

COPD and comorbidity

Citation for published version (APA):

Vanfleteren, L. E. G. W. (2015). *COPD and comorbidity*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20150227lv>

Document status and date:

Published: 01/01/2015

DOI:

[10.26481/dis.20150227lv](https://doi.org/10.26481/dis.20150227lv)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a common airway and lung disease characterized by persistent airflow limitation. COPD is a serious public health problem throughout the world, with an increasing morbidity and mortality especially in countries with an ageing population. Although COPD is defined by the presence of chronic airflow limitation, it is increasingly recognized that the presence of other chronic conditions (comorbidities) such as cardiovascular disease, depression, osteoporosis, anemia and diabetes substantially contributes to disease severity. Comorbidities not only affect symptom burden, functional performance and health status in patients with COPD, but also the risk of hospitalization and mortality. As a consequence, COPD is nowadays considered a complex, heterogeneous and multi-component condition.

Controversy exists about the etiology of comorbidities in patients with COPD. Persistent low-grade systemic inflammation has been suggested as a link between COPD and comorbidities. Indeed, markers of inflammation in the systemic circulation have shown to be increased in subjects with COPD as well as in subjects with cardiovascular disease. Systemic inflammation have been associated with an increased risk of comorbidities in COPD, in particular cardiovascular disease. Also other factors like physical inactivity, nutrition and ageing have been suggested to play a role.

Pulmonary rehabilitation is a comprehensive intervention recognized as a core component in the treatment of patients with COPD. It results in a reduction of symptoms and an optimization of the functional status. In addition, research has illustrated that pulmonary rehabilitation results in an increased societal participation and reduction in healthcare costs. Comorbidities have been suggested to affect outcomes of pulmonary rehabilitation in this population, but conflicting results have been published. In addition, the effects of pulmonary rehabilitation on cardiovascular risk have not been extensively studied.

The first aim of this thesis was to estimate the prevalence of COPD and to study gender differences in a general elderly population. **Chapter 2** describes the results of a study that evaluated a random gender-stratified sample of the general elderly (>40 years) population in the area of Maastricht for the presence of COPD using high quality post-bronchodilator spirometry. It was shown that 24% of subjects had at least mild (stage 1 or higher) COPD, and 10% had at least moderate (stage 2 or higher) COPD. The frequency increased importantly with age and the amount of smoked pack years and COPD was more frequent in men than in women. A substantial proportion of subjects that never smoked had COPD. An important proportion of subjects were previously undiagnosed.

Chapter 3 evaluated the differences in respiratory symptoms between men and women, with and without COPD in an international elderly general population. The study showed that women report more dyspnea compared to men, and that men report more phlegm compared to women. Possible explanations for these findings are differences in muscle strength, lung volumes, but also differences in perception and reporting of the perceived symptoms.

A next aim of this thesis was to study the complex relationship between the presence of chronic airflow limitation and body weight. In an international large sample of the general population, described in **chapter 4** of this thesis, the presence of chronic airflow limitation was associated with lower body weight (using the body mass index) independent from factors that potentially could influence this association, including smoking, age, gender or geography. Due to the cross-sectional nature of the study, the direction of this association was not clear. Subjects with airflow limitation may lose weight. On the other hand, naturally thin subjects may be at higher risk to develop COPD.

A detailed study of the prevalence, impact and co-occurrence of different comorbidities and extrapulmonary manifestations, the relation of these comorbidities with systemic inflammation, and the study of the interplay between comorbidities and pulmonary rehabilitation in patients with COPD were other aims of this thesis. In **Chapter 5**, COPD patients referred for pulmonary rehabilitation were evaluated for cardiac ischemia using a structural coding system for abnormalities on electrocardiography. In total, 21% of patients had evidence for cardiac ischemia which was related to worse outcome measures including predictors of survival. Moreover, ischemia was seen in 13% of subjects who were not previously known with cardiovascular disease.

Chapter 6 objectively evaluated the presence of 13 of the most prevalent and most impactful comorbidities in COPD in patients at the initial evaluation of a pulmonary rehabilitation program. All evaluated comorbidities were present but their presence varied importantly. The most prevalent comorbidities were hyperglycemia, hypertension and atherosclerosis. Almost all patients had comorbidity, and more than 50% of patients had at least four comorbidities. The co-occurrence of some specific comorbidities was more present than others. Using a statistical program that creates a model (using self-organizing maps) that ordered the patients based on their profile of comorbidities, five different clusters of patients could be identified: A cluster of patient with less comorbidity, a cardiovascular cluster, a cachectic cluster, a metabolic cluster and a psychological cluster. The clusters had a comparable degree of airflow limitation and exercise limitation but differed in health status, cardiovascular risk and other pulmonary function measures. In addition, systemic inflammatory markers within each comorbidity cluster were highly heterogeneous and mainly similar among the different

clusters, illustrating that the possible interactions between biomarkers of systemic inflammation and comorbidities in patients with COPD are very complex, if present at all.

Chapter 7 described a detailed study of the intima-media thickness of the carotid wall (also referred to as subclinical atherosclerosis) in patients with COPD. It is a robust predictor of future cardiovascular events. It was found that traditional cardiovascular risk factors, like older age, higher blood pressure and higher body weight, but also the severity of airflow limitation were predicting factors for subclinical atherosclerosis. It was further evaluated whether a panel of blood markers which have been previously related to atherosclerosis could identify subjects with COPD with subclinical atherosclerosis. Only a minority of markers contributed to increase the predictive power of the clinical measurements. Nevertheless, serum amyloid A, triglycerides and osteonectin are interesting markers for further exploration.

Chapter 8 showed that arterial stiffness, another independent and robust marker of cardiovascular risk, is increased in patients with COPD and determined by older age and higher blood pressure. This study clearly showed the absence of an independent correlation of several markers of systemic inflammation with arterial stiffness in patients with COPD. Also it was shown that, in contrast to earlier smaller studies, arterial stiffness in patients with COPD was not responsive to a state-of-the-art pulmonary rehabilitation program.

Chapter 9 studied the influence of the presence of specific comorbidities at the initial evaluation of a pulmonary rehabilitation program on rehabilitation outcomes like exercise capacity and health status. The presence of a specific comorbidity did not prevent patients to improve after a rehabilitation program compared to subjects without the specific comorbidity. However, in chapter 6 it was made clear that the majority of this study population suffered from multimorbidity. Comparing the rehabilitation response of the different clusters identified in chapter 6 showed that this response was mostly comparable. Some differences were noticed between clusters. In relation to the “less comorbidity cluster”, the psychological cluster had increased likelihood to improve their walking distance. The cachectic cluster had a tendency towards a decreased likelihood to improve their submaximal cycling time.

In **Chapter 10**, the results of this thesis were discussed in a broader context, from the epidemiology of airflow obstruction towards the complex multimorbid disease COPD. The heterogeneity of systemic inflammation in COPD was discussed, and its role in the etiology of comorbidity was questioned. Excessive fat tissue, and mainly visceral fat might be an important origin of inflammation and related to atherosclerotic activity. Other pathophysiological important issues were discussed, mainly the interaction

between genetic and environmental factors, like nutrition, smoking and physical inactivity. Finally, the role of pharmacological and non-pharmacological treatments of the multimorbid patient with COPD were placed in perspective.

Samenvatting

Chronisch obstructieve longziekte (COPD) is een vaak voorkomende aandoening van de luchtwegen en de longen die gekenmerkt wordt door een blijvende beperking van de luchtstroom tijdens de ademhaling. COPD is een groot maatschappelijk probleem en zorgt voor een enorme belasting van de gezondheidszorg in landen over heel de wereld. De invaliditeit en vroegtijdige sterfte nemen jaar per jaar toe, vooral in landen met een ouder wordende bevolking.

COPD is primair een longaandoening. In recente jaren is het echter steeds duidelijker geworden dat de ernst van de ziekte ook in belangrijke mate mee bepaald wordt door het gelijktijdig voorkomen van andere chronische aandoeningen (ook wel comorbiditeiten genoemd), zoals hart- en vaatziekten, depressie, botontkalking ondergewicht, bloedarmoede en suikerziekte. Comorbiditeiten beïnvloeden niet alleen de symptoomlast, het welbevinden en het inspanningsvermogen, maar ook het risico op hospitalisatie en overlijden. Hedendaags wordt COPD dan ook gezien als een complexe, heterogene aandoening met vele componenten en verschillende facetten, zowel in de longen als daarbuiten.

Er heerst nog veel onduidelijkheid omtrent het ontstaan van comorbiditeiten bij COPD patiënten. Persisterende laaggradige ontsteking, gemeten in het bloed (systemische inflammatie) zou een link kunnen zijn. Er werden inderdaad verhoogde concentraties van ontstekingsstoffen aangetroffen in de bloedcirculatie van zowel COPD patiënten als patiënten met hart- en vaatziekten. Toch spelen ook andere factoren zoals de mate van fysieke activiteit, voeding en veroudering waarschijnlijk ook een rol.

Longrevalidatie is een allesomvattende interventie die erkend wordt als een zeer belangrijke component in de behandeling van patiënten met COPD. Het resulteert in een vermindering van symptomen, vermindering van ziektelast en een verbetering van het inspanningsvermogen. Ook heeft onderzoek aangetoond dat longrevalidatie leidt tot een verbetering van de maatschappelijke participatie en een vermindering van consumeren van gezondheidszorg. Eerder onderzoek suggereert dat comorbiditeiten de uitkomsten van longrevalidatie kunnen beïnvloeden, maar de resultaten zijn niet eenduidig. Bovendien werden de effecten van longrevalidatie op hart- en vaatarisico niet uitvoerig bestudeerd.

De eerste doelstelling van deze thesis was het inschatten van het voorkomen van COPD en het bestuderen van geslachtsverschillen in de algehele oudere bevolking. **Hoofdstuk 2** beschrijft de resultaten van de aanwezigheid van COPD bij een willekeurige steekproef van evenveel mannen en vrouwen uit de algehele oudere (>40 jaar) bevolking van Maastricht. Hiervoor werd, in lijn met internationale richtlijnen voor de diagnostiek van COPD, longfunctieonderzoek uitgevoerd na de toediening van luchtwegverwijding. De studie toonde aan dat 23% van de mensen minstens mild COPD

(stadium 1 of hoger) hadden en 10% minstens matig COPD (stadium 2 of hoger). De frequentie steeg in belangrijke mate met toenemende leeftijd en het aantal gerookte pakjaren. Een substantiële groep van mensen die nooit gerookt hadden, voldeed aan de criteria voor COPD. Opvallend was dat een belangrijk deel van de mensen waarbij eveneens COPD vastgesteld werd daar niet mee bekend was

Hoofdstuk 3 bestudeerde de verschillen in symptomen tussen mannen en vrouwen met en zonder COPD in een internationale populatie. De studie toonde dat vrouwen meer klachten van kortademigheid rapporteerden, en mannen meer slijm. De redenen hiervoor zijn in dit onderzoek niet bestudeerd, maar verschillen in spierkracht en longvolumina zouden een rol kunnen spelen. Ook verschillen in de perceptie van symptomen en verschillen in het rapporteren van de gepercipieerde symptomen zouden een rol kunnen spelen.

Een volgende doelstelling van deze thesis was het bestuderen van de complexe relatie tussen chronische luchtstroom beperking en lichaamsgewicht. In een grote internationale steekproef van de algehele oudere bevolking, beschreven in **hoofdstuk 4** van deze thesis, bleek de aanwezigheid van chronische luchtstroombeperking geassocieerd te zijn met een lager lichaamsgewicht (gebruik makend van de “body mass index”). Deze relatie was onafhankelijk van andere factoren die mogelijk van invloed kunnen zijn zoals roken, leeftijd, geslacht of geografie. Doordat de studie een doorsnede van de bevolking is en er geen opvolging in de tijd beschikbaar is, kon er geen uitspraak gedaan worden over de richting van deze relatie. Mensen met luchtstroombeperking kunnen gewicht verliezen, maar slankere mensen zouden ook een hoger risico kunnen hebben op het ontwikkelen van COPD.

Het gedetailleerd bestuderen van het voorkomen, de impact en het samen voorkomen van verschillende comorbiditeiten en extra-pulmonale ziekte-manifestaties, de relatie met systemische inflammatie en het bestuderen van de interactie tussen comorbiditeiten en longrevalidatie bij patiënten met COPD waren andere doelstellingen van deze thesis. In **hoofdstuk 5** werden patiënten met COPD die verwezen werden voor een longrevalidatieprogramma systematisch geanalyseerd voor het voorkomen van hartschade door vernauwing van de kransslagaders. Hiervoor werd het electrocardiogram van alle deelnemers structureel nagekeken, gebruikmakend van een gevalideerd coderingssysteem. In totaal werden bij 21% van de COPD patiënten aanwijzingen gevonden voor hartschade, en deze bevinding was gerelateerd aan slechtere uitkomsten, inclusief slechtere overlevingsindicatoren. Bovendien werd er hartschade gevonden bij 13% van de patiënten die voordien niet bekend waren met cardiovasculaire ziekte.

Hoofdstuk 6 evalueerde op een objectieve manier de aanwezigheid van 13 van de vaakst voorkomende en meest impactvolle comorbiditeiten bij patiënten met COPD aan het begin van een longrevalidatieprogramma. Alle geëvalueerde comorbiditeiten waren aanwezig maar er bestond een grote variatie in de frequentie. De vaakst voorkomende comorbiditeiten waren verhoogde bloedsuiker, hoge bloeddruk en atherosclerose (vaatverkalking). Bijna alle patiënten hadden comorbiditeiten en meer dan 50% van de patiënten had minstens 4 comorbiditeiten. Sommige comorbiditeiten kwamen vaker samen voor dan andere. Een statistisch computerprogramma dat een model creëerde (gebruik makend van “zelf-organiserende kaarten”, in het Engels: “self-organizing maps”) waarbij de patiënten geordend werden op basis van hun profiel van comorbiditeiten bracht 5 patiëntenclusters aan het licht: Een cluster van patiënten met minder comorbiditeiten, een cardiovasculair cluster, een cachectisch cluster, een metabool cluster en een psychologisch cluster. De clusters hadden een vergelijkbare ernst van luchtstroombelemmering en inspanningsbeperking maar verschilden in welbevinden, hart- en vaatrisico en andere longfunctiemetingen, zoals de zuurstofopname capaciteit. Bovendien waren de gemeten ontstekingsstoffen in het bloed heel heterogeen binnen elke cluster en over het algemeen vergelijkbaar tussen de verschillende clusters. Dit wijst erop dat als er al interacties aanwezig zouden zijn tussen de ontstekingsstoffen in het bloed en comorbiditeiten, dat deze heel complex zijn.

Hoofdstuk 7 is een gedetailleerde studie van het voorkomen van (subklinische) atherosclerose van de halsslager bij patiënten met COPD, een robuuste voorspeller van toekomstige hart- en vaatziekten. De studie toonde dat traditionele risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals oudere leeftijd, hogere bloeddruk en hoger lichaamsgewicht voorspellende factoren waren voor atherosclerose. Bovenop deze traditionele factoren was ook de ernst van luchtstroombeperking bijdragend. In deze studie werd ook geëvalueerd of een panel van bloedmerkers, die eerder in verschillende populaties met uitingen van atherosclerose in verband gebracht werden, COPD patiënten kon identificeren met atherosclerose. Enkel een minderheid van de merkers waren bijdragend aan de voorspellende waarden van de klinische metingen. Desalniettemin zijn serum amyloid A, triglyceriden en osteonectine interessante merkers voor verder onderzoek.

Hoofdstuk 8 liet zien dat vaatstijfheid, een andere onafhankelijke en robuuste merker van cardiovasculair risico, verhoogd is bij patiënten met COPD en bepaald wordt door oudere leeftijd en hoge bloeddruk. Deze studie toonde duidelijk aan dat er geen onafhankelijk verband is tussen de aanwezigheid van verschillende ontstekingsstoffen in het bloed en een verhoogde vaatstijfheid. Ook toonde deze studie aan dat, in tegenstelling met eerdere kleinere studies, de vaatstijfheid niet beïnvloed wordt door een longrevalidatieprogramma.

Hoofdstuk 9 bestudeerde de invloed van het hebben van specifieke comorbiditeit aan de start van een longrevalidatieprogramma op de uitkomsten van het programma. Het werd aangetoond dat comorbiditeit de patiënten niet verhindert om te verbeteren na longrevalidatie. In hoofdstuk 6 was het duidelijk dat de meerderheid van de studie populatie lijdt aan meerdere comorbiditeiten tegelijkertijd (multimorbiditeit). Bij het vergelijken van de revalidatierespons van de verschillende clusters was deze over het algemeen vergelijkbaar. Toch vielen enkele verschillen op. In vergelijking met het cluster met minder comorbiditeit, verbeterde het psychologische cluster meer op de wandelafstand. Bij het cachectische cluster was er een tendens naar een mindere verbetering op de duur van submaximaal fietsen.

Hoofdstuk 10 bespreekt de resultaten van deze thesis in een bredere context, van de epidemiologie van luchtwegobstructie tot de complexe multimorbide ziekte COPD. De heterogeniteit van systemische inflammatie bij COPD wordt bediscussieerd en de rol daarvan in de etiologie van comorbiditeit wordt in vraag gesteld. Excessief vetweefsel, en vooral het vet rond de organen, kan een belangrijke bron van inflammatie zijn en gerelateerd zijn aan atherosclerotische activiteit. Andere pathofysiologische belangrijke punten worden bediscussieerd, zoals de interactie tussen genetische factoren en omgevingsfactoren zoals voeding, roken en fysieke inactiviteit. Tenslotte wordt de farmacologische en niet-farmacologische behandeling van de multimorbide patiënt met COPD in perspectief geplaatst.