάθε 100 μέτρα ή μετά από λίγα λεπτά όταν βαδίζω σε επίπεδο έδαφος

Στάδιο 4: Έχω τόση δύσπνοια που δεν μπορώ να βγω από το σπίτι και δε μπορώ να αυτοεξυπηρετηθώ (π.χ να ντυθώ, να κάνω μπάνιο)

Your name:

Today's date:



How is your COPD? Take the COPD Assessment Test™ (CAT)

This questionnaire will help you and your healthcare professional measure the impact COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease) is having on your wellbeing and daily life. Your answers, and test score, can be used by you and your healthcare professional to help improve the management of your COPD and get the greatest benefit from treatment.

For each item below, place a mark (X) in the box that best describes you currently. Be sure to only select one response for each question.

Example: I am very happy 0 1 2 3 4 5 I am very sad

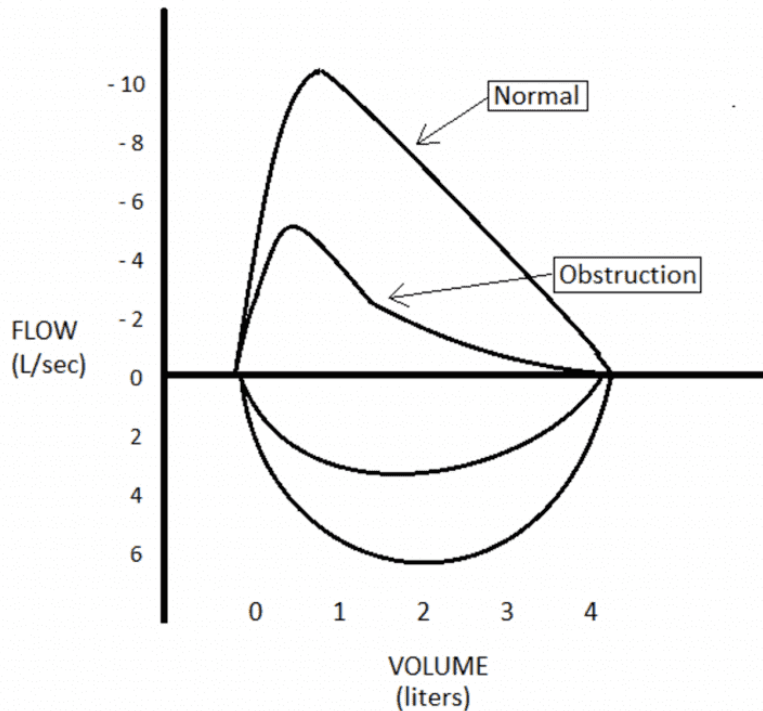
		SCORE	
I never cough	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I cough all the time	<input type="text"/>
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	My chest is completely full of phlegm (mucus)	<input type="text"/>
My chest does not feel tight at all	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	My chest feels very tight	<input type="text"/>
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless	<input type="text"/>
I am not limited doing any activities at home	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am very limited doing activities at home	<input type="text"/>
I am confident leaving my home despite my lung condition	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition	<input type="text"/>
I sleep soundly	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I don't sleep soundly because of my lung condition	<input type="text"/>
I have lots of energy	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	I have no energy at all	<input type="text"/>
			TOTAL SCORE <input type="text"/>

COPD Assessment Test and the CAT logo are trademarks of the GlaxoSmithKline group of companies.
© 2009 GlaxoSmithKline. All rights reserved.

Εικόνα 6: CAT score, COPD

Assessment Test: τεστ αξιολόγησης για τη ΧΑΠ.

Η σπιρομέτρηση είναι ο αντικειμενικότερος τρόπος εκτίμησης του περιορισμού του αέρα. Σύμφωνα με τις οδηγίες της Παγκόσμιας Πρωτοβουλίας για τη ΧΑΠ (GOLD), η διάγνωση της νόσου τίθεται, όταν ο λόγος του βίαια εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο (FEV1) προς τη βίαια ζωτική χωρητικότητα (FVC) μετά τη χορήγηση εισπνεόμενου β2-αγωνιστή βραχείας δράσης είναι μικρότερος του 0,7. Η σπιρομέτρηση θα πρέπει να διενεργείται μετά την παρέλευση 10 έως 15 λεπτών από την εισπνοή του β2-αγωνιστή βραχείας δράσης. Ο λόγος αυτός υποδηλώνει την παρουσία μη αναστρέψιμης απόφραξης στην εκπνευστική ροή του αέρα. [47].



Εικόνα 7: Καμπύλη ροής- όγκου σε φυσιολογικό και αποφρακτικό ασθενή. Η βίαια εκπνοή και εισπνοή φαίνονται να είναι πάνω και κάτω από την οριζόντια γραμμή, αντίστοιχα. Και στις δυο περιπτώσεις η FVC είναι σχεδόν ίδια, ενώ η εισπνευστική και η εκπνευστική ροή είναι μειωμένες [76].

Η οξυμετρία και η ανάλυση των αερίων αρτηριακού αίματος χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση της οξείας και χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, για την εκτίμηση ανάγκης ή μη οξυγονοθεραπείας κατ' οίκον και της αναγκής εφαρμογής μη επεμβατικού αερισμού. Άλλες λειτουργικές δοκιμασίες περιλαμβάνουν την εκτίμηση της ικανότητας για άσκηση του ασθενούς όπως η δοκιμασία περπατήματος για 6 λεπτά και η δοκιμασία καθίσματος-σηκώματος εντός ενός λεπτού [48].

Ο απεικονιστικός έλεγχος (ακτινογραφία, μαγνητική και αξονική θώρακος) είναι κρίσιμος για τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων. Σε αρχικό διαγνωστικό στάδιο, ο ασθενής υποβάλλεται σε ακτινογραφία θώρακος και λαμβάνεται επιπλέον ένα ηλεκτροκαρδιογράφημα [47].

Τέλος, αναφορικά με τις εργαστηριακές εξετάσεις, είναι βοηθητικά τα επίπεδα τιμών των ηωσινόφιλων, του ινωδογόνου, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης(C-Reactive Protein,CRP), διάφορων μεσολαβητών της φλεγμονής (IL-6, IL-8, TNF-a), της ολικής

χολερυθρίνης, των αμυλοειδών πρωτεϊνών του ορού, της επιφανειοδραστικής πρωτεΐνης D και της α1-αντιθρυψίνης στον ορο [48].

2.7.1. Ταξινόμηση κατά GOLD

Σύμφωνα με τα κριτήρια GOLD, όπως ορίστηκαν από την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), την Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία, American Thoracic Society (ATS) και την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία, European Respiratory Society (ERS) η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια ταξινομείται σε τέσσερα στάδια. Σύμφωνα με τον υπάρχοντα ορισμό των GOLD & ATS/ERS για τον περιορισμό της ροής του αέρα είναι η αναλογία FEV1/FVC μικρότερη από 70% της προβλεπόμενης, μετρηθείσα μετά από βρογχοδιαστολή [51].

Ομάδα ασθενών	Χαρακτηριστικά	FEV1	Παροξύνσεις ανά έτος	mMRC	CAT
A	Χαμηλού κινδύνου, λιγότερα συμπτώματα	≥ 80 προβλεπόμενης τιμής	0 ή 1 που δεν οδηγεί σε νοσηλεία	0 - 1	< 10
B	Χαμηλού κινδύνου, Περισσότερα συμπτώματα	$50\% \leq FEV1 \leq 80\%$ προβλεπόμενης τιμής	0 ή 1 που δεν οδηγεί σε νοσηλεία	≥ 2	≥ 10
C	Υψηλού κινδύνου, λιγότερα συμπτώματα	$30 \leq FEV1 \leq 50\%$ προβλεπόμενης τιμής	≥ 2 ή ≥ 1 που οδηγεί σε νοσηλεία	0 - 1	< 10
D	Υψηλού κινδύνου, περισσότερα συμπτώματα	$FEV1 < 30\%$ προβλεπόμενης τιμής	≥ 2 ή ≥ 1 που οδηγεί σε νοσηλεία	≥ 2	≥ 10

Πίνακας 1: Ταξινόμηση ΧΑΠ κατά GOLD [51].

Γενικά, με βάση της σπιρομέτρηση, η ΧΑΠ σταδιοποιείται, κατά GOLD, σε τέσσερα στάδια βαρύτητας:

Στάδιο 1: ήπια ($FEV1 \geq 80\%$ προβλεπόμενης)

Στάδιο 2: μέτρια ($FEV1 50\% - 79\%$ προβλ.)

Στάδιο 3: σοβαρή ($FEV1 30\% - 49\%$ προβλ.)

Στάδιο 4: πολύ σοβαρή ($FEV1 \leq 30\%$ προβλ.).

2.7.2. Φαινότυποι στη ΧΑΠ

Δύο ευρέως γνωστοί φαινότυποι είναι ο φαινότυπος της χρόνιας βρογχίτιδας και φαινότυπος του πνευμονικού εμφυσήματος.

Ο φαινότυπος της χρόνιας βρογχίτιδα, «blue bloater» χαρακτηρίζεται από χρόνια υπερέκκριση βλέννης, αυξημένο σωματικό βάρος, περιφερικό οίδημα, υποξυγοναιμία και υπερκαπνία, πνευμονική υπέρταση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς κλινικά σημαντική δύσπνοια.

Ο φαινότυπος του πνευμονικού εμφυσήματος, «pink puffer» περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται με εμφύσημα, δύσπνοια, εργώδη αναπνοή, δυσανεξία στην άσκηση, χαμηλό Δείκτη Μάζα Σώματος (ΔΜΣ, Body Mass Index, BMI) και σχετικά φυσιολογικά αέρια αίματος . Εμφύσημα μπορεί να παρατηρηθεί και στους δύο αυτούς τύπους των ασθενών, συχνότερα όμως παρατηρείται στον «pink puffer». [90].

Τρεις φαινότυποι έχουν περιγραφεί εκτός από τους δύο προαναφερθέντες και είναι:

- A. η ΧΑΠ συχνών εξάρσεων, προϋποθέτει την παρουσία δύο ή περισσότερων συχνών εξάρσεων ανά χρόνο
- B. Η αλληλοεπικάλυψη άσθματος και ΧΑΠ όπου επικρατεί μόνιμος περιορισμός των αεραγωγών με πολλά χαρακτηριστικά που έχουν σχέση με το άσθμα και πολλά άλλα που σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Η μορφή αυτή είναι τυπική σε ασθματικούς καπνιστές.
- C. Ο εμφυσηματικός φαινότυπος που χαρακτηρίζεται από υπερδιάταση και η θεραπεία με LABA σε συνδυασμό με πνευμονική αποκατάσταση είναι η θεραπεία εκλογής [23, 24, 25].

Τα τελευταία χρόνια έχουν αρχίσει να εμφανίζονται και να μελετώνται ως ξεχωριστοί και κάποιοι άλλοι φαινότυποι της ΧΑΠ, συμπεριλαμβανομένων:

- (i) του φαινοτύπου της πνευμονικής καχεξίας,
- (ii) της επικάλυψης ΧΑΠ και βρογχεκτασιών,
- (iii) του φαινοτύπου εμφυσήματος που κυριαρχεί στον άνω λοβό,
- (iv) του φαινοτύπου ταχείας πτώσης,

- (v) των συννοσηροτήτων ή του συστηματικού φαινοτύπου,
- (vi) της ανεπάρκειας α1-αντιθρυψίνης, και
- (vii) της ΧΑΠ που δεν έχει σχέση με το κάπνισμα [23].

2.8. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η φαρμακευτική θεραπευτική προσέγγιση για τη ΧΑΠ στοχεύει στη θεραπεία των συμπτωμάτων, την ελάττωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των παροξύνσεων και τη βελτίωση της ανοχής στην άσκηση και στην κατάσταση της υγείας. Οι κατηγορίες φαρμάκων για τη θεραπεία της ΧΑΠ περιλαμβάνουν:

- 1) Εισπνεόμενοι β₂-αγωνιστές μακράς δράσης (Long-Acting B₂-Agonists, LABAs)
- 2) Εισπνεόμενοι β₂-αγωνιστές βραχείας δράσης (Short-Acting B₂ -Agonists, SABAs)
- 3) Εισπνεόμενα αντιχολινεργικά (Long-Acting Muscarinic Antagonists; LAMAs)
κα
- 4) Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (Inhaled Corticosteroids; ICS).
- 5) Συνδιασμοί εισπνεόμενων β₂-αγωνιστών και αντιχολινεργικών
- 6) Συνδιασμοί εισπνεόμενων β₂-αγωνιστών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών
- 7) Τριπλός συνδιασμός εισπνεόμενων β₂-αγωνιστών μακράς δράσης, αντιχολινεργικών μακράς δράσης και κορτικοστεροειδών
- 8) Μεθυλξανθίνες
- 9) Αναστολείς φωσφιδιαστεράσης -4
- 10) Βλενολλυτικές ουσίες

Οι θεραπευτικές συστάσεις που προτείνονται με βάση τις οδηγίες GOLD συστήνουν ένα θεραπευτικό σχήμα για τους διάφορους φαινοτύπους ΧΑΠ, λαμβάνοντας υπόψη την πολυπλοκότητα της νόσου.

Table 1. Pharmacologic Therapy for Stable COPD as per Global Initiative for Obstructive Lung Disease³

Patient Group	Recommended First Choice	Alternative Choice	Other Possible Treatments
A	SA anticholinergic prn OR SA beta2-agonist prn	LA anticholinergic OR LA beta2-agonist OR SA beta2-agonist and SA anticholinergic	Theophylline
B	LA anticholinergic OR LA beta2-agonist	LA anticholinergic and LA beta2-agonist	SA beta2-agonist and/ or SA anticholinergic Theophylline
C	ICS + LA beta2-agonist or LA anticholinergic	LA anticholinergic and LA beta2-agonist OR LA anticholinergic and PDE-4 inhibitor OR LA beta2-agonist and PDE-4 inhibitor	SA beta2-agonist and/ or SA anticholinergic Theophylline
D	ICS + LA beta2-agonist and/ or LA anticholinergic	ICS + LA beta2-agonist and LA anticholinergic OR ICS + LA beta2-agonist and PDE-4 inhibitor OR LA anticholinergic and LA beta2-agonist OR LA anticholinergic and PDE-4 inhibitor	Carboxycysteine N-acetylcysteine SA beta2-agonist and/ or SA anticholinergic Theophylline

LA=long-acting; SA=short-acting; ICS=inhaled corticosteroid; PDE=phosphodiesterase

Εικόνα 8: Θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΑΠ [50].

Ομάδα A: χορηγείται ένα οποιοδήποτε βρογχοδιασταλτικό φάρμακο

Ομάδα B: χορηγείται ένα μακράς διάρκειας βρογχοδιασταλτικό φάρμακο

Ομάδα C: χορηγείται ένα εισπνεόμενο αντιχολινεργικό φάρμακο

Ομάδα D: χορηγείται συνδυασμός δύο κατηγοριών μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών (LABA/LAMA) ή συνδυασμός β₂-αγωνιστή μακράς δράσης

(LAMA + LABA) ή συνδυασμός κορτικοστεροειδών με εισπνεόμενο β_2 διεργέτη μακράς δράσης (ICS + LABA) [49,50].

Προτείνεται από την GOLD η επαναξιολόγηση του ασθενούς ανά τακτά διαστήματα. Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης του στην αρχική θεραπευτική παρέμβαση συνιστάται η φαινοτύπηση με βάση την εμφάνιση συμπτωμάτων και παροξύνσεων της νόσου και η κλιμάκωση της θεραπείας με την προσθήκη κυρίως κορτικοστεροειδών ή άλλων κατηγοριών φαρμάκων (αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-4 (DPP-4 αναστολεις), βλενολλυτικά) ή των χορηγούμενων κατηγοριών LABA/ LAMA ή αλλαγή της συσκευής χορήγησης τους.

Βέβαια, ιδιαίτερα σημαντική για την πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση της ΧΑΠ είναι ο εμβολιασμός, η σωστή διατροφή, η άθληση – όπου υπάρχουν αρκετά προγράμματα ειδικά για ασθενείς με τη συγκεκριμένη πάθηση-, ο καλός/επαρκής ύπνος, η καλή ψυχολογία και μια ήρεμη ζωή χωρίς άγχος και στρες [52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΤΟ ΓΛΥΚΑΓΟΝΟΜΟΡΦΟ ΠΕΠΤΙΔΙΟ 1

3.1. Ο ρόλος του φαινομένου της ινκρετίνης στη γλυκαιμική ρύθμιση

Το φαινόμενο της ινκρετίνης αποτελεί την απάντηση του οργανισμού μετά την πρόσληψη τροφής μέσω έκκρισης ινσουλίνης. Οι ινκρετίνες είναι πεπτίδια που απελευθερώνονται από το έντερο κατά την πέψη τροφών πλούσιων σε υδατάνθρακες και λίπη και προάγουν περίπου το 70% της συνολικής ποσότητας ινσουλίνης που εκκρίνεται κάτω από αυτές τις συνθήκες. Τα πιο σημαντικά ινκρετινικά πεπτίδια που επηρεάζουν τη μεταγευματική πρόσληψη γλυκόζης στους περιφερικούς ιστούς είναι:

- το GLP-1, το οποίο παράγεται από τα L κύτταρα του ειλεού και
- το GIP (γαστρικό ανασταλτικό πεπτίδιο Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)

Τα ινκρετινικά πεπτίδια αναστέλλουν την έκκριση της γλυκαγόνης, καθυστερούν τη γαστρική κένωση και αυξάνουν την περιφερική ευαισθησία στην ινσουλίνη, αλλά έχουν βραχύ χρόνο ημιζωής (2 λεπτά για το GLP-1 και 7 λεπτά για το GIP) και αποδομούνται από το ένζυμο DPP-4 (διπεπτιδύλ-πεπτιδάση-4 (dipeptidyl peptidase-4))

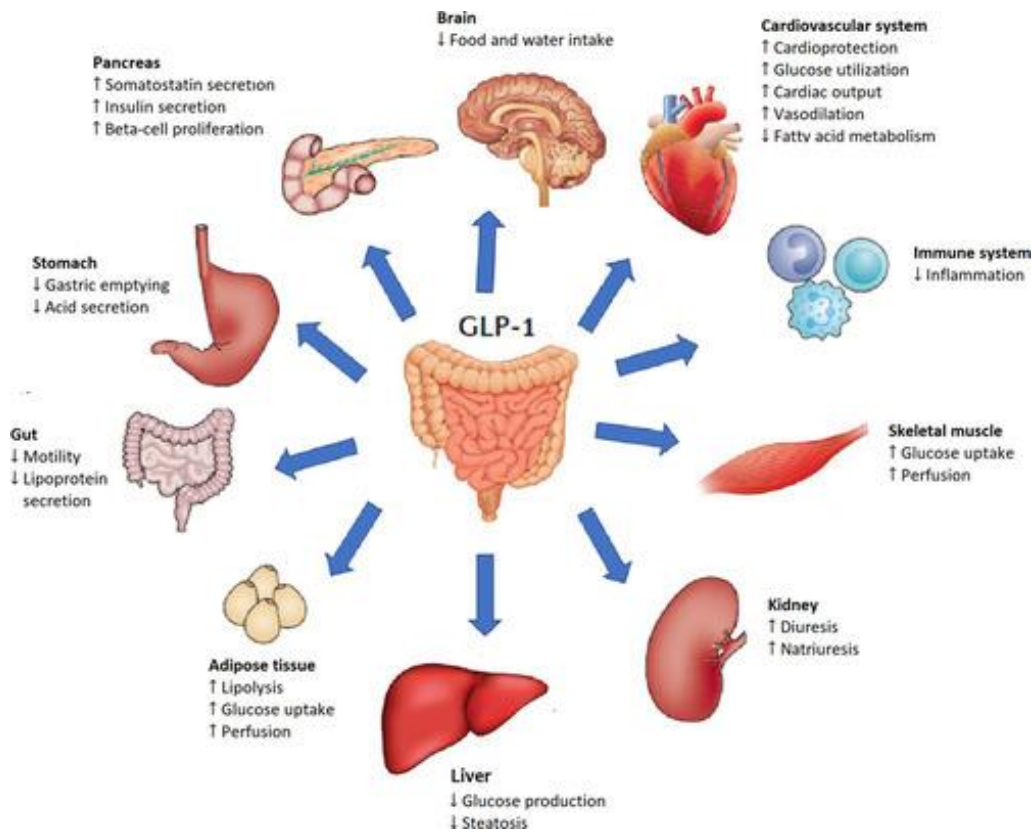
Τα πεπτίδια αυτά συνδέονται με τους αντίστοιχους GLP-1 και GIP πρωτεϊνικούς G υποδοχείς που βρίσκονται κυρίως στα β-κύτταρα του παγκρέατος και συμμετέχουν στην έκκριση της ινσουλίνης. [60]

3.2 Ο Υποδοχέας του Γλυκαγονόμορφου Πεπτιδίου 1 (GLP-1R)

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως ο υποδοχέας GLP-1 (Glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R) είναι μία πρωτεΐνη 463 αμινοξέων που ανήκει στην υπερικογένεια των συζευγμένων με πρωτεΐνη G υποδοχέων.

Ο GLP-1R εμφανίζει ευρεία κατανομή σε ιστούς, όπως το πάγκρεας, η καρδιά, οι πνεύμονες, το δέρμα, οι γευστικοί κάλυκες, ο γαστρεντερικός σωλήνας, ενώ έχουν αναδειχθεί ανάλογα κύτταρα σε καρκινικά κύτταρα του θυρεοειδούς. Επιπροσθέτως, ο GLP-1R έχει βρεθεί να εκφράζεται σε υψηλές συγκεντρώσεις κυρίως στο κεντρικό αλλά και στο περιφερικό νευρικό σύστημα (συμπεριλαμβανομένων των πυρήνων του

αυτόνομου νευρικού συστήματος που ελέγχουν τις καρδιαγγειακές λειτουργίες) [62,63,64,65,66].



Εικόνα 9 : Η εμφάνιση των GLP-1 υποδοχέων σε διάφορους ιστούς [89].

3.3. Ο Μηχανισμός Δράσης του Γλυκαγονόμορφου Πεπτιδίου 1

Οι δράσεις του GLP-1 είναι οι ακόλουθες:

- i. Ενεργοποίηση της εξαρτώμενης από τα επίπεδα γλυκόζης του αίματος έκκριση ινσουλίνης από τα κύτταρα του Langerhans. Όταν η γλυκόζη πλάσματος μειωθεί κάτω από τα 80 mg/dL, το GLP-1 δεν έχει πλέον επίδραση στην έκκριση ινσουλίνης. Σε αυξημένα επίπεδα γλυκόζης αίματος διεγείρεται η έκκριση της ινσουλίνης και καταστέλλεται η έκκριση γλυκαγόνης.
- ii. Καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης, της έκκρισης του γαστρικού οξέως με αποτέλεσμα μείωση των επιπέδων μεταγευματικής γλυκόζης.
- iii. Ενίσχυση του πολλαπλασιασμού των β-κυττάρων του παγκρέατος και αναστολή της απόπτωσή τους, ρυθμίζοντας έτσι τη μάζα τους.
- iv. Μειώνει το σωματικό βάρος μέσω απώλειας μάζας λιπώδους ιστού με τη

μείωση του σπλαχνικού λίπους να είναι μεγαλύτερη από αυτή του υποδόριου λίπους.

- v. Αυξάνει το σήμα του κορεσμού και ελαττώνει εκείνο της πείνας, οδηγώντας σε περιορισμό της πρόσληψης θερμίδων.
- vi. Στους νεφρούς αυξάνει τη νατριούρηση, στο λιπώδη ιστό αυξάνεται η πρόσληψη γλυκόζης και η λιπόλυση, στο ήπαρ μειώνεται η γλυκονεογένεση και στο καρδιαγγειακό σύστημα μειώνεται η αρτηριακή πίεση, παρατηρείται μικρή αύξηση του καρδιακού ρυθμού και βελτιώνεται η κινητικότητα του μυοκαρδίου
- vii. Στο αναπνευστικό σύστημα μειώνουν τη φλεγμονή και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και αυξάνουν την αγγειοδιαστολή και τη βρογχοδιαστολή.

Το GLP-1 διεγείρει την έκκριση ινσουλίνης και καταστέλλει την υψηλή έκκριση γλυκαγόνης κατά τρόπο γλυκοζοεξαρτώμενο [67,68,69].

3.4. Κατηγορίες GLP-1 αγωνιστών

Οι GLP-1 αγωνιστές (GLP-1RAs) ταξινομούνται σε 2 κατηγορίες:

1. τους αγωνιστές βραχείας δράσης με εκπροσώπους την εξενατίδη και τη λιξισενατίδη.
2. τους αγωνιστές μακράς δράσης που περιλαμβάνουν τη λιραγλουτίδη, την εξενατίδη-LAR, τη ντουλαγλουτίδη και τη σεμαγλουτίδη.

Από τους αγωνιστές μακράς δράσης μόνο η λιραγλουτίδη χορηγείται σε καθημερινή βάση, ενώ οι υπόλοιποι χορηγούνται μία φορά την εβδομάδα λόγω του μεγάλου χρόνου ημίσειας ζωής. Όλα τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας χορηγούνται υποδορίως.

GLP-1 RAs Currently Available

Medication	Dosing Frequency	Dosage
Exenatide BID ^a	Twice daily	• 5 µg or 10 µg dose in prefilled pen
Liraglutide ^b	Once daily	• Prefilled, multidose pen (0.6 mg, 1.2 mg, 1.8 mg)
Exenatide ^c	Once weekly	• Single dose tray with 2 mg vial • Single dose prefilled pen (2 mg)
Albiglutide ^d	Once weekly	• 30 mg or 50 mg powder in single-dose pen for reconstitution
Dulaglutide ^e	Once weekly	• Single-dose pen (0.75 mg or 1.5 mg) • Pre-filled single dose syringe (0.75 mg or 1.5 mg)

a. Byetta® PI 2015; b. Victoza® PI 2015; c. Bydureon® PI 2015; d. Tanzeum® PI 2015; e. Trulicity™ PI 2015.

Εικόνα 10: Δοσολογία GLP-1 αγωνιστών.

Στα φάρμακα GLP-1 δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με βάση την ηλικία, σε ασθενείς με ήπια μέτρια ή σοβαρή νεφρική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία. Δεν συνίσταται η χορήγηση τους σε ασθενείς με $eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Στους GLP-1 αγωνιστές γίνεται τιτλοποίηση δόσης λόγω αποφυγής γαστρεντερικών παρενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις των GLP-1 αγωνιστών είναι η ναυτία, ο εμετός και η διάρροια. Οι αντιδράσεις αυτές ήταν κυρίως ήπιας μορφής και παροδικές [61,71].

Σκευάσματα GLP-1 αναλόγων και αγωνιστών υποδοχέων που κυκλοφορούν στην Ελλάδα:

- Victoza, Lyxumia (ημερησίως χορηγούμενα)
- Trulicity, Ozempic (εβδομαδιαίως χορηγούμενα)
- Saxenda (ημερησίως χορηγούμενο για την παχυσαρκία)
- Xultophy (σταθερός συνδυασμός με βασική ινσουλίνη) [92]

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Όπως συζητήθηκε εκτενέστερα σε προηγούμενα κεφάλαια, ο ΣΔτ2 είναι μια κοινή συννοσηρότητα σε άτομα με ΧΑΠ, ιδίως αποφρακτικού τύπου, ενώ είναι ήδη γνωστές οι θετικές επιδράσεις των GLP-1 αγωνιστών τόσο στο ΣΔτ2 όσο και στην παχυσαρκία. Ωστόσο, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, φαίνεται πως δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς τα όποια οφέλη των GLP-1 αγωνιστών στις αναπνευστικές παθήσεις, και ειδικότερα στη ΧΑΠ. Επομένως, κρίνεται ιδιαίτερης σημασίας το να υπάρξουν πιο συγκεντρωτικά τα ήδη υπάρχοντα επιστημονικά βιβλιογραφικά στοιχεία για να αξιολογηθούν και να προκύψουν ουσιαστικά συμπεράσματα.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση των υποδοχέων αγωνιστών του γλακαγονόμορφου πεπτιδίου-1 (GLP-1 αγωνιστές) που προσδένονται στους αντίστοιχους υποδοχείς του πνεύμονα με ΧΑΠ. Πιο ειδικά, θα μελετηθεί :

- η πιθανή επίδραση των GLP-1 αγωνιστών στη ΧΑΠ,
- ο μηχανισμός δράσης των GLP-1 αγωνιστών στη ΧΑΠ και
- κατά πόσο αυτά τα πεπτίδια μπορούν να δράσουν προληπτικά έναντι της ΧΑΠ.

Τέλος, συζητώνται τα συμπεράσματα των αποτελεσμάτων αυτής της ανασκόπησης και προτείνονται μελλοντικοί ερευνητικοί και κλινικοί στόχοι επί του θέματος.

ΥΛΙΚΟ & ΜΕΘΟΔΟΣ:

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιείται μια συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σε διεθνείς βάσεις επιστημονικών δεδομένων (Pubmed, Scopus, ClinicalTrials.gov, Google Scholar) ως προς τη σχέση GLP-1 αγωνιστών και ΧΑΠ

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: Glucagon Like Peptide-1 (GLP-1), Glucagon Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) , Chronic Bronchitis, Emphysema.

Επιπρόσθετα, κριτήρια εισαγωγής στην ανασκόπηση είναι η ελληνική και η αγγλική γλώσσα καθώς και η ημερομηνία δημοσίευσης των μελετών, που περιορίστηκε εντός της τελευταίας δεκαετίας (2013-2023). Άρθρα που έχουν επανεξεταστεί και επικαιροποιηθεί από άλλες ερευνητικές ομάδες συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση.

Στην παρούσα εργασία δεν τέθηκαν στοιχεία αποκλεισμού αναφορικά με τα εξής κριτήρια:

1. Μέγεθος του πληθυσμού
2. το φύλο
3. την ηλικία
4. εμφάνιση παθολογικού ΔΜΣ
5. καπνιστική συνήθεισ
6. χρόνια φαρμακευτική αγωγή (ΧΑΠ και συννοσηρότητων)
7. ιστορικό άλλων Πνευμονοπαθειών
8. εγκυμοσύνη
9. ιστορικό νεοπλασίας
10. διάρκεια χορήγησης GLP-1 αγωνιστών, τόπος χορήγησης (νοσοκομείο ή ιδιωτική κλινική ή κατ' οίκον) και χορήγηση από επαγγελματία υγείας ή τον ίδιο τον ασθενή.

Δεν κατέστη εφικτό να τεθούν περιορισμοί στη βιβλιογραφική ανασκόπηση, δεδομένου πως κατά την αρχική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων το πλήθος των κλινικών μελετών που ανευρέθησαν ήταν ήδη πολύ περιορισμένο.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα ευρήματα της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, για τη δράση των GLP-1 αγωνιστών στη ΧΑΠ είναι εξαιρετικά περιορισμένα. Εντοπίστηκαν μονάχα δέκα σχετικές μελέτες, εκ των οποίων οι τρεις είναι σε προκλινικό επίπεδο.

Ερευνητές-Χώρα- έτος δημοσίευσης	Είδος μελέτης – Δείγμα - Σκοπός	Μεθοδολογία - Μελετώμενος πληθυσμός	Αποπετελέσματα
1. Eric Viby et al, Δανία, 2013	Προκλινική μελέτη, Επιδραση GLP-1RAs στην αναπνευστική λειτουργία των C57 BL/6 θηλυκών ποντικών με ΧΑΠ	Χορήγηση λιραγλουτιδης ή εξενατιδης (sc) σε πειραματικά μοντέλα άσθματος/ΧΑΠ. Σύγκριση αποτελεσμάτων με την ομάδα ελέγχου	↑ έκφραση GLP-1R mRNA στους πνεύμονες, ↓παροξύνσεις ΧΑΠ και θνησιμότητα
2. Balk-Møller et al, Δανία, 2020	Προκλινική μελέτη, έλεγχος αποδοτικότητας ενδογενούς και έλλειψης GLP-1, χορήγησης GLP-1RAs σε BALB/c και C57BL/6JRj θηλυκά ποντίκια με ΧΑΠ Σχέση GLP-1 και ANP	Knock-out ποντίκια-γενετικός/φαρμακευτικός αποκλεισμός των GLP-1R Χορήγηση GLP-1RAs	Η ενδογενής GLP-1 δεν προστατεύει τα ποντίκια με ΧΑΠ Βελτίωση αναπνευστικής λειτουργίας, ↑ANP, ↓ενδοθηλήνης-1
3. Pershina et al, 2019	Προκλινική μελέτη, Επίδραση GLP-1RAs στο εμφύσημα και στη φλεγμονή σε θηλυκά ποντίκια C57BL/6 με ΧΑΠ και Μεταβολικό Συνδρομο	5 ομάδες: Control, Obesity, CSE, CSE+ Obesity, CSE+Obesity+GLP-1RAs	Η χορηγηση των GLP-1RAs: ↓Glu και προγονικών κυττάρων (πνεύμονα και μυελό των οστών), βελτίωση γλυκαιμικού προφιλ, αντιαποπρωτική και αντιφλεγμονωδη δράση, ↓ έκταση του εμφυσήματος
4. Huang et al., Κίνα, 2018	Παρατηρητική μελέτη κοορτής, Χρησιμότητα του GLP-1R στη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος σε 57 ασθενείς με ΧΑΠ	Λήψη αιματος και απομόμωση PBMCs. Χορήγηση λιραγλουτιδης και σύγκριση με την ομάδα ελέγχου	Στους ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτιδη: ↑ INF-γ και GLP-1R, ↓ PD-1 των PBMCs, Βελτιωμένη άμυνα του οργανισμού
5. Rogliani et	Προοπτική μελέτη κοορτής, 32 ασθενείς	Χορηγήθηκε μετορμίνη μονοθεραπεία και	Στην κοορτή GLP-1

al., Ιταλία, 2022	με ΣΔτ2 χωρίς ΧΑΠ Επίδραση των GLP-1 αγωνιστών στην αναπνευστική λειτουργία	συνδιασμός μετφορμίνης με GLP-1RAs ή ινσουλίνη	αγωνιστών : ↑ FEV1, FVC και MEV _{50-75%} , ↓ σωματικού βάρους, συγκριτικά με τις άλλες κοορτές
6. Foer et al, 2023	Αναδρομική, παρατηρητική, ηλεκτρονική μελέτη που βασίζεται σε αρχεία υγείας, 1642 ασθενείς με ΧΑΠ	Χορήγηση GLP-1RAs, DPP-4 και SGLT-2 αναστολείς και σουλφονουλουρίες	↓ ποσοστά εξάρσεων της ΧΑΠ σε ασθενείς που έλαβαν GLP-1RAs συγκριτικά με DPP-4 αναστολείς και σουλφονουλουρίες. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ SGLT-RAs και SGLT2 αναστολείς
7. Pradhan et al, Ηνωμένο Βασίλειο, 2022	Μελέτη κοορτής, βάσει πληθυσμού η χρήση των αντιδιαβητικών φαρμάκων και ο βαθμός κινδύνου παρόξυνσης ΧΑΠ σε ασθενείς με ΣΔτ2.	GLP-1RAs, DPP-4 και SGLT-2 αναστολείς, με κοινό παρονομαστή τις σουλφονουλουρίες	Συγκριτικά με τις σουλφονουλουρίες, <u>GLP-αγωνιστές</u> : ↓ 30% κινδύνου σοβαρής και 37% μέτριας παρόξυνσης ΧΑΠ <u>SGLT-2 αναστολείς</u> : ↓ κίνδυνος σοβαρής παροξυνσης ΧΑΠ
8 Albogami et al, 2021	Αναδρομική μελέτη κοορτής, Έλεγχος σχέσης GLP-1RAs και επιδείνωσης χρόνιων νοσημάτων κατωτέρου αναπνευστικού	Έλεγχος στοιχείων ασθενών που ξεκίνησαν GLP-1RAs ή DPP-4 αναστολείς από βάση δεδομένων στο χρονικό διάστημα που ορίστηκε για τη μελέτη	Οι ασθενείς που έλαβαν GLP-1 αγωνιστές συγκριτικά με τους DPP4- αναστολείς εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό νοσηλειών και μειωμένο αριθμό παροξύνσεων
9. Dogan et al., Δανία, 2022	Διπλή-τυφλή ελεγχόμενη μελέτη, Έλεγχος λιραγλουτίδης στην αναπνευστική λειτουργία 40 ασθενών με παχυσαρκία και ΧΑΠ	Χορήγηση λιραγλουτίδης 3mg (sc) ή εικονικού φαρμάκου για 40 εβδομάδες	Τη 40 ^η εβδομάδα παρατηρήθηκε στους ασθενείς που έλαβαν λιραγλουτίδη ↓ σωματικού βάρους, ↑ FVC και DLCO. Βελτιωμένο CAT-score
10. Yu, Wang et al., 2023	Μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, συμμετείχαν 77.485 ασθενείς με ΣΔτ2 και BMI	Ομάδα GLP-1RAs και ομάδα ελέγχου (εικονικό φάρμακο, άλλη αντιγλυκαιμική αγωγή ή ινσουλίνη)	GLP-1 αγωνιστές είχαν κατά 14% χαμηλότερο κίνδυνο αναπνευστικής νόσου. Η σεμαγλουτίδη, η λιραγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη ελαττώσαν τον

			κίνδυνο αναπνευστικών παθήσεων κατά 18%, 14% και 18%, αντίστοιχα.
--	--	--	---

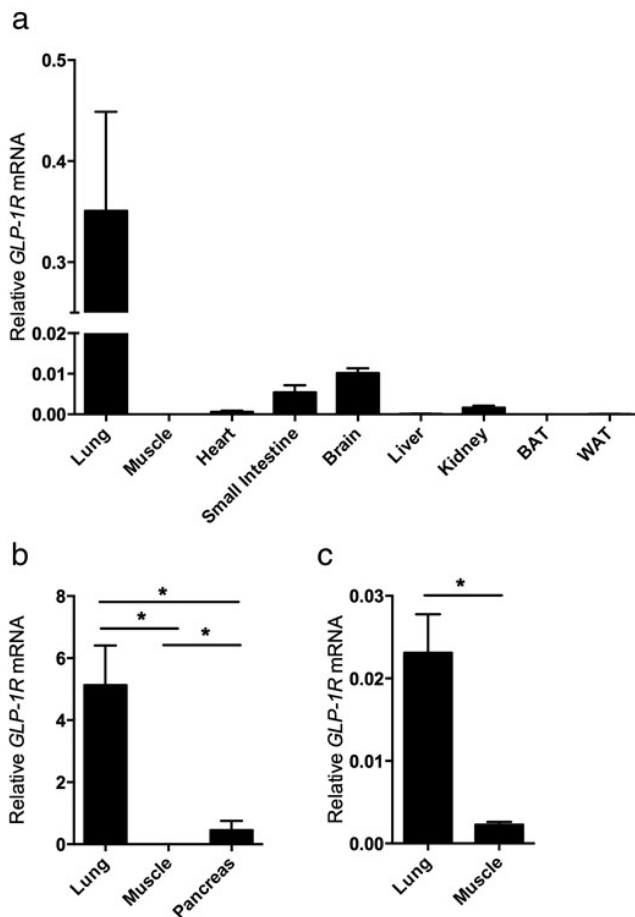
Πίνακας 2 : Συνοπτική παρουσίαση των μελετών της ανασκόπησης, όπου GLP-1RAs , GLP-1 αγωνιστές [2,74,75,77,78,79,80,81,82,91,]

Η **προκλινική μελέτη Erik Viby et al**, που δημοσιεύτηκε το 2013 στο περιοδικό *Endocrinology*, ερευνά την επίδραση των GLP-1 αγωνιστών (λιραγλουτίδη, εξενατίδη) στη θνησιμότητα, τη λειτουργία των πνευμόνων και τη φλεγμονή σε ποντίκια με ΧΑΠ. Για τη μελέτη αυτή δημιουργήθηκε ένα πειραματικό μοντέλο ΧΑΠ σε θηλυκά ποντίκια C57BL/6 μέσω ανοσοποίησης με οβαλβουμίνη (OVA) και εισπνοής λιποπολυσακχαρίτη (LPS). Χρησιμοποιήθηκαν θηλυκά ποντίκια ηλικίας 10 εβδομάδων, με μέσο βάρος 20gr, διατηρήθηκαν σε ελεγχόμενη θερμοκρασία (21°C) και υγρασία (55%), με κύκλο φωτός-σκοταδιού 12 ωρών και με ελεύθερη πρόσβαση σε τροφή και νερό.

Τα ποντίκια έλαβαν θεραπεία με 0,05mL λιραγλουτίδης (6mg/mL) ή εξενατίδης (250μg/mL) δύο φορές την ημέρα υποδορίως, ξεκινώντας 10 ημέρες μετά την ευαισθητοποίηση έως ότου τα ζώα θανατώθηκαν. Οι δόσεις ήταν ισοδύναμες με 300mg/kg/ημέρα λιραγλουτίδης και 1250μg/kg/ημέρα εξενατίδης και κρίθηκαν ως η μέγιστη υποφερτή δόση πειραματικών μελετών. Στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε φωσφορικό αλατούχο διάλυμα (PBS) υποδορίως στην ίδια ποσοτητα.

Η αναπνευστική λειτουργία αξιολογήθηκε με σωματική πληθυσμογραφία στην αρχή και κατά τη διάρκεια της μελέτης, ενώ η φλεγμονή με ιστολογικές εξετάσεις και τη μέτρηση δεικτών φλεγμονής. Ταυτόχρονα, έγινε μέτρηση των επιπέδων των γονιδίων του επιφανειοδραστικού παράγοντα με ποσοτική ανάλυση αντίστροφης μεταγραφής-αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (RT-qPCR). Επίσης, καταγράφηκε η θνησιμότητα καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης.

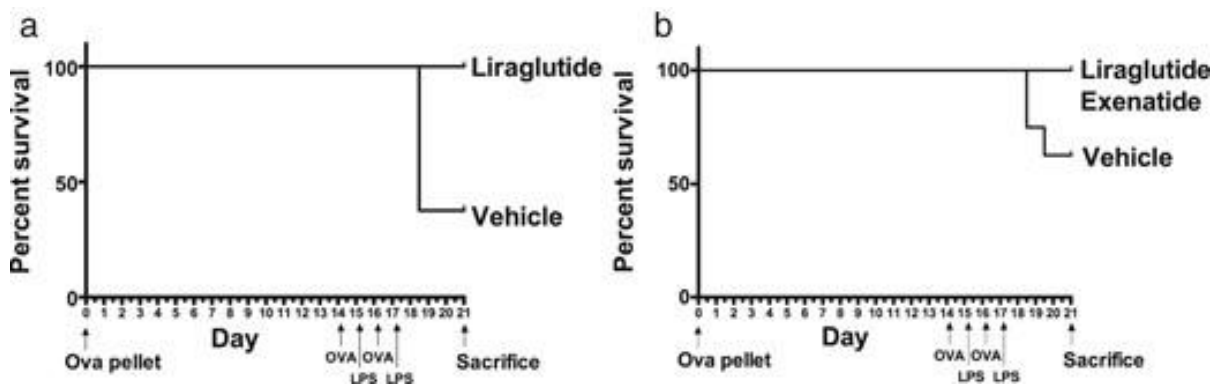
Στις βιοψίες που έγιναν σε ποντίκια αλλά και ανθρώπους, παρατηρήθηκε ότι τα γονίδια του υποδοχέα GLP-1 ήταν αυξημένα στους πνεύμονες, συγκριτικά με άλλους ιστούς.



Εικόνα 11 : Προφίλ έκφρασης γονιδίου GLP-1 υποδοχέα σε ποντίκια και ανθρώπους με RT-qPCR: A. Προφίλ έκφρασης του γονιδίου GLP-1 υποδοχέα σε εννέα διαφορετικούς ιστούς ποντικίων (n = 5). B. Έκφραση του GLP-1 υποδοχέα στους πνεύμονες, τους μυς και το σύνολο του παγκρέατος των ποντικίων (n = 4). C, έκφραση του γονιδίου GLP-1 υποδοχέα σε ανθρώπινο πνευμονικό ιστό (n = 9) και σκελετικό μυ (n = 4), $p < 0.05$ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, τα ποντίκια που έλαβαν τους GLP-1 αγωνιστές είχαν αισθητά καλύτερη συμπεριφορά και κλινική εικόνα. Τη 17η ημέρα παρατηρήθηκε επιδείνωση των συμπτωμάτων σε όλα τα ποντίκια, αλλά η αύξηση ήταν σημαντικά μικρότερη στις ομάδες των ποντικών που έλαβαν τους συγκεκριμένους αγωνιστές ($p < 0.001$), μειώνοντας έτσι τα ποσοστά θνησιμότητας ($p < 0.01$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση της αντίστασης των αεραγωγών με αποτέλεσμα τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Η ιστολογική ανάλυσή μας έδειξε σοβαρή φλεγμονή του πνευμονικού ιστού σε ποντίκια με ΧΑΠ, αλλά ο βαθμός δεν επηρεάστηκε από τη λιραγλουτίδη και την εξενατίδη. Η έκφραση SFTPF μειώθηκε σημαντικά σε ποντίκια με ΧΑΠ, ανεξάρτητα από τη θεραπεία με λιραγλουτίδη. Βέβαια, παρατηρήθηκε μία αύξηση στην ομάδα των SFTPD γονιδίων του επιφανειοδραστικού παράγοντα, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η έρευνα αυτή βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο και τα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν δεν

μοιάζουν με τη ΧΑΠ. Ταυτόχρονα παρόλο που οι GLP-1 αγωνιστές φαίνεται να δρουν θετικά σε αυτή τη μελέτη, παραμένει άγνωστος ο μηχανισμός δράσης τους [77].



Εικόνα 12: Ποσοστά επιβίωσης Α, Μελέτη 1: Πέντε από τα οχτώ ποντίκια ελέγχου πέθαναν μετά την τελευταία εισπνοή LPS, ενώ κανένα από τα ποντίκια που έλαβαν λιραγλουτίδη δεν πέθανε ($p < 0.01$). Β, Μελέτη 2: Τρία από τα οχτώ ποντίκια ελέγχου πέθαναν μετά την τελευταία εισπνοή LPS, ενώ κανένα από τα ποντίκια που έλαβαν GLP-1 αγωνιστή δεν πέθανε ($p < 0.05$)

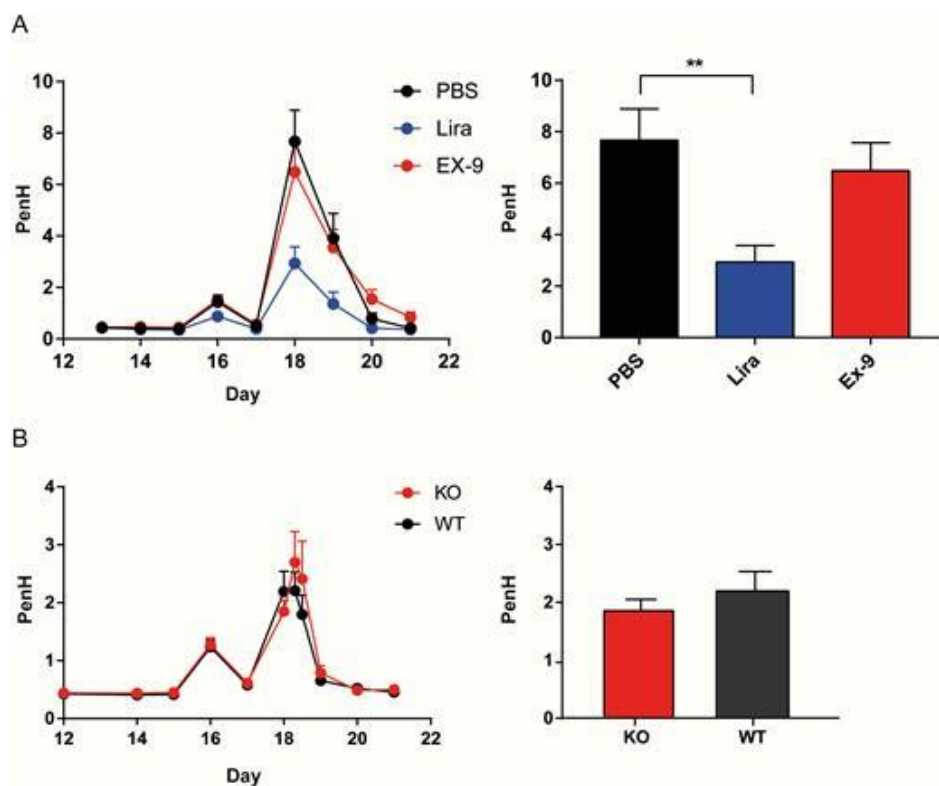
Η άλλη **προκλινική μελέτη των Balk-Møller et al**, που δημοσιεύτηκε το 2019 διερευνά εάν τα ευεργετικά αποτελέσματα του GLP-1 στη ΧΑΠ διαμεσολαβούνται από την έκφραση του νατριουρητικού πεπτιδίου (Atrial Natriuretic Peptide, ANP), ένα νευροπεπτίδιο που σχετίζεται με τη διαστολή των αγγείων και των βρόγχων. Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσει τον πιθανό ρόλο του ενδογενούς GLP-1 σε ποντίκια με ΧΑΠ καθώς και την επίδραση ανεπάρκειας των GLP-1 υποδοχέων. Επίσης, μελετήθηκε η δράση των GLP-1 αγωνιστών (Εξενετίδη-4) και του ANP στη λειτουργία των πνευμόνων και οι βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες τους σε απομωνομένους βρόγχους.

Οι ερευνητές προκάλεσαν έλλειψη στη σηματοδότηση των GLP-1 υποδοχέων με δύο τρόπους (ο πρώτος ήταν γενετικός, με τη διαγραφή των εξωνίων 4 και 5 από το γονίδιο του υποδοχέα GLP-1 και ο δεύτερος φαρμακευτικός, με αποκλεισμό του εξωνίου 9, EX-9) σε ποντίκια με ΧΑΠ. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το ήδη υπάρχον πειραματικό μοντέλο της ΧΑΠ (οβαλβουμίνη / λιποσακχαρίτη) σε θηλυκά ποντίκια C57BL/6JRj βάρους 20g, υπό ιδανικές περιβαλλοντικές συνθήκες. Τα ποντίκια έλαβαν λιραγλουτίδη υποδορίως 0,6 mg/ημέρα.

Η αναπνευστική λειτουργία των ποντικών αξιολογήθηκε μέσω σωματικής πληθυσμογραφίας και η βρογχοσυστολή μέσω των μετρήσεων $penH$. Επίσης, χρησιμοποιήθηκε η ποσοτική PCR για να μετρηθεί η έκφραση σημαντικών γονιδίων

που σχετίζονται με τη ΧΑΠ, όπως τα ηρρα, οι υποδοχείς ANP (hpr1 και hpr3) και η ενδοθελίνη-1 (end1), ένα πεπτιδίο που σχετίζεται με τη βρογχοσυσπασση. Για τον υπολογισμό της αντιφλεγμονώδους δράσης των GLP-1 αγωνιστών, μετρήθηκαν αντιφλεγμονώδη δείκτες.

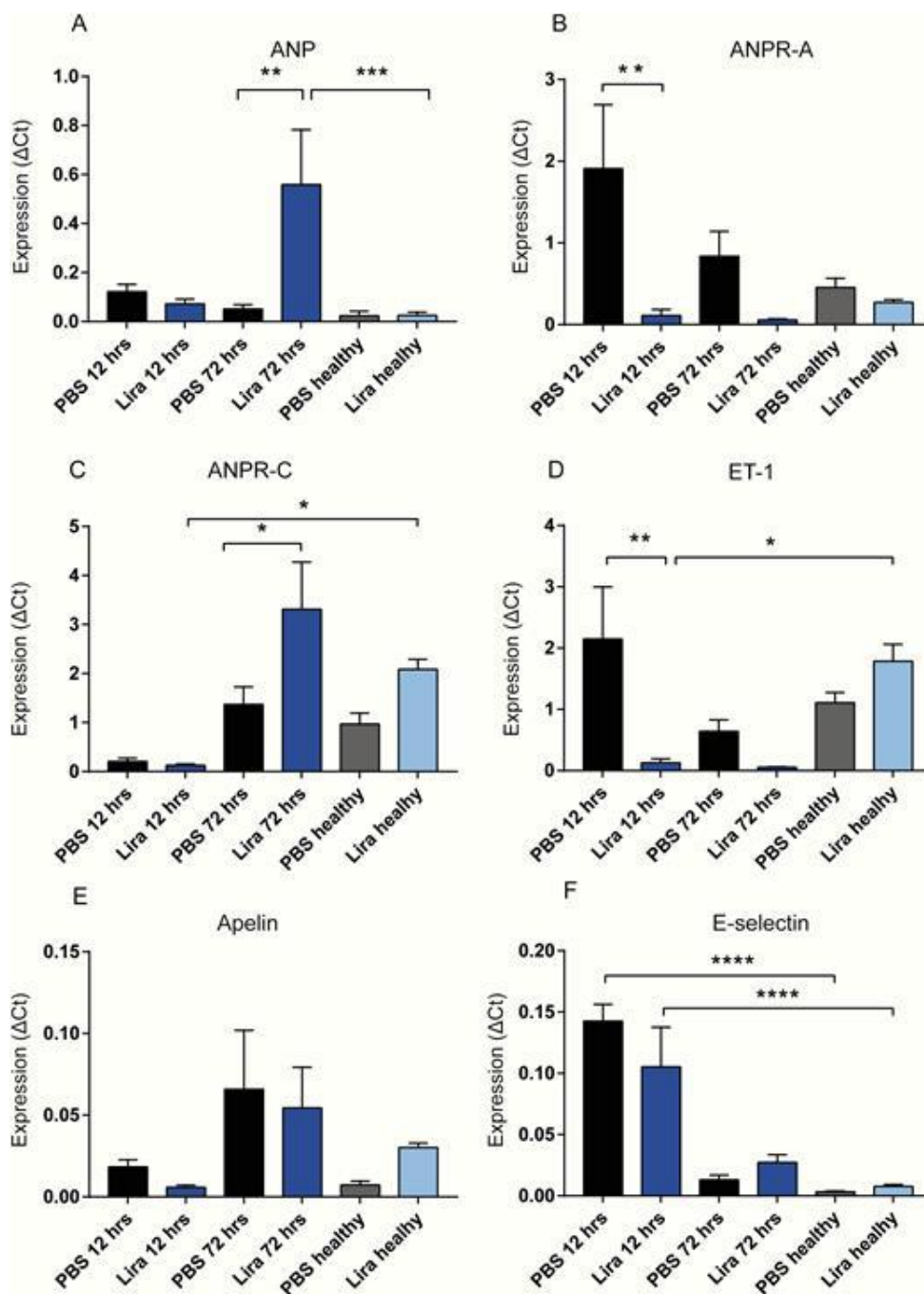
Η χορήγηση λιραγλουτιδης δεν επηρέασε τα ποντίκια με απενεργοποιημένο υποδοχέα GLP-1, ενώ παρατηρήθηκε αυξημένη έκκριση ινσουλίνης στα υγιή ποντίκια. Η ενδογενής GLP-1 δεν προστατεύει τα ποντίκια με ΧΑΠ, καθώς η μόνη μείωση που παρατηρήθηκε στις μετρήσεις PenH ήταν στα ποντίκια που έλαβαν λιραγλουτιδή ($p < 0.01$).



Εικόνα 13: Η ενδογενής GLP-1 δεν προστατεύει στη ΧΑΠ. Το αριστερό πλαίσιο παρουσιάζει διαγράμματα που δείχνουν την επίδραση του χρόνου σε διάφορες μετρήσεις (πιθανώς πνευμονική λειτουργία ή βιοδείκτες φλεγμονής) από τη 12η έως την 21η ημέρα της μελέτης. Το δεξί πλαίσιο παρουσιάζει γραφήματα ράβδων που συγκρίνουν τις μετρήσεις τη 18η ημέρα, 12 ώρες μετά την τελευταία εισπνοή LPS, μεταξύ διαφορετικών ομάδων ποντικών. Το πείραμα A μελέτησε την επίδραση της αναστολής του υποδοχέα GLP-1 με EX-9 σε σύνολο 48 ποντικών. Το πείραμα B συνέκρινε ποντίκια με γενετική διαγραφή του υποδοχέα GLP-1 (KO) με ποντίκια φυσιολογικού τύπου (WT), σε σύνολο 30 ποντικών, ($p < 0.1$)

Επίσης, στα ποντίκια που δόθηκαν GLP-1 αγωνιστές βελτιώθηκε η αναπνευστική λειτουργία και υπήρξε μειωμένη φλεγμονή, αλλά όχι λιγότερο εμφύσημα συγκριτικά

με τα ποντίκια που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές αύξησε την έκφραση του ANP κατά 10 φορές και μείωσε αυτή της ενθοθελίνης-1. Το ANP είχε μέτριες βρογχοδιασταλτικές επιδράσεις σε μεμονωμένες βρογχικές τομές, όπως και οι GLP-1 αγωνιστές, όμως μικρότερου βαθμού. Είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η μέτρηση PenH είναι ένας έμμεσος τρόπος μέτρησης της βρογχοσύσπασης σε πειραματικές μελέτες και τα αποτελέσματα από αυτή την έρευνα έχουν περιορισμένη αξιοπιστία καθώς είναι σε προκλινικό στάδιο και δεν αναφέρεται ο ακριβής αριθμός των ποντικίων που χρησιμοποιήθηκαν [78].

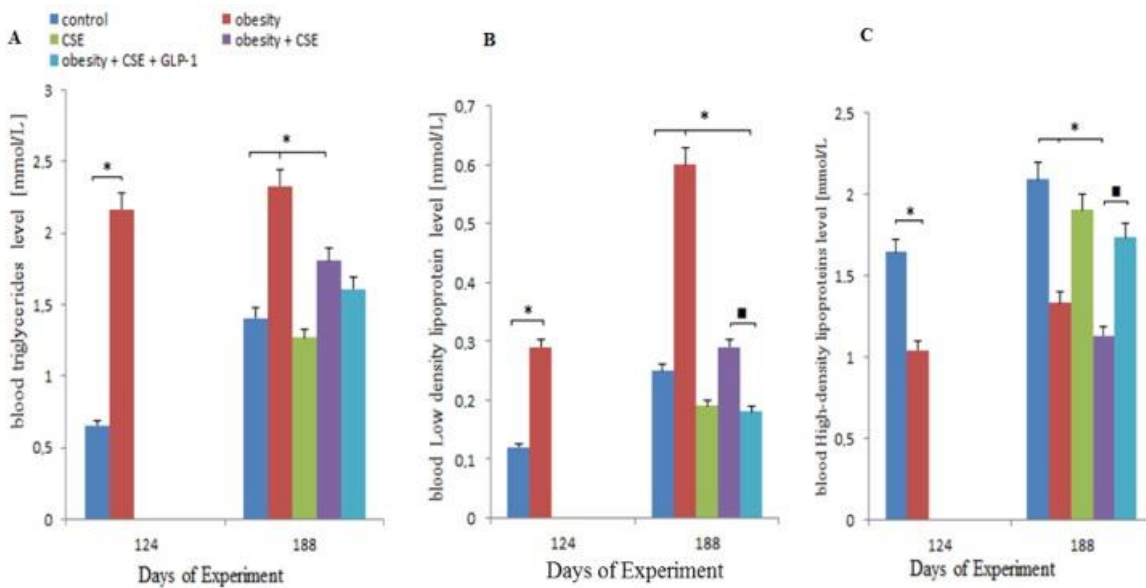


Εικόνα 14: Ανάλυση έκφρασης γονιδίων. Όλα τα δεδομένα εξομαλώθηκαν με το γονίδιο αναφοράς HPRT-1. A, Κολπικό νατριουρητικό πεπτιδίο (ANP). B, Υποδοχέας ANPR-A (*npr1*), που δεσμεύει το ANP. C, Υποδοχέας ANPR-C (*npr3*), που δεσμεύει το ANP. D, Ενδοθηλίνη (*edn1*). E, Απελίνη (*ap1*), F, Σελεκτίνη-E (*sele*) (n=32, για κάθε ομάδα). Οι ομάδες *PBS healthy* και *lira healthy* αναφέρονται στα ζώα που έλαβαν λιραγλουτιδίδη ή ορό ελέγχου (PBS), αλλά δεν εμφάνισαν ΧΑΠ. * $P < .05$, ** $P < .01$, *** $P < .001$.

Η προκλινική μελέτη των **Pershina et al**, που δημοσιεύτηκε το 2019, ερευνά την αποδοτικότητα των GLP-1 αγωνιστών στη φλεγμονή και το εμφύσημα. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ένα πειραματικό μοντέλο ΧΑΠ και Μεταβολικού Συνδρόμου σε θηλυκά ποντίκια C57BL/6 μέσω ενδοτραχειακής χορήγησης λιποπολυσακχαρίτη (LPS) και καπνό τσιγάρου (CSE), καθώς και υποδορίας χορήγησης μονογλουταμινικού Νατρίου (MSG), αντίστοιχα. Η χορήγηση των GLP-1 αγωνιστών έγινε ενδοπεριτοναϊκά στην περιοχή του παγκρέατος σε δόση 3mmol/kg/ημέρα. Τα ποντίκια με φυσιολογικό ΔΜΣ χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: ομάδα ελέγχου (Group 1, Control, n=9) και η ομάδα των ποντικιών που ήταν εκτεθειμένη σε καπνό τσιγάρου (Group 3, CSE, n=10). Τα ποντίκια με παχυσαρκία χωρίστηκαν σε τρεις επιμέρους ομάδες: τα ποντίκια με παχυσαρκία (Group 2, Obesity, n=10) , τα ποντίκια με παχυσαρκία και έκθεση σε καπνό τσιγάρου (Group 4 , Obesity + CSE, n=10) και τα ποντίκια με παχυσαρκία εκτεθειμένα σε καπνό τσιγάρου που έλαβαν θεραπεία GLP-1 αγωνιστές (Group 5, Obesity + CSE + GLP-1 , n=10).

Οι βιολογικές επιδράσεις των GLP-1 αγωνιστών εξετάστηκαν με *in vivo* και *in vitro* μεθόδους. Χρησιμοποιήθηκαν: ιστολογικές και ανοσοϊστοχημικές τεχνικές, βιοχημικοί μέθοδοι, ανάλυση γονιδιακής έκφρασης, κυτταρομετρία και επεξεργασία εικόνων με μικροσκόπιο.

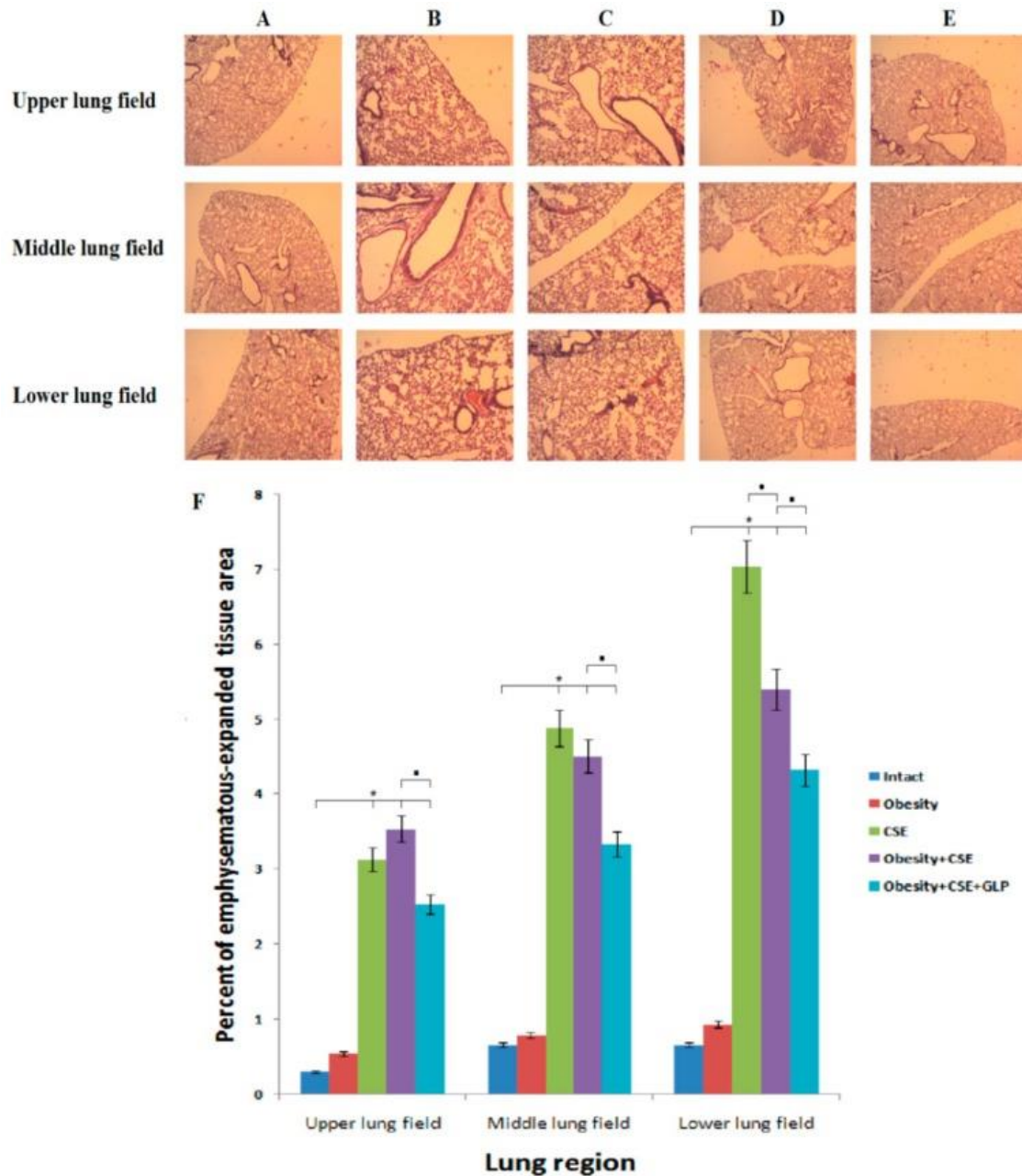
Η χορήγηση του μονογλουταμινικού νατρίου, επιδείνωσε το λιπιδαιμικό προφίλ των ασθενών (αύξηση τριγλυκεριδίων και LDL, μείωση HDL), ενώ η χορήγηση του καπνού δεν το επηρέασε. Από την άλλη, η θεραπεία με GLP-1 αγωνιστή φαίνεται να το βελτίωσε συγκριτικά με την ομάδα 4.



Εικόνα 15: Μέτρηση λιπιδαιμικού προφίλ σε ποντίκια με παχυσαρκία και συνδιασμένη με έκθεση σε καπνό (την 188^η ημέρα της μελέτης). Μετρήθηκαν τα επίπεδα : (A) τριγλυκερίδια, (B) LDL χοληστερόλη και (C) HDL χοληστερόλη. *—στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p < 0.05$); ■—στατιστικά σημαντική διαφορά με την ομάδα παχυσαρκίας και έκθεση σε καπνό ($p < 0.05$).

Τα ποντίκια με παχυσαρκία παρουσίασαν αυξημένες τιμές γλυκόζης αίματος συγκριτικά με τις άλλες ομάδες, ενώ η χορήγηση του GLP-1 αγωνιστή φαίνεται να μείωσε τα επίπεδα γλυκόζης κατά τη δοκιμή ανοχής γλυκόζης. Στις ομάδες που έλαβαν καπνό τσιγάρου παρατηρήθηκε στάση φλεβικού αίματος, φλεγμονώδης διήθηση του πνευμονικού παρεγχύματος και πάχυνση των τοιχωμάτων των κυψελίδων αλλά και των βρόγχων κυρίως στην ομάδα 4, όπου η εικόνα των πνευμόνων ήταν πιο επιδεινωμένη. Η έκθεση σε καπνό τσιγάρου και η χορήγηση του μονογλουταμινικού νατρίου φαίνεται να μείωσε τον αριθμό των κυττάρων που εκφράζουν τις πρωτεΐνες CD31 και α1-αντιθρυψίνη στους πνεύμονες, ενώ η θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές αύξησε τον αριθμό τους. Τα προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα στην ομάδα 4, που συνυπήρχε το Μεταβολικό Σύνδρομο με τη ΧΑΠ, μειώθηκαν στο αίμα και το μυελό των οστών και αυξήθηκαν στους πνεύμονες. Στην ομάδα που έλαβε θεραπεία παρατηρήθηκε μείωση των προγονικών κυττάρων στο μυελό των οστών και τον πνεύμονα, ενώ αυξήθηκαν στο αίμα. Το πειραματικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε, αύξησε τον αριθμό των κυττάρων του ενδοθηλίου που υφίστανται απόπτωση, ενώ η χορήγηση των GLP-1 αγωνιστών μείωσε τον αριθμό των αποπτωτικών κυττάρων και ενίσχυσε την έκφραση των CD34. Από την παρούσα μελέτη οι GLP-1 αγωνιστές βελτίωσαν το μεταβολισμό των λιπιδίων,

μείωσαν την έκταση του εμφυσήματος και είχαν αντιφλεγμονώδη και αντιαποπρωτική δράση [2].

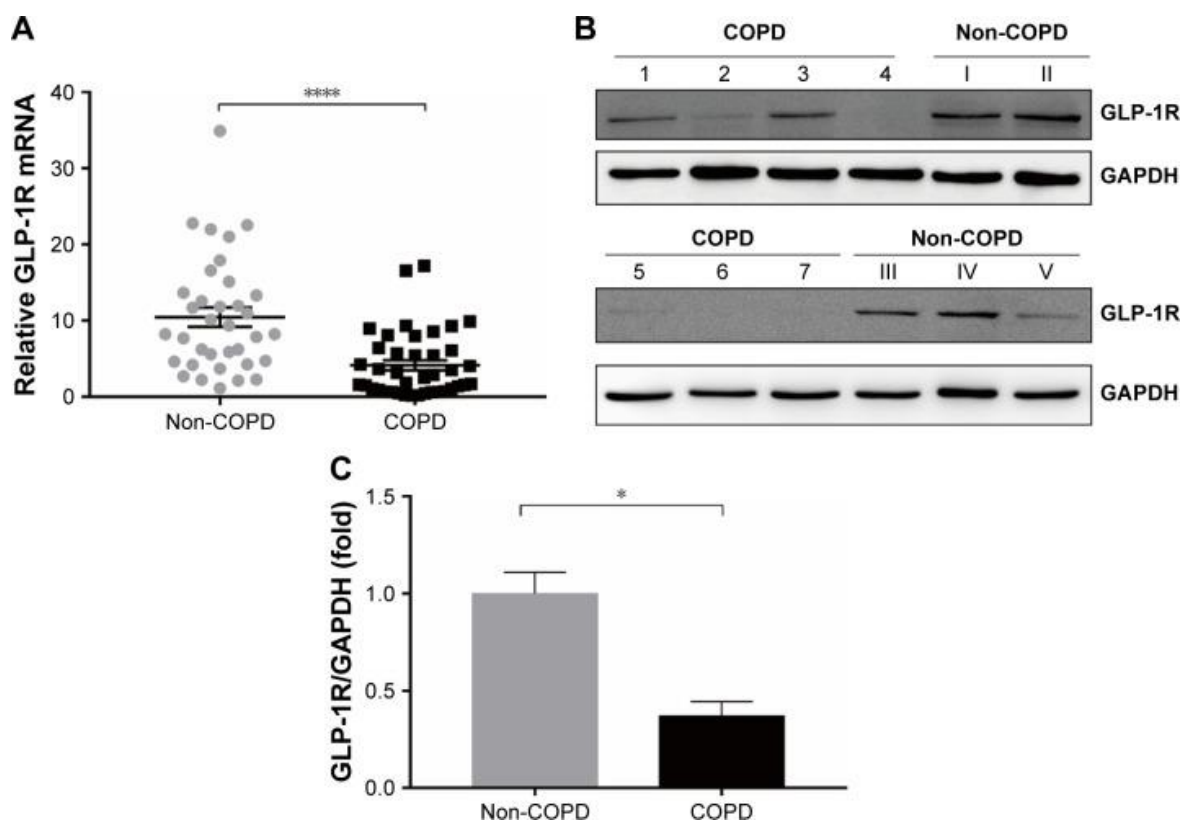


Εικόνα 16: Φωτογραφίες μικροσκοπίου πνευμονικών ιστών ποντικών (n = 6) και έλεγχος ύπαρξης εμφυσήματος. (A) ομάδα ελέγχου, (B) παχυσαρκία, (C) έκθεση σε καπνό, (D) παχυσαρκία και έκθεση καπνού, (E) συνδυασμός παχυσαρκίας, έκθεση σε καπνό και θεραπεία με λιραγλουτίδη. Παρατηρήθηκε εμφύσημα σε όλες τις ομάδες, * $p < 0.05$, στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ■ $p < 0.05$, στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την ομάδα των ποντικών με παχυσαρκία συνδυασμένη με την έκθεση σε καπνό.

Η παρατηρητική μελέτη συγκριτικής κοορτής των Huang et al, που δημοσεύτηκε το 2018, ερευνά τη χρησιμότητα του GLP-1 υποδοχέα στη ρύθμιση του

ανοσοποιητικού συστήματος ασθενών με ΧΑΠ. Στη μελέτη συμμετείχαν 57 ασθενείς με ΧΑΠ και ως ομάδα ελέγχου 51 άτομα χωρίς ΧΑΠ με παρόμοια ηλικία, φύλο (άνδρες) και ιστορικό καπνίσματος. Συλλέχθηκαν δείγματα αίματος από όλους τους συμμετέχοντες και έγινε η διαδικασία της απομόνωσης των μονοπύρηνων λευκοκυττάρων του περιφερικού αίματος (Peripheral blood mononuclear cells, PBMCs). Η μελέτη διεξήχθη σε δύο φάσεις, αρχικά εξέτασαν την έκφραση του υποδοχέα GLP-1, τα επίπεδα της ιντερφερόνης- γ (INF- γ) και της πρωτεΐνης PD-1 (Programmed cell Death protein-1) και στις δύο ομάδες. Στη δεύτερη φάση, αξιολογήθηκε η επίδραση της λιραγλουτιδής, όπου χορηγήθηκε *in vitro* στα κύτταρα και των δύο ομάδων. Η έκφραση των γονιδίων του GLP-1 υποδοχέα μετρήθηκε σε επίπεδο mRNA στα PBMCs με τη μέθοδο qRT-PCR (quantitative Real-Time Polymerase Chain Reaction) και της πρωτεΐνης του υποδοχέα GLP-1 μέσω της ανάλυσης Western blot.

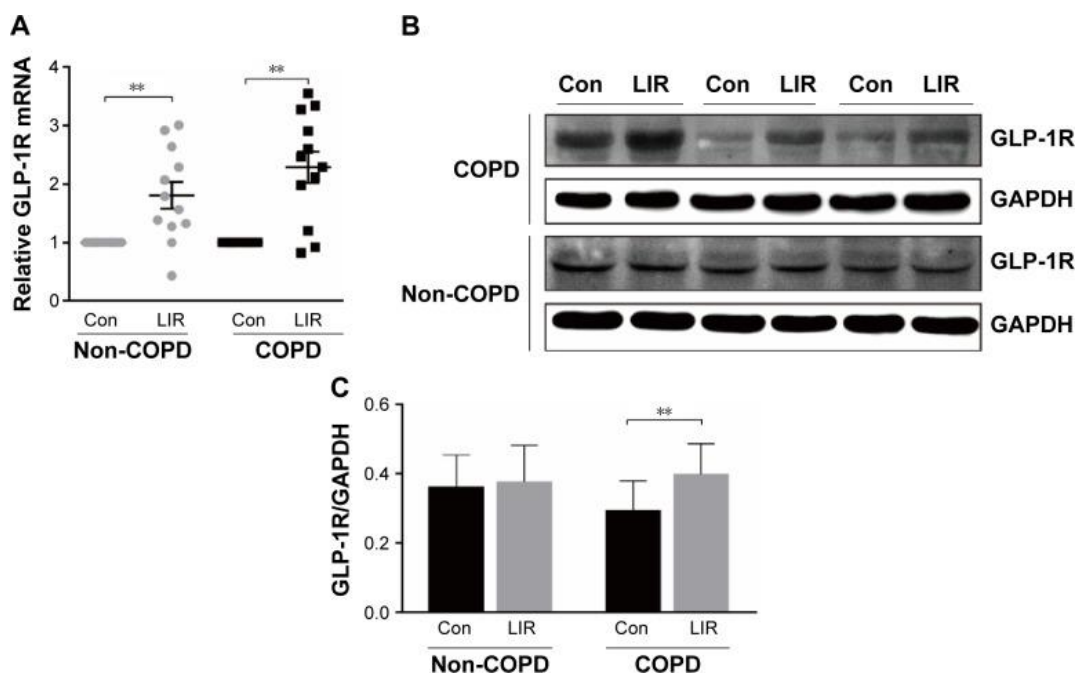
Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η έκφραση των GLP-1 υποδοχέων ήταν σημαντικά χαμηλότερη στα PBMCs ασθενών με ΧΑΠ σε σύγκριση με άτομα χωρίς ΧΑΠ ($p < 0.001$).



Εικόνα 17: Τα επίπεδα του GLP-1 υποδοχέα σε περιφερικά μονοπυρήνα κύτταρα αίματος (PBMCs) σε 40 ασθενείς με ΧΑΠ και 35 χωρίς ΧΑΠ. (A) Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος qRT-PCR

για την έκφραση των γονιδίων του υποδοχέα GLP-1, **** $P < 0.0001$ συγκριτικά με τα άτομα χωρίς ΧΑΠ. (B) Western blot ανάλυση, που μετρά απευθείας την ποσότητα της πρωτεΐνης του υποδοχέα GLP-1R στα κύτταρα. (C) Γράφημα ράβδων που παρουσιάζει τα αποτελέσματα των δύο ομάδων, * $P < 0.05$, συγκριτικά με τα άτομα χωρίς ΧΑΠ.

Επίσης, υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης των γονιδίων του υποδοχέα GLP-1 και των γονιδίων της INF- γ στους ασθενείς με ΧΑΠ ($p < 0.001$), ενώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση με την αναπνευστική λειτουργία. Από την άλλη, η θεραπεία με λιραγλουτίδη αύξησε σημαντικά την έκφραση του υποδοχέα GLP-1 και την παραγωγή της INF- γ στα περιφερικά μονοκυτταρικά κύτταρα αίματος (PBMCs) ασθενών με ΧΑΠ. Ταυτόχρονα, μείωσε τα επίπεδα της πρωτεΐνης PD-1 στα T-λεμφοκύτταρα CD4+ και CD8+ ασθενών με ΧΑΠ, αλλά δεν επηρέασε την παραγωγή επιφανειοδραστικού παράγοντα. Έτσι λοιπόν, η μελέτη υποδεικνύει ότι η αποκατάσταση της σηματοδότησης του GLP-1 υποδοχέων μπορεί να είναι μια νέα στρατηγική θεραπείας για τη βελτίωση της ανοσολογικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΑΠ αν και χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος και μεγαλύτερος πληθυσμός για να διευκρινιστούν οι μηχανισμοί δράσης και η κλινική σημασία των ευρημάτων [91].

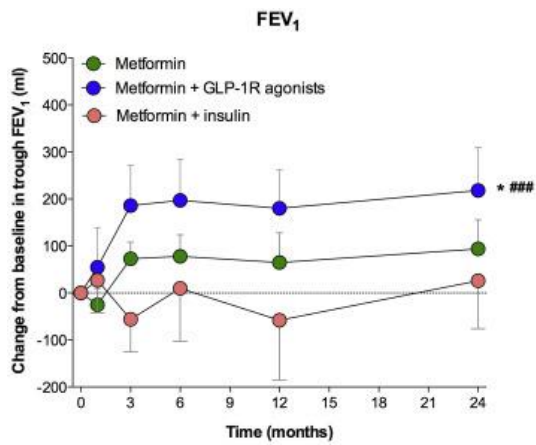


Εικόνα 18: Η έκφραση του υποδοχέα GLP-1 μετρήθηκε σε περιφερικά μονοκυτταρικά κύτταρα αίματος (PBMCs) ασθενών με ΧΑΠ (n=12) και ατόμων χωρίς ΧΑΠ (n=δεν αναφέρεται) πριν και μετά από θεραπεία με λιραγλουτίδη. (A) Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος qRT-PCR, όπου έδειξε αύξηση της έκφρασης του mRNA για τον υποδοχέα GLP-1R μετά από θεραπεία με λιραγλουτίδη μόνο σε άτομα με ΧΑΠ, όχι σε άτομα χωρίς ΧΑΠ ($p < 0.01$). (B, C) Η ανάλυση Western blot επιβεβαίωσε την αύξηση της πρωτεΐνης του υποδοχέα GLP-1 στα κύτταρα των ασθενών με ΧΑΠ μετά από θεραπεία με λιραγλουτίδη, ** $p < 0.01$ συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

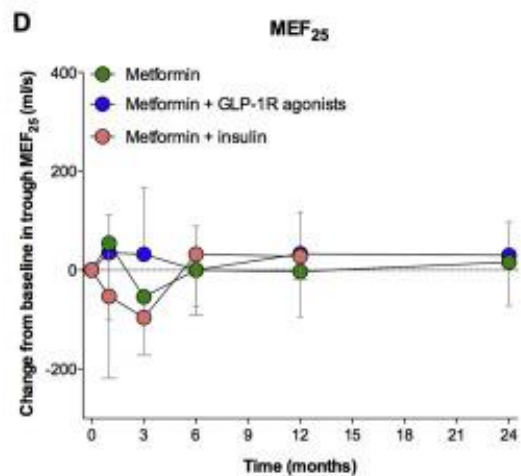
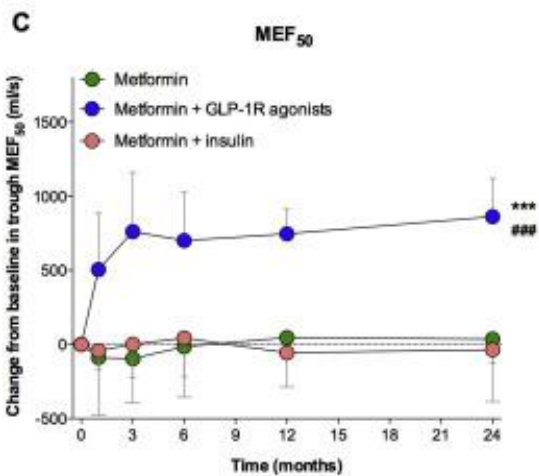
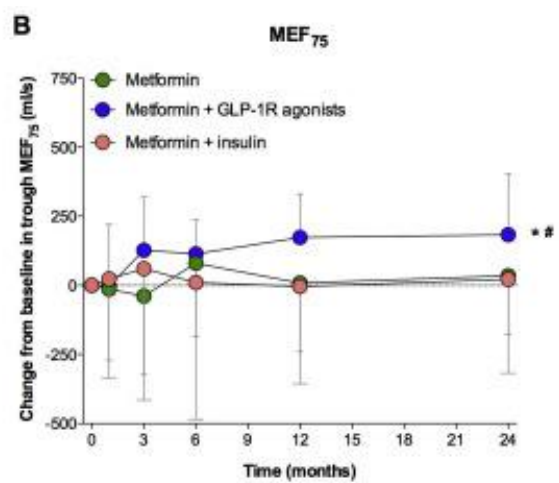
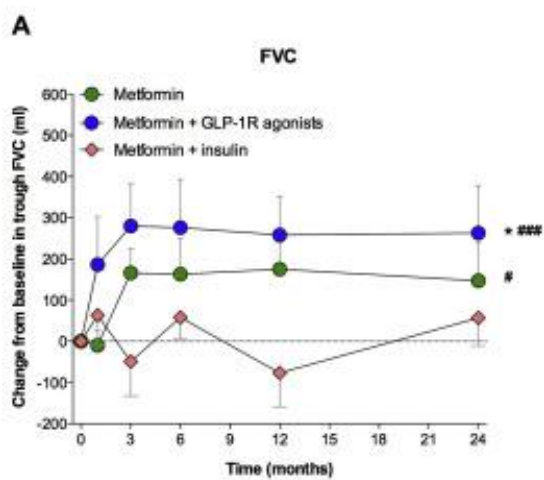
Στην **προοπτική κλινική μελέτη κοορτής Rogliani et al**, η οποία δημοσιεύτηκε το 2019, ερευνήθηκε η επίδραση των GLP-1 αγωνιστών στη λειτουργία των πνευμόνων σε άτομα με ΣΔτ2 που δεν έπασχαν από ΧΑΠ σε χρονικό διάστημα δύο ετών. Η μελέτη εξέτασε τις αλλαγές στην αναπνευστική λειτουργία ασθενών με ΣΔτ2 (n=32) που λάμβαναν μεθορμίνη ως μονοθεραπεία (κοόρτη ελέγχου) και μεθορμίνη σε συνδυασμό με GLP-1 αγωνιστές (κοόρτη GLP-1 αγωνιστών) ή με ινσουλίνη (κοόρτη ινσουλίνης). Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν ήταν ενήλικες, άνδρες και γυναίκες, διαγνωσμένοι με ΣΔτ2, ενώ αποκλειστηκαν ασθενείς με άλλες αναπνευστικές παθήσεις.

Στην αρχή και κατά τη διάρκεια της μελέτης έγινε έλεγχος σωματικού βάρους, αναπνευστικής λειτουργίας (σπιρομέτρηση) και μετρηση της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) των ασθενών.

Στην ομάδα GLP-1 αγωνιστές η FEV1 αυξήθηκε σημαντικά ($p < 0.05$) κατά 186 ml (95%CI 17–355) σε σύγκριση με την αρχική τιμή μετά από 3 μήνες θεραπείας και η βελτίωση της FEV1 παρέμεινε σταθερή σε όλη τη διάρκεια των 24 μηνών παρακολούθησης (μέση αύξηση FEV1: 195 ml [95%CI 25–365] ($p < 0.05$) έναντι της αρχικής τιμής). Από την άλλη, στις ομάδες ελέγχου και ινσουλίνης η FEV1 δεν άλλαξε σημαντικά ($p > 0.05$) σε σύγκριση με την αρχική τιμή μετά από 24 μήνες θεραπείας (94 ml [95%CI -28 – 216] και 26 ml [95%CI -174 – 226], αντίστοιχα). Η θεραπεία με GLP-1 αγωνιστές βελτίωσε επίσης την FVC και τη μέγιστη εκπνευστική ροή (Maximal Expiratory Flow, MEF) στο 50-75% ($p < 0.05$) από την αρχική τιμή αλλά όχι στις άλλες κοόρτες ($p > 0.05$). Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση του σωματικού βάρους στην ομάδα των GLP-1 αγωνιστών συγκριτικά με τις άλλες δύο ομάδες. Η μελέτη αποδεικνύει ότι οι GLP-1 αγωνιστές μπορούν να βελτιώσουν την αναπνευστική λειτουργία σε ασθενείς με ΣΔτ2 ανεξάρτητα από τα επίπεδα της γλυκόζης στο αίμα. Τέλος, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι το δείγμα αυτής της μελέτης είναι μικρό και για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων χρειάζονται νέες μελέτες σε μεγαλύτερους πληθυσμούς [81].



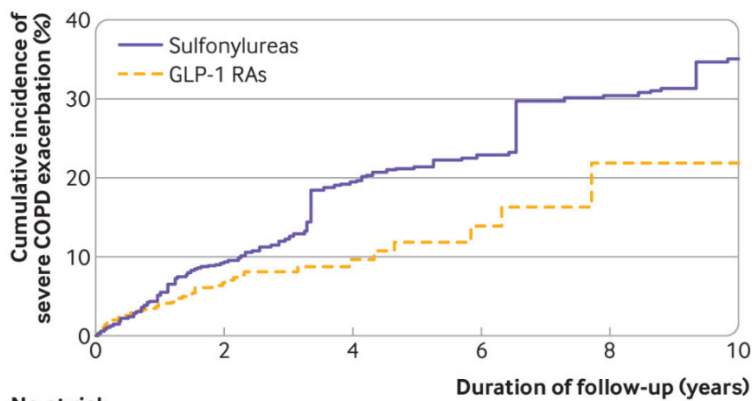
Εικόνα 19: Η επίδραση της μετφορμίνης ως μονοθεραπεία και ο συνδυασμός της με GLP-1RAs ή με ινσουλίνη στην FEV₁ σε ασθενείς με ΣΔτ2 [81].



Εικόνα 20 : Η επίδραση της μετφορμίνης ως μονοθεραπεία και ο συνδυασμός της με GLP-1RAs ή με ινσουλίνη στην FVC και MEF₂₅₋₅₀₋₇₅ σε ασθενείς με ΣΔτ2. [81].

Η μελέτη κοορτής Pradhan et al, που δημοσιεύτηκε το 2022, εξέτασε εάν η χρήση των αντιδιαβητικών φαρμάκων (GLP-1 αγωνιστές, SGLT-2 και DPP-4 αναστολείς, σουλφονουλουρίες) επηρεάζει τον κίνδυνο παρόξυνσης ΧΑΠ σε ασθενείς με ΣΔτ2. Τα δεδομένα αυτής της μελέτης πάρθηκαν από βάσεις δεδομένων ασθενών από το Ηνωμένο Βασίλειο και ως ενεργός κοινός παρονομαστής χρησιμοποιήθηκαν οι ασθενείς που ξεκίνησαν την αγωγή με σουλφονουλουρίες. Η πρώτη ομάδα συμπεριλάμβανε 1252 ασθενείς που ξεκίνησαν GLP-1 αγωνιστές (εκτός από το σκεύασμα 3mg/0,5mL που ενδείκνυται για απώλεια βάρους) και 14259 που ξεκίνησαν σουλφονουλουρίες. Στη δεύτερη ομάδα συμμετείχαν 8731 ασθενείς που έλαβαν DPP-4 αναστολείς και 18.204 που έλαβαν σουλφονουλουρίες, ενώ στην τρίτη κοορτή 2956 ασθενείς ξεκίνησαν SGLT-2 αγωνιστές και 10.841 σουλφονουλουρίες. Από αυτή τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς κάτω των 40 ετών ή που είχαν λάβει ήδη ένα από τα παραπάνω αντιδιαβητικά φάρμακα, καθώς και ασθενείς τελικού σταδίου με Χρόνια Νεφρική Νόσο.

Αναφορικά με την ομάδα των GLP-1 αγωνιστών, στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης, παρατηρήθηκε μειωμένος κίνδυνος σοβαρής παρόξυνσης (30%) και μέτριας (37%) συγκριτικά με τις σουλφονουλουρίες, με αποτέλεσμα το μειωμένο αριθμό επεισοδίων παρόξυνσης ΧΑΠ ανά έτος. Επίσης, άλλο ένα σημαντικό εύρημα αυτής της μελέτης είναι η μείωση των παροξύνσεων της ΧΑΠ σε ασθενείς με άσθμα. Στην ομάδα των SGLT-2 αναστολέων παρατηρήθηκε μείωση κινδύνου των σοβαρών παροξύνσεων, αλλά όχι των μετρίων συγκριτικά με τον κοινό παρονομαστή. Τέλος, η ομάδα των DPP-4 αναστολέων δεν σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο παροξύνσεων ΧΑΠ. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η χρήση των GLP-1 αγωνιστών σε ασθενείς με ΧΑΠ και ΣΔτ2 μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο παροξύνσεων της ΧΑΠ αν και χρειάζεται περαιτέρω έλεγχος, καθώς η μελέτη στηρίχτηκε σε στοιχεία από βάσεις δεδομένων ασθενών [79].



No at risk		Duration of follow-up (years)				
Sulfonylureas						
	14 259	2972	907	410	121	40
GLP-1 RAs						
	1252	294	98	40	14	3

Εικόνα 21: Αθροιστικές καμπύλες επίπτωσης παροξύνσεων σοβαρής ΧΑΠ σε GLP-1RAs έναντι κοόρτης σουλφονουλουρίας. [79].

Η αναδρομική, παρατηρητική μελέτη κοορτής **Foer et al**, που δημοσιεύτηκε το 2023, διερευνά εάν η λήψη των GLP-1 αγωνιστών μπορεί να μειώσει τα επεισόδια παρόξυνσης της ΧΑΠ (μέτριας και σοβαρής), σε σύγκριση με άλλες φαρμακευτικές αγωγές για τη θεραπεία του ΣΔτ2. Στη μελέτη αναλύθηκαν ηλεκτρονικά αρχεία υγείας 1.642 ασθενών με ΧΑΠ που έλαβαν νέα φάρμακα σε ένα σύστημα υγείας των ΗΠΑ από το 2012 έως το 2022. Οι ασθενείς με ΧΑΠ αναγνωρίστηκαν με ειδικό αλγόριθμο και έπειτα χωρίστηκαν σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με τη φαρμακευτική αγωγή που έλαβαν: GLP-1 αγωνιστές, αναστολείς DPP-4, αναστολείς SGLT-2 και σουλφονουλουρίες, αντίστοιχα.

Η ομάδα των GLP-1 αγωνιστών φάνηκε να παρουσιάζει μειωμένο κίνδυνο σοβαρής παρόξυνσης ΧΑΠ, συγκριτικά με την ομάδα των σουλφονουλουρίων και των αναστολέων DPP-4, καθώς και μειωμένο κίνδυνο μετρίων παροξύνσεων συγκριτικά με τις σουλφονουλουρίες. Τέλος, μεταξύ των κοορτών GLP-1 αγωνιστών και των αναστολέων SGLT-2 δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα αποτελέσματα της παρόξυνσης ΧΑΠ [80].

Η αναδρομική μελέτη κοορτής **Albogami et al**, δημοσιεύτηκε το 2021, με στόχο την ανεύρεση σχέσης GLP-1 αγωνιστών και της επιδείνωσης χρόνιων νοσημάτων κατωτέρου αναπνευστικού με τη χρήση στοιχείων απο πηγή δεδομένων (IBM MarketScan Commercial Claims Database) την περίοδο 2005-2017. Συμμετείχαν

ασθενείς με ΣΔτ2 και χρόνια νοσήματα κατωτέρου αναπνευστικού, εκ των οποίων οι 4.150 ασθενείς έλαβαν GLP-1 αγωνιστή και οι 12.540 ασθενείς DPP4 αναστολέα. Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ιστορικό ΣΔτ1, κυστικής ίνωσης, καρκίνου του πνεύμονα/θυρεοειδούς, πνευμονικής εμβολής, πνευμονικής υπέρτασης, εγκυμονούσες και που είχαν λάβει φάρμακα από τις παραπάνω κατηγορίες πριν από την ημερομηνία έναρξης παρακολούθησης.

Οι ασθενείς που έλαβαν GLP-1 αγωνιστές εμφάνισαν χαμηλότερο ποσοστό νοσηλειών και μειωμένο αριθμό παροξύνσεων συγκριτικά με τον DPP4 αναστολέα [75].

Η διπλά-τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη των Dogan et al , δημοσιεύτηκε το 2022 στο περιοδικό International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 40 άτομα με ΧΑΠ και Δείκτη Μάζα Σώματος(BMI) άνω $27\text{kg}/\text{m}^2$ από δύο εξωτερικά ιατρεία οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες για να λάβουν λιραγλουτίδη $3\text{mg}/\text{ημέρα}$ ή εικονικό φάρμακο υποδορίως για 40 εβδομάδες. Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με συστηματική χορήγηση κορτικοστεροειδών, ΣΔ, υποκείμενες παθήσεις (Διάμεσες Πνευμονοπάθειες, άσθμα, ηπατική, νεφρική ή καρδιαγγειακή νόσο), εγκυμονούσες και θηλάζουσες. Οι συμμετέχοντες ήταν πρώην καπνιστές με ιστορικό καπνίσματος 20+ πακέτων/έτος και ηλικίας 40-75 ετών. Από την έναρξη της μελέτης και μετά από 4, 20, 40 και 44 εβδομάδες, οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε τεστ αναπνευστικής λειτουργίας (σπιρομέτρηση, σωματική πληθυσμογραφία, ικανότητα διάχυσης μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO) δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών) , μέτρηση σωματικού βάρους, φλεγμονωδών δεικτών και απάντησαν σε ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με την επίδραση της ΧΑΠ στην καθημερινότητα τους (CAT-score). Συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, η λιραγλουτίδη την 40^η εβδομάδα επέφερε σημαντική απώλεια σωματικού βάρους (μέση διαφορά 8.4 kg), αυξημένη FVC% και ικανότητα DLCO (7.69% και 9.7% αντίστοιχα) και βελτίωση του CAT-score. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες μεταβολές στους FEV1, FEV1/FVC , στη δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών και στους δείκτες φλεγμονής (CRP, IL-6, MCP-1). Παρόλο που παρατηρήθηκε μείωση σωματικού βάρους στην ομάδα που έλαβε λιραγλουτίδη, δε φάνηκε να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με τη βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργία [82].

Η μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών των Yu, Wang et al, που δημοσιεύτηκε το 2023, έγινε με στόχο τον προσδιορισμό σχέσης μεταξύ των GLP-1 αγωνιστών και τον κίνδυνο εμφάνισης αναπνευστικών νοσημάτων σε ασθενείς με ΣΔτ2 και παχυσαρκία. Στη μελέτη εντάχθηκαν 28 ελεγχόμενες-τυχαιοποιημένες μελέτες (καρδιαγγειακά και νεφρικά αποτελέσματα) και συμμετείχαν 77.485 ασθενείς, εκ των οποίων οι 41.163 έλαβαν GLP-1 αγωνιστές και οι υπόλοιποι ως ομάδα ελέγχου, έλαβαν εικονικό φάρμακο, άλλη αντιγλυκαιμική αγωγή ή ινσουλίνη. Αποκλείστηκαν εγκυμονούσες, ασθενείς που είχαν λάβει GLP-1 αγωνιστές σε συνδιασμό με άλλα αντιγλυκαιμικά φάρμακα και μελέτες που είχαν ελλιπή στοιχεία. Οι ασθενείς που συμμετείχαν ήταν ηλικίας 46 έως 74 ετών, με ΔΜΣ περίπου 26.8-38.5 kg/ m² και η HBA1c κυμαινόταν απο 5.7% έως 8.9% .

Συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου, οι ασθενείς που έλαβαν GLP-1 αγωνιστές είχαν κατά 14% χαμηλότερο κίνδυνο αναπνευστικής νόσου. Η σεμαγλουτίδη, η λιραγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη ελαττώσαν τον κίνδυνο αναπνευστικών παθήσεων κατά 18%, 14% και 18%, αντίστοιχα. Ακόμη, μεταξύ των δευτερογενών εκβάσεων, ο κίνδυνος πνευμονικού οιδήματος και βρογχίτιδας μειώθηκε καθώς και άλλων αναπνευστικών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένου της ΧΑΠ, χωρίς όμως τα αποτελέσματα αυτά να είναι στατιστικά σημαντικά με ευρύ διάστημα εμπιστοσύνης [74].

ΣΥΖΗΤΗΣΗ - ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης των GLP-1 αγωνιστών και ασθενών με ΧΑΠ.

Είναι γνωστό, ότι τα γονίδια των GLP-1 υποδοχέων εκφράζονται σε αρκετούς ιστούς, ένας εκ των οποίων είναι και ο πνεύμονας με τους αεραγωγούς. Συγκεκριμένα, οι υποδοχείς GLP-1 βρίσκονται στους μεσαίους τμηματικούς βρόγχους, αλλά όχι στα βρογχιόλια. Σύμφωνα με τη μελέτη Rogliani et al, που συμμετείχαν ασθενείς με ΣΔτ2 χωρίς υποκείμενη νόσο τη ΧΑΠ, παρατηρήθηκε βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και της $MEV_{50-70\%}$ σε ασθενείς που έλαβαν GLP-1 αγωνιστές συγκριτικά με άλλες αντιδιαβητικές αγωγές και ανεξάρτητα από τα επιπέδα της γλυκόζης στο αίμα [81]. Στη μετα-ανάλυση Wang et al, η χορήγηση των GLP-1 αγωνιστών σε ασθενείς με ΣΔτ2 και ΔΜΣ $>29 \text{ kg/m}^2$, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο έδειξε να μειώνει τον κίνδυνο για αναπνευστικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου και της ΧΑΠ [74]. Η ενδογενής GLP-1 φάνηκε να μην προστατεύει τα ποντίκια με ΧΑΠ, αντιθέτως οι ερευνητές παρατήρησαν μειωμένη έκφραση τόσο σε ποντίκια όσο και σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η μείωση αυτή εξομαλύνθηκε με την εξωγενή χορήγηση GLP-1 αγωνιστών και στις δύο περιπτώσεις [75,77,78,92].

Η αύξηση των υποδοχέων μετά τη χορήγηση των GLP-1 αγωνιστών σε ποντίκια και ασθενείς με ΧΑΠ είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της φλεγμονής, της υπερευαισθησίας και της αντίστασης των αεραγωγών βελτιώνοντας έτσι την αναπνευστική λειτουργία. Αυτό είχε ως επακόλουθο, τη μείωση κινδύνου σοβαρών και μέτριων παροξύνσεων ΧΑΠ, καθώς και τη μείωση της θνησιμότητας.

Η δράση των GLP-1 αγωνιστών επιβεβαιώθηκε και από μελέτες όπου συμμετείχαν ασθενείς ή ποντίκια με ΧΑΠ και ΣΔτ2 ή Μεταβολικό Σύνδρομο, αντίστοιχα. Στη

μελέτη κοορτής Pradhan et al, ο αγωνιστής GLP-1 και άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα συγκρίθηκαν με τις σουλφονουλουρίες για να εξεταστεί εάν η χρήση τους μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο παρόξυνσης ΧΑΠ. Στην ομάδα των GLP-1 αγωνιστών στον πρώτο χρόνο παρακολούθησης, παρατηρήθηκε κατά 30% μειωμένος κίνδυνος σοβαρής παρόξυνσης και 37% μέτριας συγκρητικά με τις σουλφονουλουρίες. Από την άλλη, στην προκλινική μελέτη Pershina et al, όπου χρησιμοποιήθηκε πειραματικό μοντέλο εμφυσήματος και Μεταβολικού συνδρόμου σε θηλυκά ποντίκια, έδειξε να μειώνεται η έκταση του εμφυσήματος και να βελτιώνεται το γλυκαιμικό και λιπιδαιμικό προφίλ.

Όπως ήδη γνωρίζουμε η ΧΑΠ φαίνεται να συνυπαρχεί αρκετά συχνά με την παχυσαρκία. Για αυτό το λόγο στη διπλά-τυφλή μελέτη των Dogan et al τυχαιοποιήθηκαν ασθενείς με ΧΑΠ και ΔΜΣ άνω των 27 kg/m² σε δύο ομάδες, όπου η μία έλαβε λιραγλουτίδη 3mg/ημέρα, ενώ η άλλη εικονικό φάρμακο. Η ομάδα που έλαβε λιραγλουτίδη συγκρητικά με το εικονικό φάρμακο επέφερε σημαντική μείωση σωματικού βάρους (8.4 kg στη 40^η εβδομάδα) αυξημένη FVC και βελτίωση του CAT-Score. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες μεταβολές στους FEV₁, στη δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών και στους δείκτες φλεγμονής.

Παρόλο που οι μελέτες δείχνουν ότι οι GLP-1 αγωνιστές έχουν θετική επίδραση στην αναπνευστική λειτουργία ασθενών με ΧΑΠ ή και ΣΔτ2, ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους παραμένει ασαφής. Η παθογένεση της ΧΑΠ περιλαμβάνει τρεις κύριους μηχανισμούς: τη χρόνια φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και τη διαταραχή ισορροπίας πρωτεάσης/αντιπρωτεάσης. Οι μηχανισμοί αυτοί σε συνσδιασμό και με άλλους συμβάλουν στην οξειδωτική ανισορροπία της ΧΑΠ.

Από την άλλη, το GLP-1 παρουσιάζει ποικίλες δράσεις εκτός από τη ρύθμιση της γλυκόζης και τη μείωση του σωματικού βάρους, φαίνεται να συμβάλει έμμεσα στη ρύθμιση των παθολογικών μηχανισμών της ΧΑΠ. Στη μελέτη Pershina η χορήγηση των GLP-1 αγωνιστών παρουσίασε αντιφλεγμονώδη και αντιαποπτωτική δράση, μειώνοντας τον αριθμό των αποπτωτικών ενδοθηλιακών κυττάρων CD31+ στους πνεύμονες των ποντικών κατά 30% και των φλεγμονωδών κυττάρων (μακροφάγα, CD3+ T-λεμφοκυττάρια) στο αίμα, συγκρητικά με τα ποντίκια που έπασχαν από ΧΑΠ και Μεταβολικό Σύνδρομο. Ταυτόχρονα, μειώθηκε ο αριθμός των προγονικών κυττάρων στους πνεύμονες και στο μυελό των οστών, αλλά αυξήθηκε στο αίμα. Αυτά

τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι οι GLP-1 αγωνιστές έχουν προστατευτική δράση κατά του οξειδωτικού στρες και της αυτοφαγίας σε ποντίκια με ΧΑΠ. Στην προκλινική μελέτη Balk-Møller η χορήγηση GLP-1 αγωνιστών, αύξησε την έκφραση του ANP κατά 10 φορές, που έχει βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες και μείωσε την έκφραση της ενδοθηλίνης-1 που προκαλεί βρογχοσυσπασση. Στη μελέτη Huang η θεραπεία με λιραγλουτίδη αύξησε σημαντικά την παραγωγή της INF- γ στα περιφερικά μονοπύρρηνα κύτταρα του αίματος ασθενών με ΧΑΠ και μείωσε την έκφραση των υποδοχέων κυτταρικού θανάτου (PD-1) στα T-λεμφοκύτταρα CD4+ και CD8+, βελτιώνοντας έτσι και τη λειτουργικότητα των T-λεμφοκυττάρων.

Ωστόσο, θα πρέπει να υπογραμμιστεί πως είναι εξαιρετικά περιορισμένα τα ευρήματα της συγκεκριμένης βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Δεν υπάρχουν καθαρά κλινικά δεδομένα για την πιθανή επίδραση των αναλόγων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου σε ασθενείς με ΧΑΠ, με αποτέλεσμα να μην τίθενται οι απαραίτητοι περιορισμοί, αφού δεν έχουν δημοσιευτεί μελέτες που αξιολογούν τη δράση των συγκεκριμένων ουσιών κατεξοχήν στη ΧΑΠ, αλλά σε ασθενείς με υποκείμενο διαβήτη ή παχυσαρκία ή σε ποντίκια με πειραματικό μοντέλο ΧΑΠ. Επίσης, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι προκλινικές μελέτες απέχουν πολύ από την πραγματικότητα, καθώς γίνονται σε ιδανικές συνθήκες και γίνεται προσπάθεια προσομοίωσης τόσο της ΧΑΠ όσο και των ποντικών με τους ανθρώπους. Τέλος, τα αποτελέσματα κάποιων μελέτων λόγω μικρού πληθυσμού παρόλο που ήταν θετικά στην επίδραση των GLP-1 αγωνιστών, δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα μελέτη ερευνά τη σχέση μεταξύ των GLP-1 αγωνιστών και της ΧΑΠ.

Από τις προκλινικές μελέτες παρατηρήθηκε:

- Αυξημένη έκφραση των γονιδίων του υποδοχέα GLP-1 στους πνεύμονες
- Η χορήγηση GLP-1 αγωνιστών σε ποντίκια με ΧΑΠ, είχε αντιφλεγμονώδη και αντιαποπτωτική δράση. Αύξησε την έκφραση του ANP, που έχει βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες, ενώ από την άλλη, μείωσε την έκφραση της ενδοθηλίνης-1, που προκαλεί βρογχοσυσπασση. Επίσης, σε μία μελέτη καταγράφηκε μείωση στην έκταση του εμφυσήματος.
- Η ενδογενής GLP-1 δεν προστατεύει τα ποντίκια με ΧΑΠ

- Η έκφραση των γονιδίων του επιφανειοδραστικού παράγοντα στα ποντίκια με ΧΑΠ δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση της λιραγλουτίδης, εκτός από το γονίδιο SFTPD συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου
- Βελτίωση αναπνευστικής λειτουργίας, μείωση μέτριων/σοβαρών παροξύνσεων ΧΑΠ και κατά επέκταση της θνησιμότητας μετά την χορήγηση των GLP-1 αγωνιστών

Από τις μελέτες κοορτής, όπου οι GLP-1 αγωνιστές χορηγήθηκαν σε ασθενείς με ΧΑΠ ή/και ΣΔτ2 ή παχυσαρκία, συγκρίθηκαν με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα ή εικονικό φάρμακο και διαπιστώθηκε ότι:

- Οι GLP-1 αγωνιστές μειώνουν τη φλεγμονή, την υπερευαισθησία και την αντίσταση των αεραγωγών.
- Βελτιώνουν την αναπνευστική λειτουργία και μειώνουν τον κίνδυνο σοβαρών και μετρίων παροξύνσεων 30% και 37%, αντίστοιχα
- GLP-1 αγωνιστές είχαν κατά 14% χαμηλότερο κίνδυνο αναπνευστικής νόσου. Η σεμαγλουτίδη, η λιραγλουτίδη και η ντουλαγλουτίδη ελαττώσαν τον κίνδυνο αναπνευστικών παθήσεων κατά 18%, 14% και 18%, αντίστοιχα.
- Ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι πλήρως κατανοητός.

Έτσι λοιπόν, οι GLP-1 αγωνιστές δείχνουν να έχουν θετική επίδραση όχι μόνο στη θεραπεία του ΣΔτ2 και την παχυσαρκία, αλλά και στην βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και συμπτωματολογίας των ασθενών με ΧΑΠ. Είναι πιθανόν, η χρήση τους μελλοντικά να αποδειχθεί ότι έχει τόσο θεραπευτικό όσο και προστατευτικό ρόλο.

Ωστόσο, ο αριθμός των μελετών είναι αρκετά περιορισμένος και είναι αναγκαία η πραγματοποίηση περαιτέρω μελετών, με μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης και καταγραφής ασθενών που πάσχουν από ΧΑΠ και λαμβάνουν GLP-1 αγωνιστές. Είναι σημαντικό να τεθούν περισσότεροι περιορισμοί, όπως η καπνιστική συνήθεια, άλλα υποκείμενα νοσήματα, η φαρμακευτική τους αγωγή και η λήψη πλήρους ιστορικού. Επίσης, είναι σημαντικό να διευκρινιστεί ο μηχανισμός δράσης των GLP-1 αγωνιστών στους πνεύμονες και ο βαθμός επίδρασης τους σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Πρέπει να γίνουν εκτενέστερες πολυκεντρικές μελέτες σε συνεργασία με διαφορετικά κέντρα που παρακολουθούν ασθενείς με ΧΑΠ, παχυσαρκία ή ΣΔτ2, καθώς και να παρατηρήθουν οι επιδράσεις των GLP-1 αγωνιστών σε αυτό το δείγμα. Επίσης, οι

νέες μελέτες θα ήταν καλό να γίνουν σε μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού ώστε να εξαγάγουμε πιο τεκμηριωμένα και ολοκληρωμένα συμπεράσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1]. Mouliou DS. C-Reactive Protein: Pathophysiology, Diagnosis, False Test Results and a Novel Diagnostic Algorithm for Clinicians. *Diseases* 2023;11:132.
- [2]. Jagoda Stojkovicj, Beti Zafirova-Ivanovska et al. The Prevalence of Diabetes Mellitus in COPD Patients with Severe and Very Severe Stage of the Disease
- [3]. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2023. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) (accessed December 21, 2023).
- [4]. Pradhan R, Lu S, Yin H, et al. Novel antihyperglycaemic drugs and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2022;379:e071380.
- [5]. O’Leary K. An obesity drug for heart failure. *Nat Med* 2023;29:2973–2973.
- [6]. Patrone C, Eriksson O, Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:256–62.
- [7]. Wang W, Mei A, Qian H, et al. The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2023;18:129–37.
- [8]. Beachey W. *Respiratory care anatomy and physiology: Foundations for Clinical Practice*. 2018. Fourth edition ed. St. Louis, Missouri: Elsevier (accessed December 21, 2023).
- [9]. Hazeri M, Farshidfar Z, Faramarzi M, Sadrizadeh S, Abouali O. Details of the physiology of the aerodynamic and heat and moisture transfer in the normal nasal cavity. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2020;280:103480.
- [10]. Patwa A, Shah A. Anatomy and physiology of respiratory system relevant to anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2015;59:533–41. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.165849>.
- [11]. McCullagh KL, Shah RN, Huang BY. Anatomy of the Larynx and Cervical Trachea. *Neuroimaging Clinics of North America* 2022;32:809–29.
- [12]. Aung HH, Sivakumar A, Gholami SK, et al. Chapter 1 - An Overview of the Anatomy and Physiology of the Lung. In: Kesharwani P, editor. *Nanotechnology-Based Targeted Drug Delivery Systems for Lung Cancer*, Academic Press; 2019, p. 1–20.
- [13]. Knudsen L, Ochs M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem Cell Biol* 2018;150:661–76.

- [14]. Pleil JD, Ariel Geer Wallace M, Davis MD, Matty CM. The physics of human breathing: flow, timing, volume, and pressure parameters for normal, on-demand, and ventilator respiration. *J Breath Res* 2021;15.
- [15]. Hamal AB. Role of Pleural Fluid Cholesterol in Pleural Effusion. *Cholesterol - Good, Bad and the Heart*, IntechOpen; 2018.
- [16]. Gertler R. Respiratory Mechanics. *Anesthesiol Clin* 2021;39:415–40.
- [17]. Suresh K, Shimoda LA. Lung Circulation. In: Prakash YS, editor. *Comprehensive Physiology*. 1st ed., Wiley; 2016, p. 897–943.
- [18]. Prefaut C, Costes F. [Pulmonary rehabilitation, a historical perspective from Hippocrates to tele-rehabilitation]. *Rev Mal Respir* 2021;38:1005–12.
- [19]. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research Council by their Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis. *Lancet* 1965;1:775–9.
- [20]. Petty TL. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006;1:3–14.
- [21]. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and Nature of Airway Obstruction in Chronic Obstructive Lung Disease. *N Engl J Med* 1968;278:1355–60.
- [22]. Ryan SF, Vincent TN, Mitchell RS, Filley GF, Dart G. Ductectasia; An Asymptomatic Pulmonary Change Related to Age. *Medicina Thoracalis* 2009;22:181–7.
- [23]. Corlateanu A, Mendez Y, Wang Y, *et al.* “Chronic obstructive pulmonary disease and phenotypes: a state-of-the-art.” *Pulmonology* 2020;26:95–100.
- [24]. Kim V, Criner GJ. The chronic bronchitis phenotype in chronic obstructive pulmonary disease: features and implications. *Curr Opin Pulm Med* 2015;21:133–41.
- [25]. Petrache I. Unraveling the Distal Lung Destruction in Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208:357–8.
- [26]. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J, *et al.* Burden of chronic obstructive pulmonary disease and its attributable risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *BMJ* 2022;378:e069679.
- [27]. Pahal P, Avula A, Sharma S. *Emphysema*. StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
- [28]. Dotan Y, So JY, Kim V. Chronic Bronchitis: Where Are We Now? *Chronic Obstr Pulm Dis* n.d.;6:178–92.
- [29]. Carlson SA. Geographic Differences in Sex-Specific Chronic Obstructive Pulmonary Disease Mortality Rate Trends Among Adults Aged ≥25 Years — United States, 1999–2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71.
- [30]. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N, COPD group of the Hellenic Thoracic Society. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004;125:892–900.
- [31]. Kourlaba G, Hillas G, Vassilakopoulos T, Maniadas N. The disease burden of chronic obstructive pulmonary disease in Greece. *COPD* 2016;11:2179–89.
- [32]. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *The Lancet Respiratory Medicine* 2022;10:497–511.
- [33]. Lai H-C, Lin T-L, Chen T-W, Kuo Y-L, Chang C-J, Wu T-R, *et al.* Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: role of anti-inflammatory *Parabacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide. *Gut* 2022;71:309–21.
- [34]. Shrine N, Guyatt AL, Erzurumluoglu AM, *et al.* New genetic signals for lung

- function highlight pathways and chronic obstructive pulmonary disease associations across multiple ancestries. *Nat Genet* 2019;51:481–93.
- [35]. Hansel NN, McCormack MC, Kim V. The Effects of Air Pollution and Temperature on COPD. *COPD* 2016;13:372–9.
- [36]. Sadhra S, Kurmi OP, Sadhra SS, Lam KBH, Ayres JG. Occupational COPD and job exposure matrices: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:725–34.
- [37]. Leung JM, Tiew PY, Mac Aogáin M, *et al.* The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology* 2017;22:634–50.
- [38]. Melén E, Guerra S, Hallberg J, Jarvis D, Stanojevic S. Linking COPD epidemiology with pediatric asthma care: Implications for the patient and the physician. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:589–97.
- [39]. Bui DS, Lodge CJ, Burgess JA, *et al.* Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med* 2018;6:535–44.
- [40]. Singh D, Mathioudakis AG, Higham A. Chronic obstructive pulmonary disease and COVID-19: interrelationships. *Curr Opin Pulm Med* 2022;28:76–83.
- [41]. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, *et al.* Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J* 2019;53:1900164.
- [42]. Stockley RA. Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:S49-52.
- [43]. Miravittles M, Ribera A. Understanding the impact of symptoms on the burden of COPD. *Respiratory Research* 2017;18:67.
- [44]. Esra ERTAN YAZAR, Elif Yelda NIKSARLIOGLU, *et al.* How to Utilize CAT and mMRC Scores to Assess Symptom Status of Patients with COPD in Clinical Practice? ;2022
- [45]. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, *et al.* Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respiratory Research* 2015;16:92.
- [46]. Kessler R, Partridge MR, Miravittles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, *et al.* Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011;37:264–72.
- [47]. Burkhardt R, Pankow W. The Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:834–46.
- [48]. Gonçalves I, Guimarães MJ, van Zeller M, *et al.* Clinical and molecular markers in COPD. *Pulmonology* 2018;24:250–9.
- [49]. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, *et al.* Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respiratory Medicine* 2020;166:105938.
- [50]. Katherine A. Safka, MD, FRCP(C), Joshua Wald, *et al.* GOLD Stage and Treatment in COPD: A 500 Patient Point Prevalence Study; 2017; 4(1): 45–55
- [51]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2023 report
- [52]. Zeng Y, Jiang F, Chen Y, Chen P, Cai S. Exercise assessments and trainings of pulmonary rehabilitation in COPD: a literature review. *Int J Chron Obstruct*

- Pulmon Dis 2018;13:2013–23.
- [53]. Langer D, Ciavaglia C, Faisal A, Webb KA, Neder JA, Gosselink R, et al. Inspiratory muscle training reduces diaphragm activation and dyspnea during exercise in COPD. *J Appl Physiol* (1985) 2018;125:381–92.
- [54]. Langer D, Ciavaglia C, Faisal A, et al. Inspiratory muscle training reduces diaphragm activation and dyspnea during exercise in COPD. *J Appl Physiol* (1985) 2018;125:381–92.
- [55]. Scoditti E, Massaro M, Garbarino S, Toraldo DM. Role of Diet in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Prevention and Treatment. *Nutrients* 2019;11:1357.
- [56]. Lei T, Lu T, Yu H, et al. Efficacy of Vitamin C Supplementation on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:2201–16.
- [57]. van Iersel LEJ, Beijers RJHCG, Gosker HR, Schols AMWJ. Nutrition as a modifiable factor in the onset and progression of pulmonary function impairment in COPD: a systematic review. *Nutr Rev* 2022;80:1434–44.
- [58]. van Iersel LEJ, Beijers RJHCG, Gosker HR, Schols AMWJ. Nutrition as a modifiable factor in the onset and progression of pulmonary function impairment in COPD: a systematic review. *Nutr Rev* 2022;80:1434–44.
- [59]. Underner M, Cuvelier A, Peiffer G, Perriot J, Jaafari N. [The influence of anxiety and depression on COPD exacerbations]. *Rev Mal Respir* 2018;35:604–25.
- [60]. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2018;20(Suppl 1):5-21.doi: 10.1111/dom.13129.Review
- [61]. Jaime P. Almandoz,corresponding author1 Ildiko Lingvay,1, et al. Switching Between Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Rationale and Practical Guidance 2020 Oct; 38(4): 390–402.
- [62]. McLean BA, Wong CK, Campbell JE, et al. Revisiting the Complexity of GLP-1 Action from Sites of Synthesis to Receptor Activation. *Endocr Rev* 2020;42:101–32.
- [63]. Cork SC, Richards JE, Holt MK, et al. Distribution and characterisation of Glucagon-like peptide-1 receptor expressing cells in the mouse brain. *Molecular Metabolism* 2015;4:718–31.
- [64]. Williams EK, Chang RB, Strohlic DE, Umans BD, Lowell BB, Liberles SD. Sensory Neurons that Detect Stretch and Nutrients in the Digestive System. *Cell* 2016;166:209–21.
- [65]. Pyke C, Heller RS, Kirk RK, et al. GLP-1 Receptor Localization in Monkey and Human Tissue: Novel Distribution Revealed With Extensively Validated Monoclonal Antibody. *Endocrinology* 2014;155:1280–90.
- [66]. Kim M, Platt MJ, Shibasaki T, et al. GLP-1 receptor activation and EPAC2 link atrial natriuretic peptide secretion to control of blood pressure. *Nat Med* 2013;19:567–75.
- [67]. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metabolism* 2018;27:740–56.
- [68]. Zhao X, Wang M, Wen Z, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Frontiers in Endocrinology* 2021;12.
- [69]. Mehdi SF, Pusapati S, Anwar MS, et al. Glucagon-like peptide-1: a multifaceted anti-inflammatory agent. *Frontiers in Immunology* 2023;14.
- [70]. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab* 2020;46:101102.

- [71]. Wang J-Y, Wang Q-W, Yang X-Y, *et al.* GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Frontiers in Endocrinology* 2023;14.
- [72]. Rogliani P, Matera MG, Calzetta L, *et al.* Long-term observational study on the impact of GLP-1R agonists on lung function in diabetic patients. *Respiratory Medicine* 2019;154:86–92.
- [73]. Zhou W, Shao W, Zhang Y, *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor mediates the beneficial effect of liraglutide in an acute lung injury mouse model involving the thioredoxin-interacting protein. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 2020;319:E568–78.
- [74]. Yu M, Wang R, Pei L, *et al.* The relationship between the use of GLP-1 receptor agonists and the incidence of respiratory illness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr* 2023;15:164.
- [75]. Albogami *et al.* Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Chronic Lower Respiratory Disease Exacerbations Among Patients With Type 2 Diabetes ; 2021
- [76]. [Respiratory-therapy.com/disorders-diseases/chronic-pulmonary-disorders/copd/top-5-spirometry-tips-copd-diagnosis/](https://respiratory-therapy.com/disorders-diseases/chronic-pulmonary-disorders/copd/top-5-spirometry-tips-copd-diagnosis/).
- [77]. Viby N-E, Isidor MS, Buggeskov KB, Poulsen SS, Hansen JB, Kissow H. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) reduces mortality and improves lung function in a model of experimental obstructive lung disease in female mice. *Endocrinology* 2013;154:4503–11.
- [78]. Balk-Møller E, Windeløv JA, Svendsen B, *et al.* Glucagon-Like Peptide 1 and Atrial Natriuretic Peptide in a Female Mouse Model of Obstructive Pulmonary Disease. *Journal of the Endocrine Society* 2020;4:bvz034.
- [79]. Pradhan R, Lu S, Yin H, *et al.* Novel antihyperglycaemic drugs and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations among patients with type 2 diabetes: population based cohort study. *BMJ* 2022:e071380.
- [80]. Foer D, Strasser ZH, Cui J, *et al.* Association of GLP-1 Receptor Agonists with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations among Patients with Type 2 Diabetes. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;208:1088–100.
- [81]. Rogliani P, Matera MG, Calzetta L, Hanania NA, Page C, Rossi I, *et al.* Long-term observational study on the impact of GLP-1R agonists on lung function in diabetic patients. *Respiratory Medicine* 2019;154:86–92.
- [82]. Altintas Dogan AD, Hilberg O, Hess S, Jensen TT, Bladbjerg E-M, Juhl CB. Respiratory Effects of Treatment with a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist in Patients Suffering from Obesity and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2022;17:405–14.
- [83]. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 13η έκδοση. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016.
- [84]. Levitzky MG. *Pulmonary Physiology*. 9th edition. New York: McGraw-Hill Education; 2019.
- [85]. KassieL.McCullagh, *et al.* Anatomy of the Larynx and Cervical Trachea. *NeuroimagClinNAM*32(2022)809–829
- [86]. John L. Sobieski; Sunil Munakomi. *Anatomy, Head and Neck, Nasal Cavity* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
- [87]. Raheel Chaudhry; Bruno Bordoni. *Anatomy, Thorax, Lungs*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
- [88]. John B. West MD, PhD, DSc, Andrew M. Luks MD, *West's Respiratory*

- Physiology;2020
- [89]. Muhammad Shahzeb Khan, Gregg C. Fonarow, *et al.* *Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Heart Failure*; 2020
- [90]. Craig P Hersh,corresponding author Barry J Make, *et al.* Non-emphysematous chronic obstructive pulmonary disease is associated with diabetes mellitus ; 2014
- [91]. Huang, Yi *et al.* Glucagon-like peptide-1 receptor (GLP-1R) signaling ameliorates dysfunctional immunity in COPD patients ; 2018
- [92]. Ευάγγελος Φουστέρης, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρία, *Φαρμακευτικές αγωγές για την αντιμετώπιση του ΣΔ τύπου 2: 5.) GLP-1 ανάλογα και αγωνιστές υποδοχέων (ανάλογα και αγωνιστές των υποδοχέων του γλυκαγονόμορφου πεπτιδίου-1)*;2023