POREMEĆAJI FUNKCIJE ŠTITASTE ŽLEZDE KOD PACIJENATA SA HRONIČNOM OPSTRUKTIVNOM BOLEŠĆU PLUĆA

Dušica Brkić
Dom zdravlja Kragujevac, Kragujevac

THE THYROID DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Dusica Brkic
Health Center, Kragujevac, Serbia

SAŽETAK

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) jeste respiratorni poremećaj u kojem postoji hronično ograničenje protoka vazduha kroz disajne puteve. Hronični bronhitis i emfizem predstavljaju glavne komponente HOBP. Faktori rizika za razvoj bolesti obuhvataju faktore spoljašnje sredine (izloženost štetnim česticama i gasovima) i faktore domaćina. HOBP je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta širom sveta. U okviru bolesti javljaju se brojni ekstrapulmonalni efekti, uključujući i poremećaje funkcije štitaste žlezde. Pretpostavljeni mehanizmi odgovorni za disfunkciju štitaste žlezde odnose se na opstrukciju disajnih puteva, hipoksemiju, sistemsku inflamaciju i efekat glukokortikoida. Poremećaj funkcije štitaste žlezde, prezentovan kao hipertireoidizam ili hipotireoidizam, najčešće je diskretan i intenzivira se u fazama egzacerbacije bolesti. Svojim prisustvom indukuje dodatna oštećenja i povećava rizik za nastanak respiratorne insuficijencije.

KLjučne reči: plućna bolest, hronična opstruktivna; tireoidna žlezda; bolest.

UVOD

Hronična opstruktivna bolest pluća (HOBP) jeste respiratorni poremećaj u kojem postoji perzistentno ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima koje je obično progresivno i udruženo s hroničnim inflamatornim odgovorom u disajnim putevima i plućima na štetne čestice i gasove (1). HOBP obuhvata hronični opstruktivni bronhitis i emfizem (2). Hronični bronhitis se klinički definiše postojanjem kašlja sa iskašljavanjem sputuma najmanje tri meseca dve uzastopne godine kod pacijenata kod kojih su isključeni drugi uzroci hroničnog kašlja (npr. bronhiektazije), dok emfizem podrazumeva stalno destruktivno uvećanje vazdušnih prostora distalno od terminalnih bronhiola usled smanjenja elastične retraktibilnosti pluća.

Faktori rizika za nastanak HOBP obuhvataju kako faktore spoljašnje sredine, tako i one koji potiču od domaćina, iako HOBP najčešće nastaje kao posledica njihove međusobne interakcije što objašnjava polimorfnu prirodu bolesti. Kada su u pitanju faktori spoljašnje sredine, rizik od nastanka HOBP zavisi od ukupnog opterećenja udahnutim česticama kojima su osobe

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a respiratory disease which is characterized by chronic airflow limitation. Chronic bronchitis and emphysema are the main components of COPD. The risk factors for COPD include environmental factors (exposure to toxic particles and gases) and host factors. COPD is one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Numerous extrapulmonary effects occur within the disease, including the impairment of thyroid gland function. The mechanisms responsible for the impairment are related to airway obstruction, hypoxemia, systemic inflammation and the effect of glucocorticoids. Impaired thyroid function, presented as hyperthyroidism or hypothyroidism, is usually discreet and gets intensified in exacerbations of the disease. Its presence induces additional damage and increase the risk for respiratory failure.

Key words: pulmonary disease, chronic obstructive; thyroid gland; disease.

izložene u otvorenom i zatvorenom prostoru, uključujući i profesionalnu izloženost različitim iritansima i hemikalijama na radnom mestu (3). Izvesne epidemiološke studije pokazale su da dugotrajno izlaganje duvanskom dimu predstavlja ključni faktor rizika za HOBP (4). Smatra se da 10–15% pušača vremenom razvije HOBP (5). Pušenje višestruko narušava respiratornu funkciju počev od inhibicije maksimalnog razvoja pluća kod adolescenata (6) do bržeg opadanja respiratorne funkcije kod odraslih (7). Faktori domaćina obuhvataju genetske faktore (nedostatak α 1-antitripsina), podložnost infekcijama, način ishrane, pol i socioekonomski status, kao i bronhijalnu hiperaktivnost (8).

Promene koje se javljaju kod hroničnog bronhitisa i emfizema progresivne su i mogu dovesti do hronične respiratorne insuficijencije, a posledica su narušenog inflamatornog odgovora pluća na toksične čestice ili gasove. Reakcija respiratornog trakta, nastala kao odgovor na različite iritanse, podrazumeva zapaljensku reakciju posredovanu odgovarajućim ćelijama zapaljenja, proinflamatornim citokinima i abnormalno visokim intenzitetom oksidativnog stresa, što za posledicu ima ubrzano propadanje plućne funkcije (9). Značajno mesto u

indukciji zapaljenja zauzima duvanski dim koji sadrži izuzetno visoku koncentraciju oksidanasa. Duvanski dim prouzrokuje nastanak karakterističnog inflamatornog odgovora u plućima sa nagomilavanjem makrofaga u malim disajnim putevima i neutrofila u lumenu disajnih puteva i plućnom parenhimu, koji oslobođanjem reaktivnih kiseoničnih vrsta i proteaza izazivaju oštećenje anatomskih struktura. Osim toga, duvanski dim ima direktan stimulatorni efekat na koštanu srž i produkciju granulocita (10). Ozbiljnosti ove bolesti pored hroničnog zapaljenja naročito doprinosi remodelovanje malih disajnih puteva (hiperplazija peharastih ćelija i hipertrofija submukoznih žlezda sa povećanjem količine sluzi na površini respiratornog epitela, povećanjem proliferativne aktivnosti epitelnih ćelija, i epitelnja metaplazija). Posledica abnormalne reparacije tkiva je otežan protok vazduha i opstrukcija vazdušnih puteva manjih od 2–4 mm u dijametru.

HOBP je vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Procenjuje se da prevalencija HOBP iznosi oko 1% u čitavoj populaciji, odnosno 5–10 % kod osoba starijih od 40 godina (11). U odnosu na pol, prevalencija HOBP je nešto veća kod muškaraca (8,5–22,2%) nego kod žena (5,1–16,7%) (12). Među uzrocima smrtnosti HOBP se nalazi na petom mestu (13), sa tendencijom daljeg rasta stope mortaliteta. Smrtni slučajevi su najčešće posledica nastanka respiratorne insuficijencije, mada je moguća pojava karcinoma pluća i kardiovaskularnih oboljenja (14).

Iako bolest primarno zahvata pluća, u sklopu HOBP javljaju se i brojne sistemske promene. Ekstrapulmonalni efekti HOBP i komorbiditet umanjuju kvalitet života, pogoršavaju simptome i povećavaju mortalitet. Uglavnom podrazumevaju opštu slabost i slabost skeletne muskulature (15), povećan rizik za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (16), hiperkoagulabilnost i pojavu trombotičnih komplikacija (17), kao i endokrine poremećaje, uključujući poremećaje funkcije štitaste žlezde (18). Izmenjena endokrina funkcija može pogoršati HOBP preko nekoliko mehanizama kao što su abnormalnosti u kontroli disanja, smanjenje mase i funkcije respiratorne muskulature, pogoršanje respiratorne mehanike, oštećenje srčane funkcije i poremećen balans tečnosti.

TIREOIDNA DISFUNKCIJA KOD PACIJENATA SA HOBP

Do sada su podaci iz literature o rasprostranjenosti tireoidnih bolesti kod pacijenata sa HOBP malobrojni (19,20) i kontradiktorni (21). Neke ranije studije ukazale su na promene u koncentraciji hormona štitaste žlezde kod respiratornih oboljenja, uključujući i HOBP (22), dok u drugima to nije bio slučaj (20,23). Uzun je pokazao da je

globalno posmatrano tireoidna funkcija očuvana kod pacijenata sa HOBP, osim u grupi pacijenata sa teškom hipoksemijom (24). Ovo je u suprotnosti sa nalazima Jacka, koji je utvrdio da je razlika u koncentraciji ukupnog i slobodnog trijodtironina (T3), i ukupnog tiroksina (T4) u serumu pacijenata sa HOBP i zdravih ispitanika statistički značajna (25).

Opšti stav je da je opstrukcija disajnih puteva kod HOBP povezana sa određenim, najčešće diskretnim oštećenjem funkcije štitaste žlezde, koje postaje intenzivno u fazama egzacerbacije bolesti (26). S druge strane, poremećaj tireoidne funkcije, a naročito hipotireoidizam, povećava učestalost egzacerbacija kod HOBP pacijenata (27). Oštećenje funkcije štitaste žlezde kod HOBP pacijenata može se prezentovati kao supklinički ili klinički manifestni hiper/hipotireoidizam i netireoidni *illness* sindrom. Pacijenti sa netireoidnim *illness* sindromom imaju smanjenu koncentraciju biološki aktivnog T3 i normalnu ili smanjenu koncentraciju T4, dok je serumska koncentracija tireostimulišućeg hormona (TSH) obično u granicama referentnih vrednosti (28).

Potencijalni faktori rizika za pojavu disfunkcije štitaste žlezde kod osoba sa HOBP obuhvataju opstrukciju disajnih puteva, hipoksemiju, sistemska inflamaciju i efekat hronične primene glukokortikoida. Hronična hipoksemija doprinosi smanjenju periferne konverzije T4 u biološki aktivni T3 (19), dok citokini oslobođeni tokom inflamacije mogu da inhibiraju sintezu ili sekreciju TSH (28). Glukokortikoidi vode smanjenju koncentracije tireoidnih hormona smanjenjem serumskog TSH (29), preraspodelom T4 i T3 u vaskularne i tkivne kompartmane (30) i smanjenjem periferne konverzije T4 u T3 (31). Iz svega navedenog proističe da je hipotireoidizam prisutniji kod pacijenata sa HOBP, mada se ne može zanemariti očigledna sličnost u kliničkoj slici između hipertireoidnog stanja i uznapredovale hronične opstruktivne plućne bolesti. U oba slučaja mogu se javiti tahikardija, smanjenje telesne težine i gubitak mišićne mase (32).

Populacione studije ukazuju na činjenicu da je hipertireoidizam učestaliji među bivšim i sadašnjim pušačima (33), što ukazuje na mogućnost češće pojave hiperfunkcije štitaste žlezde kod osoba sa HOBP u odnosu na ostalu populaciju. Prisustvo bilo hipertireoidizma, bilo hipotireoidizma kod osoba sa HOBP može dodatno da ugrozi respiratornu funkciju mišića, izazivajući slabost inspiratorne i ekspiratorne muskulature proporcionalno težini tireoidne disfunkcije (34, 35). Hipertireoidizam, po za sada nedovoljno poznatom mehanizmu, indukuje smanjenje plućne komplijanse i plućnih volumena, povećanje respiratorne frekvence i ventilatornih zahteva (36). U sklopu hipotireoidizma mogu se javiti hipotireoidna miopatija, neuropatija i smanjene neuromišićne transmisije (37), narušena razmena gasova, kao i pojava hipoventilacije alveola, naročito izražena

tokom epizoda egzacerbacije HOBP (19). Česti su i poremećaji ritma disanja nastali kao rezultat taloženja mukoproteina u gornjim disajnim putevima i smanjenja amplitude respiratornih pokreta (38).

Korelacija tireoidne i plućne funkcije, predstavljene kao odnos koncentracije tireoidnih hormona i plućnih volumena, bila je predmet istraživanja pojedinih naučnika. Dimopoulou i saradnici su utvrdili jako pozitivnu korelaciju između koncentracije ukupnog T4 i ukupnog T3 sa forsiranim ekspirijumskim volumenom u prvoj sekundi (FEV1), i to samo u slučajevima gde je FEV1 bio manji od 50% (20). Suprotno, Banks i Cooper nisu pokazali statistički značajnu vezu između koncentracije tireoidnih hormona i plućne funkcije kod bolesnika sa HOBP (39), što odgovara rezultatima Magda i saradnika (23). Pomenuti autori veruju da je endokrina disfunkcija koja se javlja u okviru HOBP posledica dejstva drugih faktora, a ne hipoksije ili hiperkapnije. Gow je, analizirajući funkciju štitaste žlezde kod 20 pacijenata sa HOBP u egzacerbaciji (najviša vrednost FEV1 40% od predviđene vrednosti), isključio postojanje veze između parcijalnih pritiska gasova u arterijskoj krvi i hormona štitaste žlezde kod bolesnika sa HOBP (26). Ovi rezultati se delom poklapaju sa nalazima Laghi i koautora, koji su takođe pokazali odsustvo značajne korelacije između TSH i T4, s jedne strane, i plućne funkcije i parcijalnih pritiska gasova u arterijskoj krvi, s druge strane, objašnjavajući to kao posledicu promena u koncentraciji hormona tokom epizoda egzacerbacije (18). Ista grupa autora utvrdila je da koncentracija slobodnog T3 pozitivno korelira s parcijalnim pritiskom ugljen-dioksida, što je naknadno potvrdio El-Yazed (40). Navedeni rezultati upućuju na negativnu korelaciju koncentracije slobodnog T3 i plućne funkcije. Pretpostavka je da ozbiljna opstrukcija disajnih puteva i preterana opterećenost respiratorne muskulature utiču na koncentraciju hormona štitaste žlezde kod bolesnika sa HOBP. Suprotno, Uzun je pokazao da hipoksija i hiperkapnija nisu u korelaciji s tireoidnim hormonima, i da su subklinički i klinički manifestni hipertireoidizam učestaliji kod bolesnika sa uznapredovalom HOBP nego kod kontrolnih ispitanika (24).

ZAKLJUČAK

Iako su podaci iz literature koji se odnose na funkciju štitaste žlezde u HOBP prilično neujednačeni, ne može se isključiti izvestan stepen poremećaja regulacije tireoidnih hormona kod nekih pacijenata. Značaj pojave tireoidne disfunkcije kod pacijenata sa HOBP ogleda se u povećanom riziku za nastanak respiratorne insuficijencije, a činjenica da se promene u koncentraciji hormona štitaste žlezde uglavnom javljaju tokom epizoda egzacerbacije ukazuju na značaj njihovog određivanja u prognozi bolesti. Disfunkcija štitaste žlezde, prezentovana kao

hipertireoidizam ili hipotireoidizam, svojim prisustvom indukuje dodatno oštećenje respiratorne funkcije.

LITERATURA

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2014. (www.goldcopd.org)
2. Guder G, Brenner S, Angermann CE, et al. GOLD or lower limit of normal definition? A comparison with expert-based diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in a prospective cohort-study. *Respir Res* 2012; 13: 13.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Risk Factors. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 20–5.
4. Cerveri I, Brusasco V. Revisited role for mucus hypersecretion in the pathogenesis of COPD. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 109–12.
5. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645–8.
6. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335: 931–7.
7. Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Smoking and symptom effects on the curves of lung function growth and decline. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 17–22.
8. Sandford AJ, Weir TD, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1380–91.
9. Lomas DA, Silverman EK. The genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2001; 2: 20–6.
10. Tudor RM, Petrache I. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* 2012; 122: 2749–55.
11. Celli BR. Update on the management of COPD. *Chest* 2008; 133: 1451–62.
12. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–50.
13. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27: 397–412.

14. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89.
15. Agusti AG, Sauleda J, Miralles C. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 485–9.
16. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 107: 1514–9.
17. Debigare R, Marquis K, Cote CH. Catabolic/anabolic balance and muscle wasting in patients with COPD. *Chest* 2003; 124: 83–9.
18. Laghi F, Adiguzel N, Tobin MJ. Endocrinological derangements in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 975–96.
19. Karadag F, Ozcan H, Karul AB, Yilmaz M, Cildag O. Correlates of non-thyroidal illness syndrome in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2007; 101: 1439–46.
20. Dimopoulou I, Ilias I, Mastorakos G, Mantzos E, Roussos C, Koutras DA. Effects of severity of chronic obstructive pulmonary disease on thyroid function. *Metabolism* 2001; 50: 1397–401.
21. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 76–80.
22. Verleden GM, Demedts MG, Westhovens R, Thomeer M. Pulmonary manifestations of systemic diseases. *Eur Respir Monogr* 2006; 34: 234–52.
23. Magd MG, Sabah SO, Manal AH, Taghreed SF, Rayyah AS, Heba HE. Pulmonary function tests and thyroid hormone level in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest* 2011; 60: 87–92.
24. Uzun K, Atalay H, Inal A. Thyroid hormone levels in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Gen Med* 2007; 4: 80–88.
25. Jack AE. Changes in chronic obstructive pulmonary disease patients with a preliminary study of thyroid function. *Metabolism* 2012; 150: 1397–401.
26. Gow SM, Seth J, Beckett GJ, Douglas G. Thyroid function and endocrine abnormalities in elderly patients with severe chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42: 520–5.
27. Ulasli SS, Bozbas SS, Ozen ZE, Ozyurek BA, Ulubay G. Effect of thyroid function on COPD exacerbation frequency: a preliminary study. *Multidiscip Respir Med* 2013; 8: 64.
28. Wiersinga WM. Nonthyroidal illness. In: Braverman LE, Utiger RD. *The thyroid. A fundamental and clinical text*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 247–63.
29. Rubello D, Sonino N, Casara D, Girelli M, Busnardo B, Boscaro M. Acute and chronic effects of high glucocorticoid levels on hypothalamic-pituitary-thyroid axis in man. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 437–441.
30. LoPresti JS, Eigen A, Kaptein E, Anderson KP, Spencer CA, Nicoloff JT. Alterations in 3,3959-triiodothyronine metabolism in response to propylthiouracil, dexamethasone, and thyroxine administration in man. *J Clin Invest* 1989; 84: 1650–6.
31. Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH. Opposite effects of dexamethasone on serum concentrations of 3,39,59-triiodothyronine (reverse T3) and 3,395-triiodothyronine (T3). *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 911–20.
32. Wouters EF, Schols MW, Celli B. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006; 38: 224–41.
33. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TI, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1428–32.
34. Pino-Garcia JM, Garcia-Rio F, Diez JJ, et al. Regulation of breathing in hyperthyroidism: relationship to hormonal and metabolic changes. *Eur Respir J* 1998; 12: 400–7.
35. Ingbar DH. The pulmonary system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD. *The thyroid. A fundamental and clinical text*. 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 781–8.
36. Kahaly GJ, Nieswandt J, Wagner S, Schlegel J, Mohr-Kahaly S, Hommel G. Ineffective cardiorespiratory function in hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4075–4078.
37. Laroche CM, Cairns T, Moxham J, Green M. Hypothyroidism presenting with respiratory muscle weakness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 472–4.
38. Pelttari L, Rauhala E, Polo O, et al. Upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med* 1994; 236: 177–81.
39. Banks WA, Cooper JA. Hypoxia and hypercarbia of chronic lung disease: minimal effects on anterior pituitary function. *South Med J* 1990; 83: 290–3.
40. Abo El-Yazed HA, El-Bassiony MR, Eldaboosy SM, El Gendi AE, Hashim M. Assessment of thyroid functions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuber* 2013; 62: 387–91.